



106 026389 4



1414

"RADON DOMESTIQUE ET
CANCER BRONCHO-PULMONAIRE"

THÈSE

pour le Diplôme d'État de Médecine

Présentée et soutenue publiquement le 17 septembre 1993

par

Eric SENE

né le 18 mars 1967 à Epernay (Marne)

Examineurs

Mr le Professeur **CATANZANO**

Mr le Professeur **VANDROUX**

Mr le Professeur **MELLONI**

Mde le Professeur **TUBIANA-MATHEIU**

Mr le Docteur **A. VERGNENEGRE**

Mr le Docteur **J. GRASSER**

Président

Juge

Juge

Juge

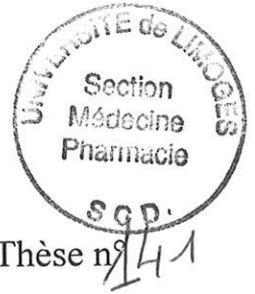
Directeur de thèse

Membre invité



UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



Année 1996

**"RADON DOMESTIQUE ET
CANCER BRONCHO-PULMONAIRE"**

THESE

pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 1996

par

Eric SENE

né le 18 mars 1967 à Epernay (Marne)

Examineurs

Mr le Professeur **CATANZANO**
Mr le Professeur **VANDROUX**
Mr le Professeur **MELLONI**
Mde le Professeur **TUBIANA-MATHIEU**
Mr le Docteur **A. VERGNENEGRE**
Mr le Docteur **J. GRASSER**

Président
Juge
Juge
Juge
Directeur de thèse
Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES FACULTE DE MEDICINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE

LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A mes parents,

pour m'avoir encouragé et guidé tout au long de mes études.
Qu'ils trouvent la paix du devoir accompli.

A la mémoire de mes grands parents,

avec toute mon affection et mon souvenir.

A l'ensemble de ma famille,

pour son soutien affectif.

Aux enseignants que j'ai croisés durant mon cursus de Médecine,

avec mon respect et mes salutations.

A mes amis.

A Samia,

L'amitié, comme l'Amour, est un élixir rare.
Heureux celui qui la rencontre dans son foyer.

A Lolita et Arthur,

J'aimerai éternellement lire dans vos yeux les images d'Avant
pour me souvenir du chemin qui y mène.

Un reproche accepté, ô grand roi, inspire le désir de ce qu'on ignorait auparavant.

Fragment du livre d'Isis
(Stobée, Florilegium, XIII)

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur **CATANZANO**

Professeur des Universités d'Anatomie Pathologique

Biologiste des Hôpitaux - Chef de Service

Nous rendons hommage à votre dévouement pour la recherche en cancérologie et pour l'enseignement de la matière médicale. Votre encouragement nourrit nos volontés scientifiques. Votre gentillesse et votre écoute disponible nous enchantent. Nous sommes heureux que vous ayez accepté de siéger comme président du jury.

A NOS JUGES

Madame le Professeur **TUBIANA-MATHIEU**

Professeur des Universités d'Oncologie Médicale

Médecin des Hôpitaux - Chef de Service

Nous sommes honorés de votre présence dans ce jury.

Vous éclairez nos recherches de votre connaissance médicale
et nous soutenez l'espoir de vaincre cette maladie.

Votre présence nous rassure car vos conseils sont précieux.

Nous vous prions de recevoir l'expression de notre estime.

Monsieur le Professeur **MELLONI**

Professeur des Universités de Pneumologie

Médecin des Hôpitaux

Votre aide nous a été nécessaire tout au long de ce travail.

Vous avez été notre maître en Pneumologie.

Vous nous avez montré la voie de la rigueur scientifique
et la richesse d'une âme humaniste.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur **VANDROUX**

Professeur des Universités de Biophysique et Traitement de l'Image
Biologiste des Hôpitaux - Chef de Service

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse.

Nous vous remercions de l'intérêt

que vous avez bien voulu accorder à ce travail

et de votre disponibilité pour tous les étudiants.

Pour la confiance que vous nous témoignez dans la recherche sur
les rayonnements, veuillez trouver ici l'expression de notre respect.

Monsieur le Docteur **VERGNENEGRE**

Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier

Vous avez guidé tous les étudiants intéressés par la Santé Publique dans notre région et d'autres horizons.

Veillez accepter nos remerciements pour la naissance de cette amitié.

Votre encouragement continu et votre volonté créatrice constituent un repère dans l'immensité de la recherche médicale.

Vous nous faites l'honneur d'être notre directeur de thèse.

Vos conseils nous ont orienté dans le remous des choix décisionnels.

Permettez nous de vous exprimer notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Docteur **GRASSER**

Président honoraire du Registre des Cancers du Limousin

C'est un grand honneur pour nous de pouvoir vous compter au nombre des promoteur de ce travail.

Votre éternelle volonté de connaissance scientifique alliée à votre pratique de la matière clinique nous abreuve de courage.

Votre disponibilité et votre enthousiasme nous éclairent sur ce qui fait de notre discipline, un art.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre profond respect et l'assurance de notre gratitude et de notre amitié.

Plan

Radon domestique et cancer broncho-pulmonaire

1. - Avant-propos

1.1. - Prolégomènes

1.1.1. - Les cancers bronchopulmonaires et l'exposition au radon

1.1.2. - Santé Publique et Recherche Médicale

1.1.3. - Position de l'enquête

1.2. - Le Registre des Cancers

1.2.1. - Les cancers : domaine majeur en Santé Publique

1.2.2. - Epidémiologie

1.2.3. - Le Registre des Cancers en Limousin

1.3. - Présentation de la thèse

2. - Uranium et radon : rappels physiques et biophysiques

2.1. - Dimension physique

2.1.1. - Les chaînes de l'Uranium

2.1.2. - Géophysique générale

2.2. - Répercussion biologique

2.2.1. - Altération de la matière

2.2.2. - Contexte d'évolution

3. - Les intervenants - Europe contre le Cancer

3.1. - Dispositions européennes

3.1.1. - Les organismes concernés

3.1.2. - Le rôle de la Commission Internationale pour la Protection
Radiologique (C.I.P.R.)

3.1.3. - Situation des pays européens

3.2. - Investissement en Santé Publique et développement de la recherche

3.2.1. - L'approche nationale du problème radon

3.2.2. - Développement régional

4. - L'enquête régionale - une étude étiologique

4.1. - La reconnaissance des particularités régionales

4.1.1. - L'enquête

4.1.2. - La mise en place des recueils

4.1.3. - Analyse dosimétrique

4.2. - Intérêt immédiat de cette étude

4.1.1. - Les risques potentiels et l'organisation de l'habitat

4.1.2. - La survie

4.3. - Perspectives et recherche fondamentale

4.3.1. - Etat de la recherche fondamentale

4.3.2. - Intérêts dans la prise en charge clinique

5. - Méthodologie statistique

5.1. - L'étude cas-témoins

5.1.1. - Introduction

5.1.2. - Confusion, stratification et appariement

5.2. - Le modèle logistique

5.2.1. - Bases statistiques

5.2.2. - Développement en recherche clinique

5.3. - La fraction étiologique

5.4. - Modèles d'analyse du risque radon

Annexe : lien entre Odds Ratio et Risque Relatif

6. - Analyse des données collectées en Limousin

6.1. - Description générale

6.1.1. - Sommaire

6.1.2. - Analyse globale

6.2. - Description géographique des patients inclus

6.2.1. - Descriptif socioprofessionnel

6.2.2. - Analyse de l'habitat

6.2.3. - Etat de santé

6.2.4. - Dosimétrie

6.3. - Analyse intermédiaire des dossiers collectés

6.3.1. - Les habitations à risque

6.3.2. - L'influence du radon

6.3.3. - L'influence du tabac

6.3.4. - Les cas et les témoins

7. - Méthodes de lutte contre le radon

7.1. - Aspects juridiques

7.2. - Méthodes simples de protection de l'habitat et de ses occupants

7.3. - Lutte contre le tabac

8. - Discussion

8.1. - Intérêts de l'enquête

8.1.1. - La méthodologie épidémiologique

8.1.2. - Le 'problème radon'

8.2. - Inférence statistique

8.2.1. - La méthodologie statistique

8.2.2. - Modélisation à visée étiologique

8.3. - Validité et validation de la base de données du Registre des Tumeurs

8.3.1. - Puissance de la base - une place pour le cœur

8.3.2. - Expérience et expérimentation

8.4. - Perspectives

8.4.1. - Le recueil prospectif de la survie

8.4.2. - L'oncogénèse radique et sa modélisation

Bibliographie

Avant-propos

1.1. - Prolégomènes

1.1.1. - Les cancers broncho-pulmonaires et l'exposition au radon

1.1.2. - Santé Publique et Recherche Médicale

1.1.3. - Positionnement de l'enquête

1.2. - Le Registre des Cancers

1.2.1. - Les cancers : domaine majeur en Santé Publique

1.2.2. - Epidémiologie

1.2.3. - Le Registre des Cancers en Limousin

1.3. - Présentation de la thèse

1.1. - Prolégomènes

1.1.1. - Les cancers broncho-pulmonaires et l'exposition au radon

Le cancer broncho-pulmonaire est suspect de lien direct avec l'exposition respiratoire à un gaz radioactif présent dans l'atmosphère (Hartley, 1984).

Ce gaz, noté ^{222}Rn , est le radon. Quelques bases de physique nous initieront à cet élément du microcosme, à sa genèse et à son parcours jusqu'à nos bronches. Nous étudierons aussi la répartition géographique des émanations.

L'exposition au radon est l'objet de nombreuses enquêtes épidémiologiques tant dans le milieu professionnel qu'à l'intérieur des habitations. Le risque domestique fixera la trame de cette étude.

1.1.2. - Santé Publique et Recherche Médicale

Nous allons nous arrêter quelques lignes sur la Santé Publique. L'adjectif qualifiant la santé nous fait toucher une part importante du rôle de cette spécialité. Ainsi, publique est pris dans le sens de population. Nous assistons au développement d'études touchant des zones de populations de plus en plus étendues.

Ainsi, le réseau des Registres des Cancers couvre une grande partie de la planète avec, comme débouchés, des estimations de l'incidence et de la prévalence, des calculs précis sur les causes de mortalité et son corollaire, la survie. Un travail

considérable de saisie a été effectué sur quelques décennies. Ce travail continue et seuls les pouvoirs publics peuvent y contribuer.

Nous utilisons des termes techniques épidémiologiques dont les estimations ne sont possibles que par des enquêtes appropriées regroupant les cas identiques d'une pathologie sur une période et une population. La recherche médicale est née avec la médecine. Elle est intégrée dans l'examen clinique des patients par les praticiens. Ont été ajoutées par la suite les explorations paracliniques. La partie analysable de ces données est recueillie par l'étude. Les enquêtes les plus fréquentes sont de nature descriptive. Elles ont lieu sur des échantillons, d'autant plus petits que la prévalence est faible, et satisfont au suivi d'une cohorte de personnes dans un souci de simple surveillance.

Stimulées par la recherche théorique en épidémiologie et les développements statistiques, les études se sont teintées de méthodes d'analyse plus fines pour la recherche étiologique et l'estimation de la survie. Apparaissent aussi des demandes axées sur l'analyse conjointe du coût et d'un paramètre d'évaluation de l'action de santé. Avec la théorie des utilités sont apparus les concepts de coût-avantage, coût-efficacité et coût-utilité. L'utilité et l'efficacité ont donné vie à l'évaluation en médecine.

Le développement des enquêtes, prenant en compte les coûts inhérents au protocole d'étude, à l'évolution de la maladie, à sa prévention et à son traitement, contribue à une meilleure compréhension de la Santé.

1.1.3. - Position de l'enquête

Nous sommes concernés, en Limousin, par l'exposition domestique au radon, différente selon l'ancienneté et l'état de l'habitat, la localisation géographique et la durée de séjour (Samet, 1989). Du fait de cette particularité, la recherche sur le radon est de longue date installée dans la région. C'est donc légitimement que nous prenons part à une étude cherchant à conforter le rôle du gaz et la cancérogenèse bronchique. Le risque doit être défini avec robustesse pour évaluer les nouvelles directions de recherche dans ce domaine. Cette étude devrait permettre une extrapolation au risque national, un grand nombre de départements étant soumis à cette exposition.

"Cancer bronchopulmonaire et exposition radique" est une étude multicentrique européenne qui se poursuit dans plusieurs régions, dont la Bretagne et les Ardennes, qui possèdent un sous-sol riche en minéraux. Pour le Limousin, plusieurs sites renferment divers éléments précieux au nombre desquels l'uranium et l'or. Exceptionnellement, nous serons chercheurs d'uranium ou plus exactement des descendants du radium. Parmi ces enfants, le radon-222 est l'élément isotopique incriminé dans la genèse du cancer broncho-pulmonaire.

En Limousin, l'enquête se déroule sur quatre ans de 1994 à 1997. Son intérêt consiste à explorer le "risque radon" sur les plateaux granitiques français.

1.2. - Les Registres des Cancers

1.2.1. - Les cancers : domaine problématique majeur en Santé Publique

Au niveau de la morbidité :

En France, le nombre de nouveaux cas, dits incidents, peut être estimé à partir des registres, enregistrement exhaustif des cancers dans quelques départements français. Aux dernières estimations, l'incidence annuelle des cancers est de 442 cas pour 100'000 hommes et 296 cas pour le même nombre de femmes (IARC - Cancer incidence in five continents, 1992).

La pathologie tumorale est le deuxième motif d'hospitalisation, représentant environ 10% des séjours. En 1990, elle couvre le quart des demandes d'allocation longue durée (ALD) déclarées chaque année au régime général de l'Assurance Maladie.

Au niveau de la mortalité :

Avec environ 150'000 décès par an, c'est la deuxième grande cause de mortalité pour l'ensemble de la population et la première entre 35 et 64 ans.

Alors que cette mortalité augmente régulièrement chez l'homme depuis 1950, on note pour la première fois un arrêt de la progression entre 1982 et 1990. Ce plateau est corrélé à la diminution des tumeurs du poumon et des voies aérodigestives supérieures.

Chez la femme, la mortalité est en légère régression car la baisse importante du nombre de décès par cancer de l'estomac et de l'utérus est supérieure à l'augmentation de la mortalité par cancer du sein.

Les deux facteurs de risque les plus clairement identifiés sont l'alcool et le tabac, qui seraient responsables de plus de 30% de l'ensemble des cancers.

Au niveau régional :

Les estimations fournies par le Registre des Cancers en Limousin montrent un taux d'incidence standardisé de 309 pour 100'000 habitants, équivalent à ceux calculés dans les registres départementaux. Cinq femmes pour huit hommes sont touchées par la maladie, de moyenne d'âge 67 ans et demi.

Le cancer pulmonaire et trachéo-bronchique représente 6,6 % des cas diagnostiqués dans la région. Il représente la troisième localisation chez l'homme après les tumeurs prostatiques et colo-rectaux. Ils sont dix fois plus fréquents chez l'homme que chez la femme où le nombre de cas reste faible par rapport aux tumeurs génitales et digestives.

La répartition par tranches d'âge montre une augmentation progressive à partir de 50 ans chez l'homme, avec un pic de fréquence à 75 ans. Les taux standardisés sont plus bas que la plupart des autres registres.

Les carcinomes épidermoïdes représentent 65 % des formes histopathologiques, les adénocarcinomes 13 % et les carcinomes à petites cellules 11 %.

Selon le temps :

- études transversales
- études longitudinales
- études semi-longitudinales

Selon la fluctuation des sujets à l'intérieur des groupes :

- études pures
- études mixtes

Selon leurs objectifs :

- études descriptives
- études analytiques
 - selon l'attitude
 - par observation
 - par essai (expérimentale)
 - selon la démarche logique
 - études inductives
 - études déductives
 - selon la forme de la comparaison
 - études cas-témoins (rétrospectives)
 - études prospectives (vraies ou historiques)

Suite aux premiers essais de type épidémiologie descriptive, les recherches se sont orientées vers la mise en évidence des causes et l'analyse des effets. Les méthodes de type inductive se développent au rythme des recherches en biostatistique. Ces méthodes par récurrence généralisent un raisonnement établi à partir d'un échantillon. Les résultats pouvant être lourds de conséquence, leur validité est mise à rude épreuve par la vérification de la robustesse des enquêtes et leurs répétitions dans le temps.

La méthodologie épidémiologique moderne a été bâtie à partir du problème du cancer. Les deux dernières décennies ont apporté plusieurs précisions sur l'épidémiologie du cancer.

Sur le plan des hypothèses, des relations solides ont été construites entre le cancer et divers facteurs d'exposition ou certaines habitudes de vie.

Sur le plan de la méthodologie, nous devons à l'épidémiologie du cancer le concept d'étude rétrospective, l'analyse multivariée, la quantification des relations causales (risque), la surveillance à partir des registres de population.

La stratégie actuelle est basée sur les modèles de causalité. Les idées proviennent d'au moins quatre sources dont l'association est profitable :

- des banques de données bien organisées,
- des observations cliniques,
- d'autres études épidémiologiques qui ont laissé certaines questions sans réponse,
- et des observations faites en laboratoire et dans le cadre du travail expérimental.

La recherche s'élabore à partir des études étiologiques, en suivant toute l'histoire naturelle du cancer. Les facteurs environnementaux prédominent : le tabac, l'alcool, les radiations ionisantes, les risques professionnels, les médicaments, certaines procédures diagnostiques et thérapeutiques. On remarque que dans la plupart des cas, l'exposition est délibérée et intentionnelle, en tout cas évitable. MacMahon a estimé que le seul abandon du tabac réduirait au dixième de son ampleur actuelle le problème du cancer du poumon dans la population américaine.

Le problème de l'épidémiologiste, face à la multitude de facteurs, est complexe. Il doit établir une hiérarchie plausible des facteurs étiologiques, détecter une éventuelle interaction dans les effets et combler les déficits dus aux divers biais sillonnant l'enquête.

L'épidémiologie du cancer se trouve dans une situation privilégiée face à d'autres pathologies ; elle dispose de sources de données spéciales (registres du cancer) et d'une méthodologie établie.

1.2.3. - Le Registre des Cancers en Limousin

Fondé en 1983 par le Docteur Grasser, le recueil des données est effectif depuis 1985. Dans le cadre du Comité d'Organisation, de Prévention et d'Action Sanitaire (C.O.P.A.S.), un tissu associatif s'est constitué pour la transmission anonyme de données sur le cancer, essentiellement l'organe atteint, le type de tumeur et la date de découverte. Cette base de données tend à couvrir l'ensemble de la population de la région. Nous disposons ainsi d'une surveillance spatio-temporelle des nouveaux cas.

La base de données a été l'objet de nombreux traitements permettant de mieux connaître la répartition des cas et l'éventuel relation avec des facteurs environnementaux, ainsi que des explorations axées sur des sous-ensembles de la population et des types de tumeurs, en particulier la femme et le sein. L'examen des incidences met en évidence des particularités qui doivent être examinées dans le cadre de la détermination et l'évaluation des causes.

L'aboutissement de plusieurs années de collaboration avec les laboratoires d'anatomie pathologique a permis l'édition du Registre des Tumeurs en Limousin en 1988-89. Parallèlement au recueil des données, le Registre s'oriente vers la saisie de renseignements concernant le suivi des patients diagnostiqués pour certaines localisations et sur des zones géographiques , complétant ainsi les données de mortalité issues des statistiques régionales.

Nous formalisons ainsi la volonté des initiateurs de la recherche régionale en épidémiologie par la participation à une étude de dimension européenne.

1.3. - Présentation de la thèse

1 - Plusieurs articles rapportent les effets des facteurs tabac, radon domestique et leur interaction sur la genèse d'un cancer du poumon (Tirmarche, 1994).

L'effet du tabac n'est plus à démontrer. Celui du radon reste à quantifier. Leur interaction est multiplicative sur le risque. Nous sommes donc au stade d'affinage des études étiologiques. De cette découverte naissent des réflexions concernant la protection des individus exposés.

2. - Nous allons effectuer dans un premier temps un voyage au cœur de la matière telle que l'ont exploré nos collègues physiciens. Le radon nous entoure et nous le côtoyons depuis l'apparition des premières formes de vie sur la Terre. Il devrait nous être familier.

Du fait de la structure particulière de l'uranium et malgré sa faible abondance parmi les minerais de la planète, cet atome a sa place dans l'évolution naturelle de notre système.

3. - Depuis qu'il y a de l'uranium, il y a du radon. Comme l'homme inspire de l'air, le granit expire du radon. Nous allons nous pencher sur la géophysique du sous-sol de certaines régions uranifères d'Europe. Nous y retrouverons les recherches effectuées antérieurement.

De nombreuses études environnementales ont détaillé les effets du radon dans les habitations et dans les mines. Nous nous intéressons à l'exposition aux faibles doses et n'aborderons pas le cas minier ni les risques professionnels.

4. - Le Limousin est une des régions les plus exposées aux émanations de radon (Rannou et al, 1989). Le public est amplement averti par les médias et la crainte de la radioactivité est transformée en une curiosité scientifique librement débattue. Un grand nombre de cas et de témoins participant à l'enquête ont exprimé leur désir de connaître les doses présentes dans leur environnement.

Nous présentons l'enquête en cours dans la région, le mode de recueil quantitatif de l'exposition et les recherches géniques.

5. - "Europe contre le Cancer" est un programme épidémiologique multicentrique européen dont le tuteur est la Commission des Communautés Européenne (CCE). En collaboration avec le Commissariat à l'Energie Atomique (C.E.A.) et un laboratoire de conception et de développement de films dosimétriques, le Registre des Cancers du Limousin organise les différentes phases de l'enquête.

L'intérêt se porte sur une analyse de la consommation tabagique et de l'exposition ainsi que sur la conception et la ventilation de l'habitat. Les expositions dans plusieurs habitations antérieures sont recueillies, afin d'affiner l'estimation du risque (Poffijn et al, 1992).

6. - La méthodologie statistique repose sur une analyse 1 cas pour 2 témoins par régression logistique. Nous allons détailler cette méthodologie et exposer une variante permettant de caractériser le risque imputable à l'exposition : la fraction étiologique.

Par ailleurs, il est nécessaire de modéliser les doses d'exposition et la consommation de tabac afin d'optimiser leur inférence dans l'analyse.

7. - Nous effectuerons une analyse simple des données disponibles par l'enquête en Limousin avec un relevé cartographique de la répartition des cas et des doses relevées. L'étude étant en cours, il n'est pas possible d'effectuer le calcul exact du

risque dans la région. L'analyse interviendra en fin de prospection. Le descriptif des variables principales nous permettra de mieux connaître la situation actuelle.

8. - Nous compléterons ce travail par la revue des possibilités de lutte contre cet élément naturel. La majeure partie de ce chapitre sera consacrée à la protection par modification de l'habitat. Nous interviendrons aussi sur le risque de l'association tabac et radon dans la genèse du cancer avant de discuter les résultats, la pertinence de l'enquête et les perspectives de recherche.

Uranium et radon

Rappels physiques et biophysiques

2.1. - Dimension physique

2.1.1. - Les chaînes de l'Uranium

2.1.2. - Géophysique générale

2.2. - Répercussion biologique

2.2.1. - Altération de la matière

2.2.2. - Contexte d'évolution

2.1. - Dimension physique

2.1.1. - Les chaînes de l'Uranium

Qu'est-ce que le radon ?

Le radon est un gaz radioactif qui provient de la désintégration de l'uranium et du radium présents dans la croûte terrestre. Sa désintégration donne naissance à des éléments eux-mêmes radioactifs puis à du plomb. Le radon fait partie de la classification chimique des gaz rares comme le néon, le krypton et le xénon.

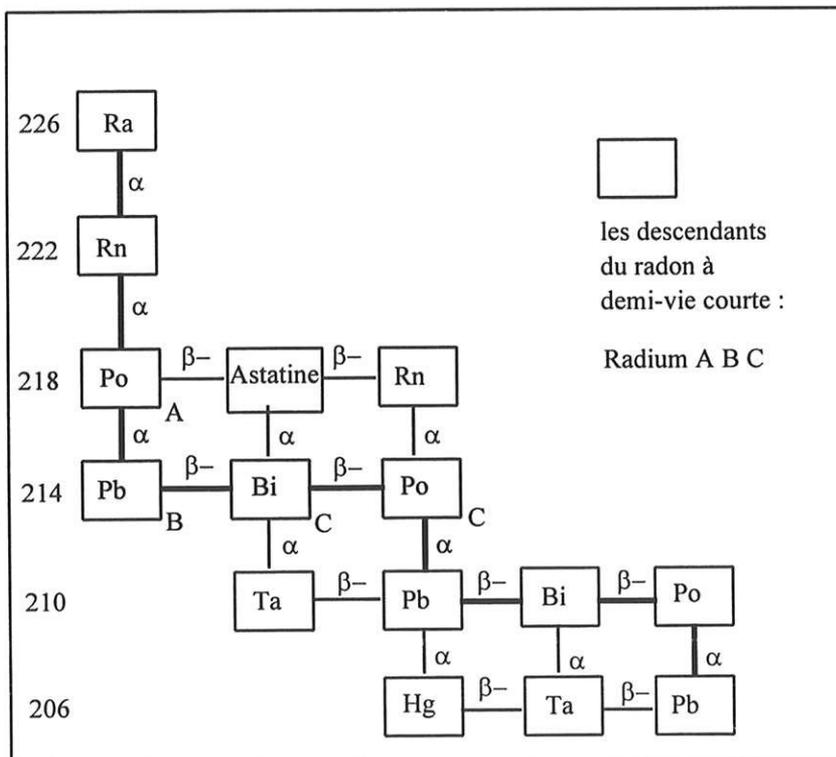
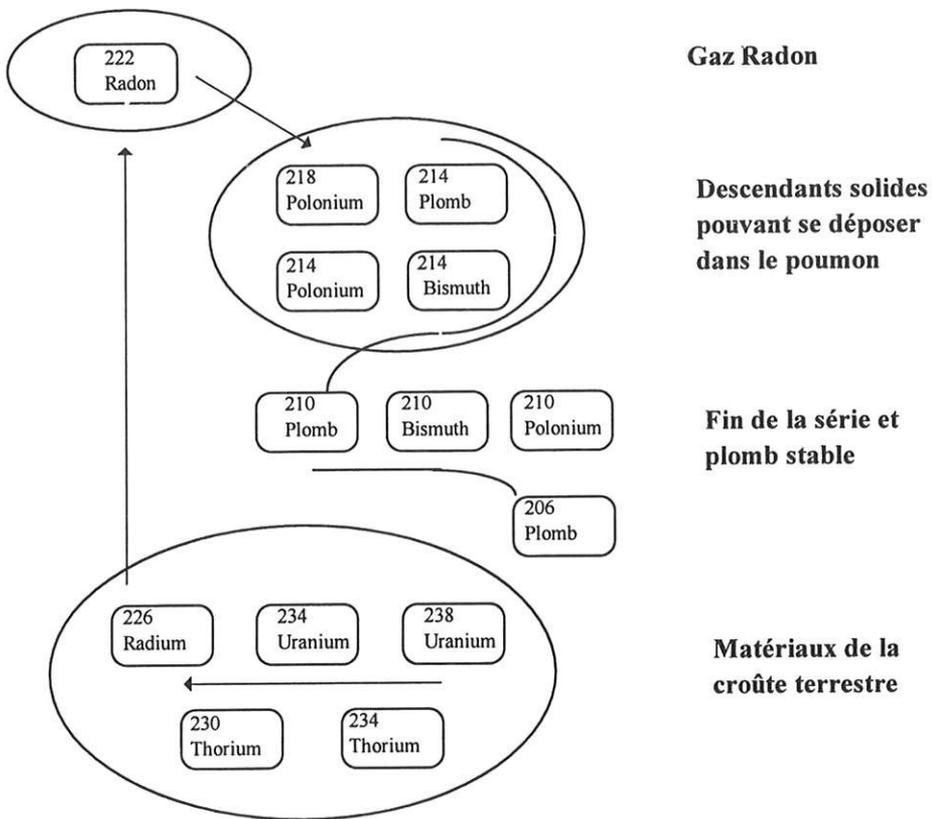
Ce gaz rare est monoatomique, inodore, incolore et sans saveur, ne réagit chimiquement avec aucun corps. Il existe sous la forme de trois isotopes qui font chacun partie d'une famille naturelle radioactive :

- le ^{219}Rn , de la famille de l'uranium 235,
- le ^{220}Rn , de la famille du thorium 232,
- le ^{222}Rn , de la famille de l'uranium 238 (*figure 2.1 et 2.1bis*).

Ce dernier nous intéresse dans le cadre de l'interaction avec l'homme. En effet, s'il existe en faible quantité, sa période de décroissance radioactive de quelques jours ¹ lui confère une large distribution dans l'atmosphère (Brill et al, 1994).

Il faut noter à ce niveau que nous parlons du radon comme responsable des dégâts occasionnés sur l'épithélium bronchique. En fait, les particules en cause sont les deux descendants alpha-émetteurs du radon, à savoir les deux atomes Polonium.

¹ 3,8 jours pour ^{222}Rn contre 4 secondes pour ^{219}Rn et 55 secondes pour ^{220}Rn



Figures 2.1 et 2.1bis : Chaîne du radon

On note aussi : 216-Polonium : Radium A
 214-Plomb : Radium B
 214-bismuth et 214-Polonium : Radium C

Place du radon dans l'exposition aux rayonnements :

Le radon 222 et ses descendants ² contribuent en moyenne, pour plus de 50%, à l'irradiation naturelle de l'homme (Clarke, 1989). En y ajoutant les sources d'exposition artificiel, ce taux reste de l'ordre de 37 %.

Radioactivité naturelle

Dans la nature, pour des régions à prédominance granitique, on trouve un grand nombre d'éléments atomiques stables (274, du fait d'une combinaison stable du nombre de neutrons et de protons dans le noyau : 165 pair/pair, 105 pair/impair, 4 impair/impair). Ceux-ci possèdent un nombre de neutrons égal ou légèrement supérieur au nombre de protons que l'on note symboliquement N et Z.

D'autres éléments instables ont en général une demi-vie ou période longue ($T = 10^{10}$ ans) mais possèdent des descendants qui peuvent posséder des demi-vies courtes.

Ainsi, parmi les éléments que nous venons de voir, on note :

- ${}_{90}^{232}\text{Th}$ avec une période T de $1,4 \cdot 10^9$ ans,
- ${}_{92}^{235}\text{U}$ de période $7,1 \cdot 10^8$ ans,

² radon et polonium sont α rayonnants, plomb et bismuth sont β rayonnants

2.2. - fission spontanée

Par exemple, pour 1 gramme d'uranium 238 naturel, on observe 20 fissions par heure.

3. - une transformation isomérique, qui correspond à une désexcitation électromagnétique des noyaux avec émission d'un rayonnement gamma (γ). Cette transformation peut survenir après des émissions α , β^- , β^+ , ou des phénomènes de capture électronique. On se rend compte que le rayonnement du radon fait intervenir la plus grosse particule rayonnante et certaines plus petites.

La décroissance du nombre de noyaux radioactifs suit une loi exponentielle, comme d'ailleurs bon nombre de paramètres naturels de décroissance. Nous verrons dans la méthodologie statistique l'importance de cette loi dans les calculs du risque.

Le nombre de noyaux persistant après un temps t , $N(t)$ s'exprime en fonction du nombre de noyaux au temps 0 (N_0) et de la constante radioactive de l'élément λ :

$$N(t) = N_0 \cdot \exp^{-\lambda t}.$$

Suite à la découverte du radium par Marie CURIE, on nomme curie une unité de l'activité d'un gramme de ${}^{226}_{88}\text{Ra}$ dans lequel surviennent $3,7 \cdot 10^{10}$ dps (37 milliards de désintégration par seconde ou becquerel).

Parmi les descendants du radon, les polonium-218 et polonium-214 sont α émetteurs. Quand ces émissions sont inhalées jusqu'aux alvéoles et s'y déposent, les cellules tapissant la muqueuse respiratoire sont endommagées à un tel niveau qu'une tumeur peut se développer.

2.1.2. - Géophysique générale

L'analyse du sol nous éclaire sur l'origine de la radioactivité dans la région. Les granits sont des roches cristallines très résistantes à l'usure et aux agents atmosphériques. D'origine magmatique, leur origine peut être éruptive ou métamorphique (transformation solide, par contact, sous l'effet de la pression et de la chaleur). Constituants majeurs de la croûte terrestre, ils se composent essentiellement de quartzite (silice cristallisée), de feldspath alcalin (en grande quantité, aluminosilicate de Na, Ca ou K) et de mica (silicate d'Al ou K infusible).

A l'intérieur de ces roches, il existe des filons d'éléments simples, en quantité variable selon la région. En Limousin ont été extraites quelques ressources minières particulières : de l'or à Saint Yrieix la Perche, de la fluorine (CaF_2 dans le nord du département) et de l'uranium par la COGEMA au site de Razès et par Total Compagnie Minière Française à Jouac dans le canton de Saint Sulpice les Feuilles.

D'autres minerais sont présents dans la région mais à des doses rendant impossible toute exploitation : la barytine, le plomb, l'étain, le tungstène ou wolfram, l'antimoine proche de l'arsenic, le béryllium utilisé dans les réacteurs nucléaires et le titane réputé pour sa dureté.

L'uranium est un métal lourd ($d=18.7$), extrait de l'urane sa forme oxydée UO_2 , faiblement radioactif, constitué de trois isotopes dont ${}^{235}_{92}\text{U}$ fissile et ${}^{238}_{92}\text{U}$ fertile. On le trouve essentiellement dans un cristal appelé *pegmatite*, roche magmatique à très grands cristaux, souvent associé au granit, et qui peut contenir en grande abondance de l'uranium, du bore et du lithium. Son extraction, l'enrichissement et le retraitement sont gérés par la COGEMA.

2.2. - Répercussion biologique

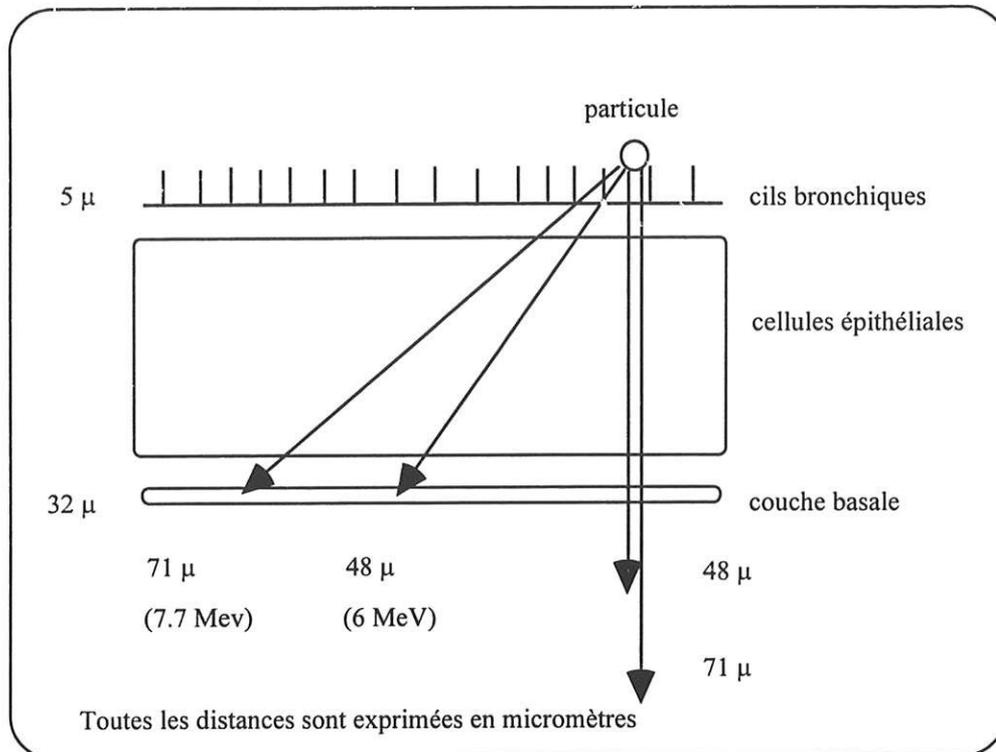
2.2.1. - Altération de la matière

Nous approchons du biologique. Ce rayonnement α a une action sur le monde vivant. Cette énergie très puissante va pénétrer dans le corps et interagir avec lui.

Les rayonnements rencontrent de la matière. Au niveau atomique, les interactions s'effectuent avec les électrons, les champs magnétiques des noyaux et quelquefois avec les noyaux eux-même.

Pour chaque interaction est défini un pouvoir d'arrêt et un parcours moyen. On sait par exemple que pour la peau, ou tout autre tissu composé en majorité d'eau, la zone traversée par l'atome d'hélium, avant son arrêt, est de l'ordre de quelques dizaines de microns.

Pour les deux alpha, émis par les descendants du radon, d'énergie 6 et 7,7 MeV (méga électronvolt), les épaisseurs traversées sont de 48 et 71 μm . Ce trajet est linéaire, quelques fois dévié, mais atteint de toute manière la basale histologique de l'épithélium bronchopulmonaire (BEIR IV).



On parle alors de L.E.T. (transfert linéique d'énergie) qui possède une mutagénicité conjointe avec la dose délivrée.

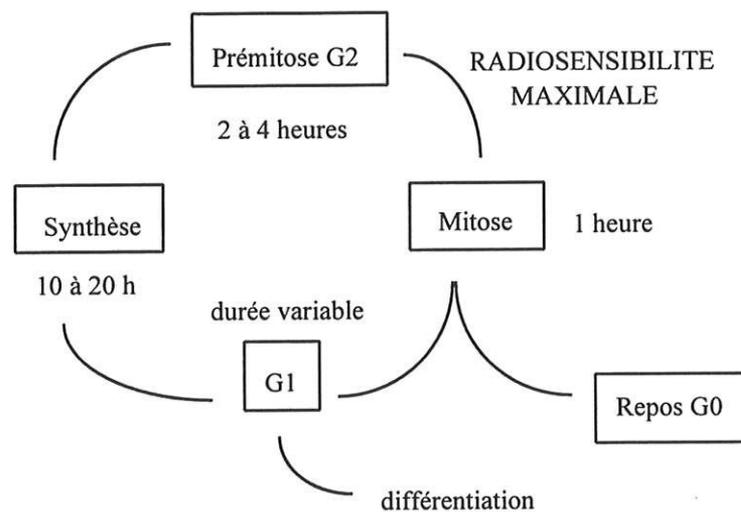
Dans l'oncogénèse, plusieurs facteurs externes sont suspectés comme initiateurs des tumeurs. Les rétrovirus qui insèrent leur code génétique dans la chaîne d'A.D.N. (acides désoxyribonucléiques) de l'hôte. Les rayonnements ionisants et les produits chimiques permettent, par destruction de l'allèle dominant, l'expression d'un gène initialement présent. On connaît ainsi dans le génome du rat, cent oncogènes potentiels. L'activation des oncogènes est responsable d'environ 10 à 15 % des cancers, en particulier les lymphomes et les leucémies (Bertin et al, 1991).

Si on hybride des cellules cancéreuses avec des cellules normales, par exemple des fibroblastes, différents auteurs anglo-saxons (Harris 1971, Stanbridge 1976) ont

mis en évidence une suppression de l'activité oncogène des premières. Les recherches ont permis d'isoler plusieurs de ces gènes dits suppresseurs.

Les principaux travaux actuels s'attachent à l'étude du gène Rb, associé au rétinoblastome avec une sensibilité de 100 % (Cavanee, 1985), localisé sur le chromosome 13.

Le gène p53 sur le même chromosome fait l'objet de nombreuses recherches. Tous deux sont responsables de l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1 et agissent dans la différenciation cellulaire.



Plusieurs types d'altération sont possibles sur le gène :

- la perte d'une partie du chromosome,
- la mutation d'un allèle par non-disjonction lors d'une mitose, survenue d'une délétion, d'une recombinaison génétique ou de mutations locales. Dans ce dernier cas, la mutation n'est jamais aléatoire. La lésion du chromosome rend la cellule incapable

de synthétiser de nouvelles protéines. Elle vit alors sur ses réserves, selon son type, son état quiescent ou croissant.

L'altération du gène est retrouvée dans de nombreuses localisations tumorales, en particulier le colon, la peau, le sein et le poumon.

De manière spécifique pour le cancer du poumon par tabac, nous observons souvent une transversion G:C en T:A qui concerne les exons 5-9, dans la partie centale du gène p53. Le gène K-ras est aussi fréquemment touché avec des modifications touchant les codons 146-161, 195-208 et 249.

De nombreuses données de laboratoire fournissent des informations qui indiquent que les particules alpha issues des descendants du radon provoquent des mutations dans des cellules de culture, des transformations oncogéniques sur des cellules in vitro et des tumeurs en expérimentation animale. Du fait du transfert linéaire de l'énergie par la particule, on peut évaluer les niveaux de sensibilité des cellules même pour des faibles doses chroniques. La sensibilité est maximale pour des transferts de l'ordre de 100-200 keV/ μm . Les dommages causés sont irréparables pour l'A.D.N. Il s'ensuit une mort cellulaire, une stérilisation ou une mutation. Les particules α sont en effet celles qui possèdent le plus grand effet biologique (Relative Biologic Effectiveness). Elles constituent donc la clé de notre recherche. D'autres études sont en cours sur les autres rayonnements.

Les recherches actuelles s'orientent sur trois points selon les recommandations du Committee on Health Effects of Exposure to Radon (BEIR VI) :

- évaluer les modèles biophysiques d'action des rayonnements sur la matière, en particulier l'effet de l'inverse dose rate selon lequel il existe une dose maximale pour l'effet du rayonnement au delà de laquelle l'effet de la dose s'inverse,
- comparer les risques et déterminer les pathologies provoquées par les radiations à faible L.E.T.,
- détailler les inductions et les réparations moléculaires suite à l'exposition à un rayonnement α .

2.2.2. - Contexte d'évolution

Il est commun de lire que le radon entoure l'homme et l'ensemble de l'évolution terrestre depuis la nuit des temps. Peut-être serions-nous restés au stade protéique si quelques mutations n'avaient provoqué le rapprochement de celles-ci et le début d'un nouveau cycle. Nous envisageons la radioactivité sous son versant pathogène mais il est possible qu'elle ait, comme tout élément naturel, un rôle dans notre évolution.

Il convient de porter plus avant une réflexion sur l'éventuel effet "naturel" des faibles doses de rayonnements sur l'évolution humaine à l'échelle des populations.

Pour notre part, l'étude de l'exposition au radon s'inscrit dans un contexte de pathologie clinique. La lutte contre le cancer ne doit négliger aucune hypothèse et les connaissances que nous acquérons en carcinogénèse, en particulier par l'étude de phénomènes microscopiques, nous rapprochent de la compréhension de ces phénomènes complexes.

La présence du sous-sol riche en uranium est, pour le Limousin, une richesse naturelle et épidémiologique. Nous devons posséder la plus grande information possible sur ce sujet afin de pouvoir orienter les décisions futures prises pour l'amélioration de l'habitat et de la santé.

Les intervenants - Europe contre le Cancer

3.1. - Disposition internationale

3.1.1. - Les organismes concernés

3.1.2. - Le rôle de la C.I.P.R.

Commission Internationale pour la Protection Radiologique

3.1.3. - Situation internationale

3.1.4. - Situation des pays européens

3.2. - Investissement en Santé Publique et essor de la recherche clinique

3.2.1. - L'approche nationale du problème radon

3.2.2. - Développement régional

Annexe

3.1. - Disposition internationale

3.1.1. - Les organismes concernés

Les données mondiales sont issues d'une volonté des pays les plus industrialisés de coordonner les renseignements et les recherches sur l'exposition à la radioactivité.

L'harmonisation des enquêtes de tout type permet en effet d'obtenir des résultats robustes pour un moindre coût. La communauté internationale se mobilise pour l'évaluation du "risque radon". Les différents états membres bénéficient de normes déterminées suites aux travaux menés par différents groupes, au nombre desquels figure la Commission Internationale pour la Protection Radiologique (C.I.P.R.) (Clarke, 1995). Elle est la seule à fournir un cadre complet de référence pour la prise en compte du "risque radon" dans les habitations. Sans détailler les interventions des différents groupes, nous allons aborder plusieurs niveaux d'action dans ce domaine.

Au niveau mondial :

Différentes organisations ont compétence dans l'évaluation des risques et l'édition de recommandations. La plus importante à ce niveau est la Commission Internationale pour la Protection Radiologique (C.I.P.R.). Nous exposerons son rôle après celui de l'Organisation Mondiale pour la Santé (O.M.S.).

L'O.M.S. a une vocation scientifique médicale. Dans le domaine de l'exposition domestique au radon, elle se concentre sur la fixation de *seuils d'intervention* en deçà desquels il existe un risque en terme de santé des populations.

Elle conseille ainsi de prendre en compte, pour la construction d'édifices, les concentrations supérieures à **100 Bq/m³**.^{1 2} Cette limite devrait permettre d'éliminer les risques futurs d'exposition à de trop fortes doses.

Pour les constructions sur pied, elle recommande de procéder à des modifications rapides de l'habitat si les concentrations atteignent **400 Bq/m³**. Ces limites sont la première étape de la prévention du risque. Les mesures doivent être engagées avant que la dose totale ne soit supérieure à **2000 Bq/m³/an**.

L'Organisation mondiale de la Santé préconise aussi de procéder à des études et un suivi épidémiologique dans les régions à fortes concentrations en radon (O.M.S., 1987).

Deux autres instances doivent aussi être citées :

Le Comité Scientifique des Nations Unies pour l'Etude des Effets des Rayonnements Ionisants (U.N.S.C.E.A.R.). Ce comité n'émet aucune recommandation. Son activité est essentiellement du domaine de la recherche et vise à déterminer les niveaux d'exposition. Ainsi, on estime que le radon domestique est responsable de **53%** environ de l'exposition naturelle à la radioactivité. Avec les expositions artificielles, l'ensemble des sources représente 1 à 2 milliGray par an (*figure 3.1*).

¹ "Indoor air quality : radon and formaldehyde", World Health Organisation - Office for Europe, Copenhagen, 1986 - (Report on WHO meeting, Dubrovnick, 26-30 August, 1985).

² Becquerel par mètre cube. 1 becquerel = 1 désintégration par seconde.

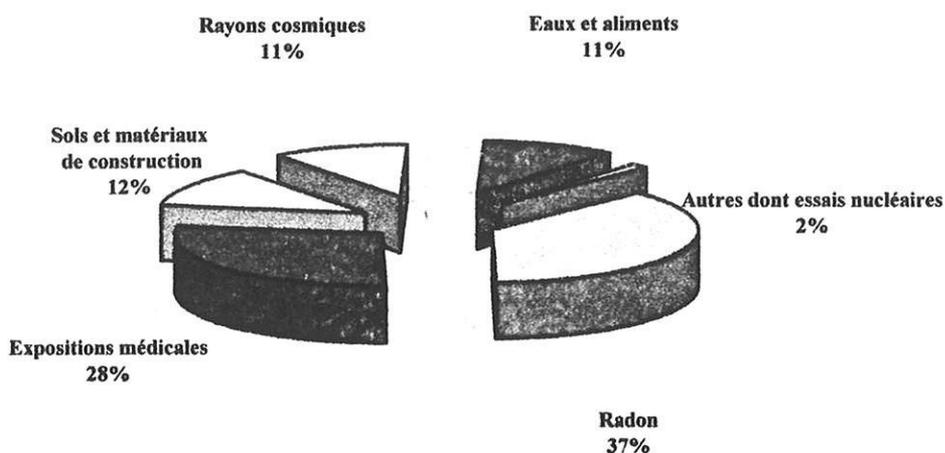


Fig. 31 : place du radon dans l'exposition aux rayonnements

La Conférence Internationale sur la Qualité de l'Air Intérieur et le Climat participe à la prise en compte du risque radon en s'intéressant aux effets des radiations sur la santé de la population des pays membres (Canada, Grande Bretagne, Suède, etc.).

D'autres organisations compétentes sont plus discrètes sur la question du radon, en particulier le Programme des Nations Unies pour l'Environnement (P.N.U.E.) et l'Agence pour l'Energie Nucléaire (A.E.N.) émanant de l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (O.C.D.E.).

Les efforts semblent plus marqués au niveau régional.

Intervention de l'Union Européenne

Les recommandations suivent une progression ciblée du risque avec, dans un premier temps, une détermination des régions radonifères. Intervient ensuite une période de mesure des débits de doses à l'intérieur et à l'extérieur des habitations et des concentrations en radon.

En Europe (*annexe 3.1*), deux moyens d'action sont décrits dans la prévention du risque radon. D'une part, l'Action de Collaboration Européenne (E.C.A.) regroupent des scientifiques de différents pays sous l'égide de l'Union Européenne dans une activité de recherche et de diffusion des informations sur la qualité de l'air intérieur (Saunders). D'autre part, l'Union Européenne est dotée de compétences normatives qui découlent du traité Euratom, établi en 1957, et dont un des chapitre est relatif à la protection sanitaire.

Nous retrouvons les recommandations habituelles, puisqu'en février 1990, le niveau moyen annuel de référence pour l'abaissement du niveau de radon dans les bâtiments existants est fixé à 400 Bq/m³ et à 200 pour le bâti neuf. A ces niveaux sont prévues des mesures d'information de la population.

Nous ne sommes donc pas encore à l'utilisation de mesures contraignantes. En Europe, ce processus est bloqué par l'Allemagne et la France, réticentes à la fixation de normes directives. Dès 1992, la Commission de l'Union Européenne rédigeait un projet reprenant les recommandations de la C.I.P.R. Bien que cette organisation n'ait aucun pouvoir sur les Etats, son influence en fait le spécialiste de la prévention du risque radon dans les habitations et les locaux publics.

3.1.2. - Le rôle essentiel de la Commission Internationale pour la Protection Radiologique (C.I.P.R.)

Depuis la découverte des rayons X en 1895,, les scientifiques ont conscience de la nécessité d'une protection contre le rayonnement ionisant. Après le décès de nombreux pionniers de la radiologie , il fut décidé la création en 1928 d'un comité scientifique international chargé d'émettre les premières recommandations en matière de radioprotection. Après la seconde guerre mondiale, ce comité prend le nom de C.I.P.R.

La publication n°26 propose de recourir à des campagnes de mesures afin de déterminer les caractéristiques communes des maisons où les niveaux sont supérieurs au *niveau d'investigation* puis, sur une même région, de rechercher quelles maisons possèdent des niveaux supérieurs au *niveau d'intervention*.

La publication n°60 fixe des seuils d'intervention différents selon l'ancienneté de l'habitat, à savoir 200 Bq/m³ pour les maisons anciennes et 100 Bq/m³ pour les récentes. La différence est expliquée par le coût des travaux induit par la modification des maisons bâties.

La publication n°65, datant de 1993, est la plus complète en ce qui concerne la prise en compte globale du "risque radon" dans les locaux. Elle souligne, en premier lieu, la nécessité de définir les zones radonifères de manière à cibler les actions de prévention, pour l'habitat existant, l'habitat futur et le lieu de travail. Les recommandations diffèrent selon le lieu considéré et nous remarquerons simplement que les niveaux d'action les plus bas concernent l'habitat. La Commission se contente dans ce cas d'énumérer les moyens pour réduire les concentrations de radon.

Quelques critiques sont émises à l'encontre des recommandations de la C.I.P.R. Il s'agit principalement des observations du Groupement des Scientifiques pour l'Information sur l'Energie Nucléaire (G.S.I.E.N.). Les estimations du risque pour l'induction du cancer sont probablement sous-estimées. Les effets des rayonnements ionisants se sont révélés plus importants que ce que l'on avait cru de prime abord. Par ailleurs, la C.I.P.R. affirme que "*la partie maîtrisable des expositions doit être maintenue aussi faible, on parle de dose admissible ou taux acceptable, qu'il est raisonnablement possible, les facteurs économiques et sociaux étant pris en compte*". La critique porte sur le caractère flou de la recommandation et sur les limites des compétences économiques et sociales de la Commission. Certains de ces conseils ont été définis pour des expositions artificielles à la radioactivité et leur traduction pour le radon peut paraître confuse.

La C.I.P.R. demeure néanmoins l'organisme phare en matière de protection contre le risque radon et nous utiliserons les normes définies et utilisées par tous les pays européens pour la caractérisation du risque dans notre région.

3.1.3. - Situation internationale

Le radon fut isolé en 1900 par F.E. Dorn, à la suite des travaux de Marie Curie (1867-1934) sur la radioactivité naturelle du radium en 1898 et les découvertes analogues de R.B. Owens et E. Rutherford sur le thorium et l'actinium en 1899. Dès 1904, des études sur la radiotoxicité de ce gaz sont mises en route par les français C. Bouchard et V. Balthazard, études à l'origine de l'utilisation médicale des rayons X et gamma. Au milieu du siècle, certains constatent une nette augmentation de la mortalité par cancer des sujets exposés professionnellement au gaz, dans les mines

mortalité par cancer des sujets exposés professionnellement au gaz, dans les mines métalliques d'Allemagne et de Yougoslavie où les doses peuvent atteindre 100'000 Bq/m³. D'autres, dans un but thérapeutique, injectent du radium par voie intraveineuse ou l'ajoute dans l'eau de boisson. Il existe encore une station thermale en Autriche employant des traitements au radon.

Sans rentrer trop avant dans les détails inhérents à chaque pays, nous remarquons que les pays précurseurs en matière de radon possèdent une tradition environnementaliste très marquée.

Ces pays intéressés très tôt par le problème radon sont les Etats d'Amérique du Nord et les pays scandinaves.

Le Canada s'est penché sur la question dès les années 1980. En 1985, E.G. Letourneau¹ estime qu'il est impossible d'établir des normes communes à tout le territoire mais qu'il est conseillé d'intervenir dès que le niveau dépasse un certain seuil. Une analyse coût-bénéfice poursuivie par la suite a montré qu'un coût moyen d'intervention de 7500 \$ sur l'habitat existant ne pouvait être soutenu que pour des doses supérieures à 800 Bq/m³. Ce niveau fut finalement adopté par les autorités fédérales et les provinces.

Les Etats-Unis, où le problème radon est considéré comme l'une des plus graves menaces environnementales pour la santé, se préoccupent de ce risque depuis 1970 (Neuberger, 1992). L'Environmental Protection Agency (E.A.P.) élabore pour le congrès américain le "Indoor Radon Abatement Act" (1988) qui définit les objectifs à long terme de réduction des teneurs en radon. Ce mode d'intervention est celui que

¹ E.G. Letourneau, "Limitation of exposure to natural radioactivity in Canada", The science of the total environment, Netherland, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1985.

nous adopterons et que nous exposerons dans les méthodes de lutte. En 1992, l'E.P.A. a publié un "Guide pour la réduction du radon à l'usage des consommateurs" suivi du "Home Buyers' ans Sellers' guide to radon" en 1993. D'autres ouvrages sont disponibles concernant la lutte dans les écoles, en particulier celle de Bessines, et dans le cadre de constructions nouvelles. On peut noter à ce niveau que l'ensemble des interventions de mesure sont gratuites pour le contribuable américain.

Pour les pays scandinaves, il existe une organisation régionale de radioprotection regroupant le Danemark, la Finlande, l'Islande, la Norvège et la Suède, le Nordic Radiation Protection Institute. Il conseille une action facultative dès 100 Bq/m³, une intervention obligatoire à partir de 400 Bq/m³. En Suède, les travaux sont pris en charge à la hauteur de 50% avec un maximum de 50'000 SEK (33'000FF) à partir de concentrations de 400 Bq/m³. Ce pays est un des rares à avoir un programme de suivi à long terme des habitations traitées pour un problème radon, d'autant plus que les résultats du suivi peuvent être contradictoires (Swedjemark, 1994).

3.1.4. - Situation européenne

L'impression générale sur l'intervention des pays européens est plus frileuse. En dehors du Royaume-Uni, véritable exemple européen, les pays membres sont plutôt hésitants sur l'imposition des recommandations élaborées voilà plus de vingt ans (Batier, 1995).

En Grande Bretagne, le Ministère de l'Environnement est chargé d'établir les normes de protection. Pour cela, il dispose des recommandations du National

Radiological Protection Board, qui le conseille et conduit les recherches dans ce domaine. La limite pour l'habitat existant est de 200 Bq/m³. Les mesures sont gratuites et les frais de réhabilitation pris en charge partiellement. Deux dispositions principales sont consignées dans la Building Reglementation de 1984 et le Local Government and Housing Act de 1989.

Les Etats européens du Nord, regroupés en Benelux, possèdent des normes différentes s'étendant de 150 à 250 Bq/m³. On notera uniquement la notion de niveau d'insalubrité à 1500 Bq/m³ instauré par la Belgique.

Dès 1985, la commission de radioprotection allemande reconnaît le risque potentiel du radon domestique (Steinfeld, 1995). Le risque, modéré à l'Ouest (40 Bq/m³), peut être très élevé dans la région des mines métalliques du Scheenberg avec des taux dépassant 10'000 voire 100'000 Bq/m³. Dès le XVIème siècle, Paracelse découvrait que la presque totalité des mineurs de cette région mourraient d'une maladie alors inconnue, "mala metallorum". Depuis la découverte du lien entre radon et cancer du poumon, en 1940 par Evan et Goodman, l'Allemagne s'est dotée de mesures protectrices au profit des mineurs. A l'intérieur des habitations, le seuil est fixé à 250 Bq/m³.

En guise d'anecdote, l'exemple autrichien qui, malgré les connaissances scientifiques avancées sur le problème, continue à vanter les bienfaits et les vertus curatives de ce gaz.

3.2. - Investissement en Santé Publique et développement de la recherche

3.2.1. - L'approche nationale du problème radon

Globalement, les pays européens du pourtour méditerranéen ont de réelles difficultés à traiter de la radioactivité et de la radioprotection. La Grèce est peu concernée par le problème. En Italie, L'Institute Superiore di Sanita recommande de se ranger aux positions de la C.I.P.R. En Espagne et au Portugal, certaines régions présentent des taux élevés préoccupants.

La France est particulièrement concernée par les conséquences éventuelles de l'exposition domestique puisque le radon est la première cause d'irradiation naturelle. Certaines régions présentent des concentrations radonifères importantes. Une campagne de mesure réalisée par le Commissariat à l'Energie Atomique dans 2500 maisons sur 35 départements révèle que 5% de la population est exposée à plus de 200 Bq/m³ et 1,5% à plus de 400 Bq/m³ (*annexe 3.2*). Un million de français seraient donc soumis à des doses jugées dangereuses (IPSN, 1994).

Nous ne possédons aucune réglementation ou recommandation propre à la lutte contre l'exposition au gaz. De ce fait, les accidents médiatiques sont le seul moyen d'information de la population. Pourtant, après la découverte nationale du radium, le monde scientifique a refusé de voir un quelconque danger dans l'exposition au radon, comme en témoigne leur utilisation en thérapeutique.

Les premières surveillances sont intervenues pour les mineurs d'uranium, grâce aux travaux du C.E.A. créé en 1945. Il faut attendre une étude de grande

envergure publiée en décembre 1985 pour établir le lien entre cancer du poumon, exposition professionnelle au radon et surmortalité. Il a ainsi fallu quarante ans aux autorités françaises pour admettre la nécessité d'une réglementation du risque radioactif dans les mines.

Parallèlement, depuis le début des années 1980, se développe une prise de conscience pour le risque domestique. Une brochure d'information est éditée en 1992 par l'Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire (I.P.S.N), qui coordonne aussi l'enquête européenne en cours.

La position du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (C.S.H.P.F.) illustre une volonté de s'engager dans la réflexion sur l'élaboration d'un système préventif, afin de s'allier à "l'intérêt qui se manifeste actuellement vis à vis du radon sur le plan international (...)". La France se trouve donc en phase d'étude en matière de radon domestique.

Trois raisons peuvent expliquer le retard français en matière de radon domestique. Il tient déjà aux incertitudes concernant l'importance du risque encouru. A. Rannou précise que l'extrapolation des risques calculés à partir des données de mineurs est hasardeuse et qu'il est préférable d'estimer le risque dans le cadre d'une vaste enquête cas-témoin. Le problème principal réside dans l'évaluation des doses d'exposition antérieures. Ainsi, comme l'affirmait le professeur M. Tubiana lors d'un colloque à la faculté de Médecine de Limoges (mars 1994), "s'il est impossible, en l'état actuel de nos connaissances, de conclure à l'existence d'un risque négligeable, l'hypothèse inverse reste également à prouver."

Dans un autre cadre, les enjeux financiers et techniques peuvent s'avérer dissuasifs. Il existe une liste non exhaustive des traitements possibles. Nous

exposerons les principales techniques inspirées d'ouvrages du Centre Expérimental du Bâtiment et des Travaux Publics (C.E.B.T.P.) et de l'E.P.A. Le rapport coût-efficacité optimum semble être atteint par les méthodes de ventilation, bien qu'elles possèdent aussi des inconvénients.

La troisième raison va de pair avec les rapports difficiles des français avec les questions de radioactivité. L'absence de vulgarisation du phénomène, la culpabilité ressentie du fait du développement du nucléaire civil entraînent des difficultés pour assurer des méthodes de prévention correctes. Les médias ne sont intéressés que lors des "accidents" et les instances informées, comme le Service Central de Protection contre les Radiations Ionisantes (S.C.P.R.I.), restent muettes sur la question, probablement du fait du lien étroit avec la Défense Nationale. Récemment, le S.C.P.R.I. a été remplacé par l'Office de Protection contre les Rayonnements Ionisants (O.P.R.I.) qui entend mener une véritable politique de radioprotection.

La faiblesse des recherches épidémiologiques en la matière est expliquée par la crainte de la réaction du public, par analogie avec l'expérience américaine qui avait été responsable d'un état de panique avec vente massive d'habitations susceptibles de renfermer du radon.

Sans dédramatiser ni alarmer les habitants des régions concernées, les spécialistes et les autorités ont pris conscience du problème et semblent déterminés à trouver des solutions. Les ouvrages publiés, les études engagées et l'amorce d'une réflexion sur un seuil d'intervention en sont des illustrations. Viendra par la suite la généralisation de l'information afin d'élargir la prise de conscience à la population entière.

3.2.2. - Développement régional

L'amélioration des connaissances sur la cancérogenèse radique repose d'abord sur les constatations cliniques puis sur l'expérimentation radiobiologique et les enquêtes épidémiologiques. Sur le plan de la décision, le développement de la radioprotection fait une place importante à l'évaluation quantitative du risque, dite "relation dose-effet". Plusieurs institutions comme la Commission Internationale de Protection Radiologique, le Comité Scientifique des Nations Unies sur les Effets des Rayonnements Ionisants ou le comité sur les Effets Biologiques des Radiations Ionisantes de l'Académie des Sciences des Etats-Unis, définissent cette relation comme un outil de gestion du risque.

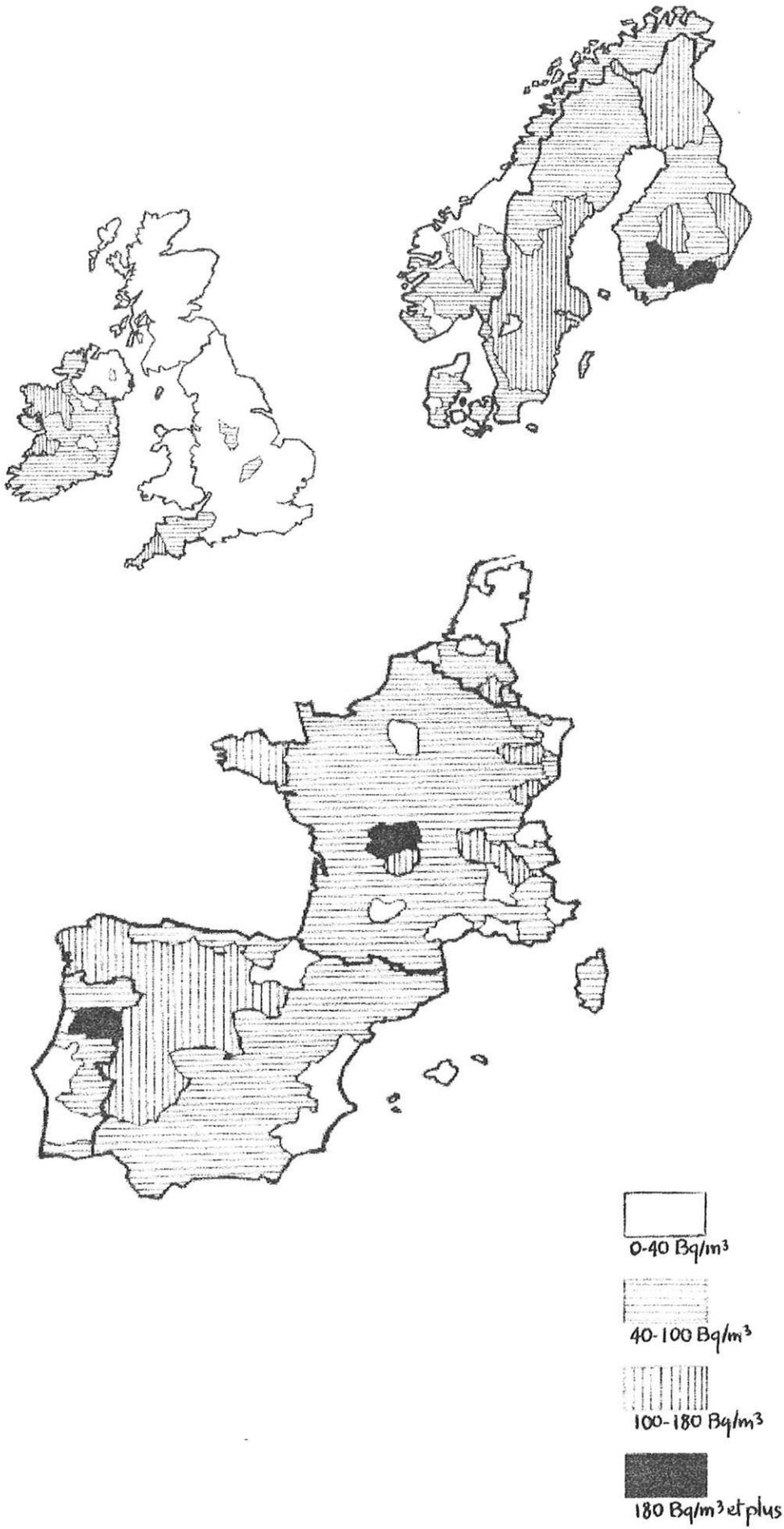
En France et plus particulièrement dans les régions concernées par le problème radon, le Commissariat à l'Energie Atomique, par l'intermédiaire de l'Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire, mène une enquête étiologique sur l'habitat, l'exposition radique et le cancer bronchique. Associant des médecins épidémiologiques et des chercheurs, le Laboratoire d'Epidémiologie et d'Analyse du Détriment Sanitaire (L.E.A.D.S.), au sein du Service d'Evaluation et de Gestion du Risque (S.E.G.R.) du Département de Protection de la santé de l'Homme et de Dosimétrie (D.P.H.D), coordonne plusieurs études prospectives ou de suivi, conduit l'analyse et la modélisation de l'effet des faibles doses, et participe à la réflexion internationale.

Son action se porte sur l'exposition professionnelle avec le suivi des mineurs de la COGEMA et du personnel du C.E.A., sur l'exposition environnementale avec une cartographie de l'exposition, le suivi des enfants de Kiev et des riverains des installations nucléaires. Les méthodes d'enquête et d'analyse sont discutées, avec en

particulier la modélisation des effets des faibles doses et l'évaluation du risque. Des travaux sont en cours sur les indicateurs démographiques pouvant rendre compte du "détriment" associé à un accroissement de la probabilité d'apparition des cancers ou de la diminution de l'âge d'apparition, ainsi que la prise en compte de la qualité de vie.

Le Limousin a un rôle central à développer dans l'étude européenne. La région associe de fortes teneurs domestiques en radon, en moyenne et individuellement, avec une très grande fiabilité des recueils de données du fait d'un faible mouvement de la population au cours du temps. Nous fournissons, pour l'enquête multicentrique, un grand nombre de mesures positives. Le recueil des dosimétries devrait être couplé rapidement à l'analyse ultra microscopique des pièces d'exérèse. Nous devrions ainsi progresser dans la connaissance sur les biomarqueurs pour lesquels des perspectives s'ouvrent dans trois domaines : les marqueurs de dose, les marqueurs d'effets précoces et ceux de susceptibilité. Quand ces recherches aboutiront, nous connaîtrons une modification totale des pratiques épidémiologiques pour tenir compte de ces nouvelles possibilités scientifiques.





Annexes : Résultats dosimétriques dans les départements français (1982 à 1993)

Départements	Date	Nb de points	Moyenne
Aisne	1992	200	62
Alpes-Maritimes	1982-83	32	35
Ardennes	1992	180	91
Ariège	1983	24	80
Bouches-du-Rhone	1981-82	28	14
Corrèze	1988	102	171
Côte-d'Or	1984	47	75
Côtes-d'Armor	1989	92	122
Creuse	1988	71	198
Dordogne	1986	232	75
Doubs	1983-84	40	110
Drôme	1984	44	35
Finistère	1987-88	220	150
Garonne (Haute)	1983-84	23	30
Gers	1984	47	50
Hauts-de-Seine	1991-92	73	34
Hérault	1982-83	43	30
Jura	1984-85	81	85
Loir-et-Cher	1986-87	85	70
Loire	1983	47	175
Loire-Atlantique	1989-90	159	66
Loiret	1987	113	55
Maine-et-Loire	1989-90	132	50
Manche	1986	43	70
Marne (Haute)	1984	26	60
Mayenne	1988	184	97
Meurthe-et-Moselle	1985-86	103	60
Morbihan	1986-88	438	140
Moselle	1985	82	50
Pyrénées (Hautes)	1984	23	75
Pyrénées-Orientales	1983	28	50
Rhin (Bas)	1987	81	35
Rhin (Haut)	1985	71	55
Saône (Haute)	1984	12	100
Saône-et-Loire	1984	47	85
Sarthe	1988-89	229	41
Savoie (Haute)	1983	42	30
Seine St Denis	1991-92	79	34
Tarn	1982	21	50
Tarn et Garonne	1983	46	35
Val de Marne	1992	55	46
Var	1983-84	20	70
Vienne (Haute)	1984-86	289	238
Vosges	1985-86	75	135
Yvelines	1992	73	30
Paris et région	1987-91	29	20

L'enquête régionale : point sur une étude étiologique

4.1. - La reconnaissance des particularités régionales

4.1.1. - L'enquête

4.1.2. - La mise en place des recueils

4.1.3. - Analyse intermédiaire

4.2. - Intérêt immédiat de cette étude

4.1.1. - Les risques potentiels et l'organisation de l'habitat

4.1.2. - La survie

4.3. - Perspectives et recherche fondamentale

4.3.1. - Etat de la recherche fondamentale

4.3.2. - Intérêts dans la prise en charge clinique

4.1. - La reconnaissance des particularités régionales

Nous débuterons ce chapitre en répétant quels sont les repères démographiques de la région Limousin, le grand-âge étant au centre de l'activité sanitaire en Limousin.

Loin d'être un handicap en matière de santé, la forme de la pyramide des âges dans la région nous fait ressentir les priorités de recherche. Les extrêmes sont réunies au centre de la distribution de ces priorités. Préfigurant la démographie des pays d'Europe du nord pour le début du siècle prochain (estimation 2020), nous disposons en Limousin d'un échantillon sanitaire représentatif d'une civilisation future. Il semble donc logique qu'il faille nous occuper de nos ancêtres et préserver nos enfants. Pour ce qui est de l'âge adulte, le problème de santé urgent à régler est le cancer, qui semble résister à la science et constitue la première cause de décès évitables. Les enquêtes étiologiques nous ont aidés à comprendre les responsabilités des différents polluants et dérèglements internes sur la genèse des cancers.

Pour le poumon, la lutte contre le tabac reste le problème majeur mais d'autres polluants sont incriminés. Nous possédons les instruments pour détecter des particules atomiques suspectes de contribuer à l'irréparable. Les hommes d'âge moyen forment la cible de cette recherche. Très peu de cas de néoplasie pulmonaire viennent d'un département extérieur à la région. Les cas répertoriés vivent souvent depuis longtemps en Limousin ; ceci est aussi caractéristique, témoin d'un faible mouvement migratoire. Nous disposons ainsi d'une grande fiabilité dans les mesures d'exposition.

Le Limousin est, quelque peu, le centre oublié de la France, en ce qui concerne le développement de la recherche clinique. Nous permettons, par ce travail, de susciter l'intérêt de nos collègues pour la coordination des travaux et la collaboration entre les structures sanitaires.

4.1.1. - L'enquête

L'enquête, dont le questionnaire figure en annexe du chapitre, présente un protocole commun pour toutes les régions intéressées par le radon. Elle est donc multicentrique et intéresse différents pays d'Europe : l'Allemagne, la Belgique, le Luxembourg et la France. Le type d'enquête est un recueil cas-témoins.

A chaque cas de cancer bronchopulmonaire primitif est apparié deux témoins de même sexe et classe d'âge (± 5 ans), indemnes de la maladie. Ces témoins proviennent essentiellement d'une population hospitalière. Ils ne doivent pas être hospitalisés du fait d'une pathologie proche de celles des cas¹, facteur d'exclusion de l'enquête. Les cas et les témoins doivent avoir moins de 75 ans et demeurent en Limousin depuis plus de 25 ans durant les 35 dernières années. Ils doivent bien sûr donner leur accord de participation à l'étude. Ces trois derniers items forment les critères d'inclusion des cas (Tirmarche, 1995).

Le cas doit être interrogé rapidement après le diagnostic, afin de permettre un entretien cohérent et un relevé dosimétrique sur une période suffisante dans

¹ maladie cardiaque ou vasculaire, pulmonaire ; ulcère gastroduodéal ; cancer de la sphère O.R.L., du pancréas, du rein ou de la vessie.

Par exemple, un malade hospitalisé pour une décompensation d'une bronchite chronique n'est pas inclus ; un malade insuffisant respiratoire hospitalisé pour une fracture est inclus.

l'habitation actuelle. La confirmation histologique est nécessaire pour prononcer l'inclusion, sur biopsie fibroscopique ou, le cas échéant, sur pièce opératoire.

Les principaux problèmes qui rendent impossible l'interrogatoire du patient sont les troubles psychiques ou sensoriels et le mauvais état général. C'est la raison pour laquelle l'enquête ne prend en compte que des patients d'âge moyen.

La *première partie* décrit le sujet et vérifie le respect des principaux critères d'inclusion. Il est demandé au sujet de signer la première page du questionnaire et il lui est rappelé la confidentialité des renseignements.

Le patient passe ensuite en revue l'ensemble des habitations dans lesquelles il a vécu plus d'un an afin de pouvoir mesurer l'exposition sur une longue période.

La *deuxième partie* concerne la description de chaque demeure (5 au maximum). La mesure effectuée reflète l'exposition passée, d'où l'importance des travaux d'isolation dans les pièces principales et de la modernisation de l'habitat. La structure de l'habitation, la présence d'une cave, le temps d'aération des locaux, le mode de chauffage et le temps passé à l'intérieur sont consignés. Les deux dosimètres sont installés dans la pièce principale et la chambre.

La *troisième partie* s'intéresse à évaluer l'état de santé du patient. Le risque principal pour le cancer du poumon est le tabac. Le recueil des habitudes toxiques fait l'objet d'une description fine. L'ancienneté et le type de tabac, la quantité totale inhalée sont notés. Il est pris aussi en compte l'éventualité d'un tabagisme passif ou occasionnel. Le dossier médical fournit des renseignements sur les antécédents du sujet, en particulier l'exposition aux rayonnements médicaux. Le type de tumeur et le lobe concerné sont relevés. Enfin, il est vérifié que le sujet n'a pas été exposé à des polluants dans le cadre de son activité professionnelle.

4.1.2. - La mise en place des recueils

Le but de l'enquête est de typer, au plus près, l'exposition respiratoire au radon en fonction des durées de séjour dans les différents lieux d'habitation et d'évaluer parallèlement la consommation de tabac et les expositions professionnelles possibles à des facteurs irritants la muqueuse respiratoire. Nous reviendrons plus loin sur les difficultés méthodologiques.

Dans les deux pièces principales de l'habitation actuelle et des demeures antérieures sont disposés des appareils de dosimétrie alpha. Ces films, fabriqués par Kodak sous le nom LR115, sont des détecteurs solides de traces nucléaires. Ils sont constitués d'une pellicule de nitrate de cellulose fortement colorée en rouge et déposée sur un support en polyester de 100 μm d'épaisseur. Cette face rouge est la partie sensible du détecteur. Elle mesure 6 μm d'épaisseur et est destinée à la dosimétrie de faibles quantités de particules ionisantes ou de neutrons. On cherche ainsi à concrétiser chaque impact de particule en une perforation de la couche sensible colorée. L'examen et le comptage sont favorisés par le contraste entre les perforations et le fond, surtout si l'examen se fait en lumière verte, complémentaire de la teinte de la pellicule.

Ces films sont sensibles également au rayonnement neutronique sans que cette seconde spécificité n'interfère avec la dosimétrie alpha. La méthode de développement est alors différente.

La couche sensible est particulièrement traitée afin d'augmenter la sensibilité aux particules ionisantes ayant un Transfert Linéique d'Energie (T.L.E.) suffisant, supérieur à un certain seuil. Ainsi le dosimètre peut être utilisé en pleine lumière du jour et même dans un flux très intense de rayonnement X ou γ . La sensibilité du film

est environ quatre fois supérieure à celle du film radiographique conventionnel qui possède pourtant une granulation plus fine. Le film est insensible aux poussières radioactives et domestiques déposées à sa surface. Il est recommandé de ne pas le laisser en plein soleil plus de 10 jours, ce qui le rendrait illisible. Dos au soleil, la lecture peut durer plusieurs mois, à l'ombre plusieurs années.

Le développement s'effectue avec de la soude (2,5N à 60°C pendant 30 minutes) qui élargit la taille du trou provoqué par l'impact de la particule. Après rinçage, la lecture s'effectue au microscope. Le prix des dosimètres Kodalpha, vendu exclusivement par la société Dosirad, comprend le développement et l'envoi de rapport confidentiel d'analyse.

Pour notre étude, la durée de dosimétrie a été fixée à six mois, afin d'homogénéiser la durée du recueil. La date de pose doit aussi être considérée car la saison de mesure renseigne sur l'hygrométrie de l'air et la ventilation des pièces. De multiples précautions sont prises afin de connaître les dates exactes d'ouverture et de retour des dosimètres. Pour ce faire, nous avons commissionné un enquêteur spécifique qui ne gère que la pose des capteurs. Nous retrouvons, pour cet aspect de l'enquête, une très bonne participation des cas et des témoins, ainsi que des occupants des habitations antérieures qui se sont pliés aux contraintes de la recherche scientifique avec compréhension et parfois curiosité. Nous devons signaler aussi à ce niveau le rôle des différents enquêteurs qui se sont succédés au long des trois années de recueils des questionnaires.

4.1.3. - Analyse dosimétrique

Le développement des dosimètres fournit deux types de résultats. La première valeur est la concentration de radon dans la pièce considérée, correspondant à un taux instantané d'exposition. La deuxième valeur prend en compte la durée de la mesure en jours. Elle correspond à la dose effective d'exposition chronique. Cette deuxième valeur, appelée *Concentration Moyenne en radon*, sera utilisée dans notre analyse.

Cette dosimétrie, rapportée au temps de présence moyen dans la pièce et aux nombres d'années de domiciliation, nous fournit une valeur approchée de l'exposition des bronches et de la muqueuse alvéolaire au radon.

Parallèlement, la détermination la plus précise possible de l'exposition au tabac contrôle le principal facteur de confusion de l'aérocontamination pulmonaire. Certains auteurs ont pris également en compte la pollution domestique telle que la poussière, mais ce dernier facteur ne peut être apprécié que de manière qualitative ordinale. Il n'a donc pas été retenu dans la présente enquête.

4.2. - Intérêt immédiat de cette étude

4.2.1. - Les risques potentiels et l'organisation de l'habitat

Les risques principaux sont représentés par les fortes doses, que cette exposition soit domestique ou minière (Pershagen, 1992). Les normes limites fixées par les autorités compétentes fournissent le seuil au delà duquel il est de notre devoir, en terme de prévention, d'avertir les habitants du lieu, afin qu'ils effectuent des modifications de l'isolation et de la ventilation de leur maison.

Nous reviendrons par la suite sur les corrections à apporter à l'habitat existant. Les méthodes de lutte contre le risque radon sont fiables et nécessitent un petit investissement ainsi que la connaissance de règles d'hygiène domestique simples.

Par cette enquête, nous couvrons une partie importante de la région. L'analyse de l'air dans les domiciles des cas, des témoins, ainsi que de leurs habitations antérieures, nous renseigne sur les taux de 300 points de mesure environ. Nous allons ainsi dresser une cartographie des recueils sur l'ensemble de la région.

Sans éveiller de polémique médiatique sur des zones à faible ou fort risque, il devrait nous être possible d'engager des actions de prévention dans les cantons de la région où sont retrouvées les doses les plus élevées. Dans ces régions, la population peut être informée, relativement à l'ancienneté des maisons et des campagnes de dépistage plus ciblées pourraient intéresser les personnes les plus inquiètes ou curieuses.

Ainsi, l'importance du risque peut être évaluée de manière prospective et spécifique dans des régions très touchées par le problème radon. Nous rejoignons alors les recommandations de la Commission Internationale de Protection Radiologique.

4.2.2. - La survie

Corollaire de la mortalité, la survie est le paramètre qui intéresse le plus le clinicien, dans sa relation avec le patient. On remarque en effet que de nombreuses enquêtes, en dehors du cadre des essais thérapeutiques, s'attachent à définir le risque de décès en fonction de covariables principales. Ainsi, pour le cancer, la survie à 5 ans, pour les différents stades de gravité de la maladie, nous permet de comparer l'évolution des thérapeutiques employées mais aussi de définir les estimations des déterminants majeurs de santé, comme la prévalence de ce cancer. Dans notre cas, la survie à 5 ans fournit une approximation de la prévalence partielle à 5 ans. Ce déterminant a un rôle très important dans l'évaluation des ressources à mobiliser pour le diagnostic et le traitement de la maladie.

Il est envisageable de réfléchir au développement de l'étude avec recueil de la durée de survie des cas et des témoins en prospectif afin d'analyser si l'exposition au radon peut modifier la survie des patients. Cette analyse serait complète s'il était possible de déterminer, à postériori, qu'un patient a été exposé ou non au radon, sans avoir recours à la dosimétrie externe, mais par l'analyse de la pièce de biopsie ou plus simplement des lymphocytes d'un lavage bronchiolo-alvéolaire.

4.3. - Perspectives et recherche fondamentale

4.3.1. - Etat de la recherche fondamentale

La recherche fondamentale est axée sur l'expérimentation animale et les recherches moléculaires. Dès 1987, le Centre International de Recherche sur le Cancer (C.I.R.C./O.M.S.) estime que les expérimentations sur le modèle animal et les extrapolations des données issues de la surveillance des mineurs suffisent pour compromettre le radon dans l'oncogénèse bronchique (Tirmarche, 1993). La recherche prend alors un tournant radical vers l'analyse moléculaire du génome.

Les événements moléculaires touchent les cellules eucaryotes. Les différentes altérations des gènes se situent au niveau moléculaire, soit par activation d'un oncogène dominant, dit *proto-oncogène*, qui subit une mutation ponctuelle, une amplification, une translocation ou des réarrangements, ou alors dans un autre domaine par la perte homozygotique de la fonction d'un *gène suppresseur tumoral* qui régule normalement la transcription cellulaire dans le cancer (Roth, 1995).

Les explorations géniques récentes ont permis de mettre en évidence de nombreuses lésions du génome, non spécifiques mais qui pourraient être des marqueurs pronostiques (Zandwijk, 1995). Ainsi, nous retrouvons les familles de gènes suivantes :

- famille Ras avec H, K, N Ras, protéines de surface cellulaire codées par le bras p21 et impliquées dans la transduction des signaux de croissance. Elles ne semblent pas être d'une grande aide pour l'évaluation pronostique,

- famille Myc avec le gène cNL-Myc prédisposant à une résistance au traitement,

- c-erbB2 et transforming growth factor TGF,

- les 'Tumor Suppressor Genes' dont le chef de file est le gène Rb découvert par l'étude génique des sujets atteints de rétinoblastome. L'arrêt de l'expression de ces gènes nécessite la destruction des deux copies, d'où le nom de phénomène 'récessif'. Pour le cancer du poumon, on retrouve le gène Rb (13q14) et la phosphoprotéine nucléaire p53 (Taylor, 1994). Ce dernier suppresseur semble aussi en cause dans l'apparition d'un second cancer primitif ('second primary cancer').

Ces recherches devraient permettre d'améliorer nos connaissances quant à l'intimité du radon avec la cancérogénèse bronchique et de proposer dans un futur proche de nouvelles méthodes diagnostiques et thérapeutiques.

4.3.2. - Intérêts dans la prise en charge clinique

Les démarches actuelles des scientifiques concernent le marquage spécifique de l'exposition au radon. Dans ce sens, parmi les descendants du gaz, le polonium semble donner beaucoup d'espoir aux physiciens.

Les expériences récentes sur les marqueurs sériques et tissulaires ont permis la découverte d'enzymes, comme la neuro-specific enolase, fortement corrélée avec d'autres marqueurs tumoraux.

Ces marqueurs devraient, dans l'avenir, nous fournir des estimations correctes des chances de survie. Jusqu'alors, les facteurs cliniques sont les seuls aides pronostiques, avec des intervalles de variation très importants. La mise en place de

nouvelles méthodes de stadification ne saurait tarder, si on se réfère aux nombreuses études menées sur les marqueurs tumoraux.

Annexe : HABITATION ACTUELLE

Situer l'emplacement exact de la maison dans le village ; pour les appartements, préciser le numéro de l'immeuble, de l'escalier, de l'étage et celui de l'appartement.

-
- HA 2 - Dates d'occupation ? de 19 !__! à 19 !__!
- HA 3 - Habitez-vous dans une maison individuelle ou dans un appartement ? !_!
 1 = maison individuelle 2 = appartement
- HA 4 - Quelle est la pièce où vous passez le plus de temps pendant la journée ? !_!
 1 = la cuisine 3 = autre pièce (à préciser)
 2 = la salle de séjour
- HA 5 - A quel étage se situe cette pièce ? !_!
 8 = sous sol 1 = premier étage
 0 = rez de chaussée 2 = deuxième étage et plus haut
- HA 6 - A quel étage est la chambre à coucher ? !_!
 8 = sous sol 1 = premier étage
 0 = rez de chaussée 2 = deuxième étage et plus haut
- HA 7 - A quelle époque a été construite cette habitation ? !_!
 1 = avant 1900 4 = après 1975
 2 = 1900-1948 9 = ne sait pas
 3 = 1949-1975
- HA 8 - S'agit-il d'une habitation construite ? !_!
 1 = en pierre 5 = en préfabriqué
 2 = en brique ou en parpaing 6 = autre (à préciser)
 3 = en bois 9 = ne sait pas
 4 = en colombage
- HA 9 - Avez-vous une cave sous l'habitation ? NON / OUI
si NON, passer à la question HA 17
- si OUI,*
- HA 10 - Occupe-t-elle ? !_!
 1 = toute la surface de l'habitation 2 = seulement une partie
- si 2,*
- HA 11 - Est-elle sous la pièce où vous êtes le plus souvent ? NON / OUI
- HA 12 - Les murs de la cave sont ? !_!
 1 = à l'état naturel 9 = ne sait pas
 2 = cimentés ou bétonnés
- HA 13 - Le sol de la cave est ? !_!
 1 = en terre battue 9 = ne sait pas
 2 = cimenté ou bétonné

HA 14 - De gros travaux ont-ils été effectués dans le sous-sol ? NON / OUI
 (agrandissement, revêtement du sol ou des murs, ...)
 si OUI, préciser lesquels et quand ?

HA 17 - Y a-t-il un vide sanitaire sous la maison ? NON / OUI

HA 18 - Le sol du rez de chaussée repose-t-il sur ? ! _!
 1 = une chape de béton 9 = ne sait pas
 2 = autre

HA 19 - Dans la pièce où vous êtes le plus souvent, y a-t-il ? ! _!
 1 = un vitrage normal 2 = un double vitrage

HA 20 - Dans la chambre à coucher, y a-t-il ? ! _!
 1 = un vitrage normal 2 = un double vitrage

HA 21 - Des modifications ont-elles été apportées aux vitrages ? NON / OUI
 si OUI, préciser lesquelles et quand ?

HA 24 - Des travaux d'isolation ont-ils été effectués dans ces pièces ? NON / OUI
 si OUI, préciser lesquels et quand ?

HA 27 - Quel est le moyen de chauffage principal ? ! _!
 1 = chauffage central 2 = chauffage individuel

HA 28 - Si chauffage individuel : ! _!
 1 = bois ou charbon 3 = gaz ou mazout
 2 = électrique 4 = ne sait pas

HA 29 - Dans quelle(s) pièce(s) se trouve(ent) le(s) poêle(s) ou chaudière(s) ?

HA 33 - Quel type de cuisinière avez-vous ? ! _!
 1 = bois ou charbon 3 = gaz ou mazout
 2 = électrique 9 = ne sait pas

HA 34 - Combien d'heures passez-vous en moyenne ! _ _!
 par 24h, dans la maison ?

HA 35 - Combien d'heures passez-vous en moyenne dans la ! _ _!
 chambre à coucher ?

HA 36 - Dormez-vous la fenêtre ouverte ? ! _!
 0 = non 1 = toujours 2 = seulement en été

HA 38 - Avez-vous l'habitude d'aérer ?

<i>chambre à coucher</i>		0 = NON	1 = OUI
<i>en été</i> ! _!	<i>en hiver</i> ! _!	9 = ne sait pas	
<i>pièce principale</i>		0 = NON	1 = OUI
<i>en été</i> ! _!	<i>en hiver</i> ! _!	9 = ne sait pas	

TABAGISME ACTIF

TA 1 - Avez-vous déjà fumé pendant plus d'un an et *si OUI* fumiez-vous régulièrement, au moins 1 cigarette/jour ou bien 3 pipes ou cigarillos/semaine ?
si Non, passer au chapitre "Tabagisme Occasionnel"

NON / OUI

Nous allons donc essayer de retracer votre consommation de tabac depuis que vous avez commencé à fumer.

TA 2 - En quelle année avez-vous commencé à fumer régulièrement ?

19 |__|_!

TA 9 - Avez-vous arrêté définitivement de fumer ?
si Oui, préciser l'année dans le tableau ci-dessous

NON / OUI

TA 7 - Avez-vous ou aviez-vous l'habitude d'inhaler (*avalier*) la fumée ?

NON / OUI

si OUI,

1 = modérément

2 = profondément, jusqu'aux poumons

|_!|

Nous allons remplir ensemble le tableau ci-dessous et préciser, durant les années où vous fumiez régulièrement, le type, la quantité et, si possible, la marque du tabac.

Dates	cigarettes blondes avec filtre	cigarettes blondes sans filtre	cigarettes brunes avec filtre	cigarettes brunes sans filtre	cigarettes roulées	cigarillos/ cigares	pipes
de 19 __ _! à 19 __ _!	_! _/ 	_! _/ 	_! _/ 	_! _/ 	_! _/ 	_! _/s	_! _/s
de 19 __ _! à 19 __ _!	_! _/ 	_! _/ 	_! _/ 	_! _/ 	_! _/ 	_! _/s	_! _/s
de 19 __ _! à 19 __ _!	_! _/ 	_! _/ 	_! _/ 	_! _/ 	_! _/ 	_! _/s	_! _/s
de 19 __ _! à 19 __ _!	_! _/ 	_! _/ 	_! _/ 	_! _/ 	_! _/ 	_! _/s	_! _/s
de 19 __ _! à 19 __ _!	_! _/ 	_! _/ 	_! _/ 	_! _/ 	_! _/ 	_! _/s	_! _/s
de 19 __ _! à 19 __ _!	_! _/ 	_! _/ 	_! _/ 	_! _/ 	_! _/ 	_! _/s	_! _/s
de 19 __ _! à 19 __ _!	_! _/ 	_! _/ 	_! _/ 	_! _/ 	_! _/ 	_! _/s	_! _/s

1 paquet de tabac à rouler = 35 cigarettes

1 paquet de tabac à pipes = 10 pipes

SANTE

S 1 - Avez-vous eu une ou plusieurs maladies graves au cours de votre vie ?

NON / OUI

si Non, passer au chapitre "Vie Professionnelle"

si Oui,

S 2 - Quelle(s) étai(en)t cette(ces) maladie(s) ?
(préciser les dates de début)

.....

.....

.....

.....

.....

19 ! _ ! _ !

19 ! _ ! _ !

19 ! _ ! _ !

19 ! _ ! _ !

19 ! _ ! _ !

S 3 - Avez-vous été traité(e) par des médicaments ?

NON / OUI

S 4 - Par des rayons ?

NON / OUI

S 5 - Par de la chirurgie ?

NON / OUI

S 6 - Au cours de la surveillance de cette maladie, avez-vous été suivi(e) par des radiographies ?

NON / OUI

si Oui,

S 7 - Pouvez-vous en préciser le nombre ?

.....

VIE PROFESSIONNELLE

Je vais vous poser quelques questions d'ordre général et professionnel.

VP 1 - Quel est votre statut marital ? !_!
 1 = célibataire 3 = marié(e) 5 = veuf(ve)
 2 = concubinage 4 = divorcé(e)

VP 2 - Quel est votre statut professionnel actuel ? !_!
 1 = à la retraite depuis quelle année ? 19 !_!_!
 2 = en activité 3 = sans profession

VP 4 - Quel est le dernier emploi de votre conjoint(e) ?

VP 5 - A quel âge avez-vous quitté l'école ? !_!_!

VP 6 - Quel est le dernier diplôme obtenu à la fin de vos études ? !_!
 1 = niveau primaire, CAP
 2 = niveau secondaire, avant le BAC
 3 = diplôme BAC
 4 = BAC + 2ans, 2ème cycle universitaire
 5 = ingénieur, 3ème cycle universitaire

Maintenant, j'aimerais connaître les emplois que vous avez occupés pendant plus d'un an, depuis votre sortie de l'école. Pour chaque emploi, il nous faudrait l'année, le nom et l'adresse de l'entreprise, la description des différents métiers que vous y avez exercés et les éventuelles expositions à des produits toxiques. Indiquez-nous, s'il y a lieu, les dates de chômage.

VP 7 - De quelle année à quelle année avez-vous exercé de 19 !_!_! à 19 !_!_!
 votre premier emploi ?

VP 8 - Quel était le nom de l'entreprise (*préciser l'activité générale de cette entreprise*) ?

VP 9 - Combien d'heures par semaine, y travailliez-vous ? !_!_!

VP 10 - En quoi consistait votre travail ? (*préciser si travail en sous-sol*
(si la personne a changé d'activité au sein de l'entreprise, remplir une fiche par poste occupé)

VP 11 - Etiez-vous exposé à des produits supposés dangereux ? NON / OUI

si Oui.

VP 12 - Précisez lesquels et dans quelles circonstances ?

VP 13 - Avez-vous été exposé à l'un des produits suivants ? !_!
 2 = arsenic 5 = nickel
 3 = amiante 6 = rayonnements ou radiations ionisantes
 4 = chrome 9 = ne sait pas
 0 = non

DOSSIER MEDICAL

Remplir cette fiche en l'absence du patient et à l'aide de son dossier médical.

Nom :

Prénom :

DM 1 - Hôpital et Service où la personne est hospitalisée :

.....

.....

DM 2 - Diagnostic ayant motivé l'hospitalisation actuelle en clair (*code CIM - 9*) :

!_!_!_!

.....

.....

DM 3 - Diagnostic final de sortie en clair (*code CIM - 9*) :

!_!_!_!

.....

.....

DM 4 - *Pour les cancers du poumon*, diagnostic de certitude fait à partir de :

!_!

- 1 = histologie de la pièce opératoire
- 2 = histologie sur biopsie
- 3 = cytologie

DM 5 - Date du diagnostic

!_!_!_! 19 !_!_!

DM 6 - Histologie précise :

!_!

.....

.....

DM 7 - Localisation exacte :

162!_!

.....

.....

- 1 = à droite
- 2 = à gauche

!_!

Méthodologie statistique

5.1. - L'étude cas-témoin

5.1.1. - Introduction

5.1.2. - Confusion, stratification et appariement

5.2. - Le modèle logistique

5.2.1. - Bases statistiques

5.2.2. - Développement en recherche clinique

5.3. - La fraction étiologique

5.4. - Modélisation du risque radon

Annexe

5.1. - L'étude cas-témoin

5.1.1. - Introduction

L'étude cas-témoin est très fréquente en épidémiologie en raison de son coût modéré, de sa relative rapidité et de la qualité des résultats qu'elle permet d'obtenir. La sélection des cas et la mesure de l'exposition sont faites de telle sorte qu'on peut raisonnablement être sûr de l'absence de biais (Lubin et al, 1990). La méthodologie statistique appropriée s'est ainsi considérablement développée depuis les travaux de Cornfield (1951) et Mantel Haenszel (1959) qui démontraient la possibilité de mesurer le risque relatif de la maladie à partir d'une étude rétrospective et qui décrivaient le moyen de le faire en tenant compte des variables dont l'effet pouvait être confondu avec celui de la variable étudiée. Les méthodes de régression apparaissent comme l'extension logique de ces travaux et apportent une grande souplesse dans l'analyse statistique. Nous consacrerons les prochains paragraphes à ces méthodes et renvoyons, pour une étude plus complète, aux livres de NE Breslow et NE Day consacrés aux enquêtes cas-témoin et à leur analyse.

5.1.2. - Confusion, stratification et appariement

En dehors de biais éventuels liés à sa conception, la principale source d'erreurs dans les conclusions qu'on peut tirer d'une étude cas-témoin est un mauvais ajustement pour les facteurs de confusion. Par ce terme nous désignons les variables qui sont associées à la fois à la maladie et au facteur étudié et qui de ce fait confondent leur effet avec lui. Les deux méthodes classiques d'élimination de ce

phénomène sont la stratification et l'appariement. Dans le premier cas, l'ensemble cas + témoin est stratifié en sous-ensemble dans lesquels les variables de confusion ont une valeur constante. Le risque relatif est évalué dans chaque strate, son homogénéité testée, et si l'invariance du risque est forte, on détermine alors un risque commun. La constance du risque relatif dans les strates implique que les facteurs multiplient leurs effets dans le sens d'un risque associé à l'exposition simultanée.

Dans une étude avec appariement, chaque cas a ses propres témoins. Ces derniers sont sélectionnés dans une population qui a la même valeur que le cas pour les variables de confusion. Il s'agit d'une stratification "à priori". Du point de vue de l'analyse, la situation est formellement la même que précédemment mais en raison du petit nombre d'individus présents dans chaque strate, les méthodes valables pour les grands échantillons ne sont pas applicables. Au contraire, le méthode exacte est simple à appliquer et conduit en particulier à une distribution binomiale dans le cas de l'appariement d'un cas avec un témoin.

La nécessité d'une approche différente de l'analyse devient très claire lorsqu'on envisage l'utilisation de méthodes asymptotiques. La *stratification* correspond à un modèle dans lequel les strates sont fixes alors que le nombre d'individus par strate tend vers l'infini. Au contraire, c'est le nombre de strates qui tend vers l'infini dans le cas de l'*appariement* alors que le nombre d'individus dans chaque strate reste faible. Nous discuterons de cet aspect du problème dans le cadre du modèle logistique (Esteve, 1994).

5.2. - Le modèle logistique

5.2.1. - Bases statistiques

Le modèle logistique est défini par une fonction appartenant au groupe des modèles linéaires généralisés (McCullagh, 1990). Il permet, par une transformation mathématique simple de la variable dépendante, d'exprimer un risque d'exposition allant de 0 à 1 par une combinaison linéaire des facteurs de risque et des autres variables que l'on appelle souvent variables de confusion et qui peuvent être qualitatives ou quantitatives. L'intérêt principal de cette méthode est de fournir l'inférence, de chaque variable retenue dans le modèle, exprimée en Odds Ratio (*OR*), le "rapport des chances". Ce critère est identique au risque relatif (*RR*) si la fréquence de la maladie est faible, inférieure à 1 / 1000, ceci pour une enquête cas-témoin ou une enquête exposé-non exposé.

Ce modèle $f(y)$ est défini à partir de fonctions exponentielles :

$$f(y) = \frac{e^y}{1+e^y} = \frac{1}{1+e^{-y}} \quad \text{pour tout } y \text{ réel,}$$

en 'inversant' la fonction, on tire y :

$$y = \ln\left(\frac{f(y)}{1-f(y)}\right) = \text{logit}(f(y)).$$

Cette formulation permet, par une courbe de type sigmoïde, d'extrapoler le domaine de définition de l'intervalle $[0, 1]$ à l'ensemble des valeurs possibles, avec comme corollaire une estimation plus fine des paramètres de corrélation. En effet, les calculs qui vont suivre se rapprochent du modèle linéaire multiple. La transformation logit permet d'utiliser le modèle linéaire. Nous avons donc :

$$\text{logit}(f(y)) = y = \alpha + \beta_j x_j \quad \text{sous forme linéaire,}$$

où $\alpha = \text{logit}(f(y_0))$ est l'ordonnée à l'origine

et les β_j sont les pentes des droites de régression de y par rapport à la variable x_j .

On peut extrapoler au cas vectoriel et considérer les vecteurs de variables dans la formule :

$$\text{logit}(f(Y)) = y = \alpha + \beta_j X_j.$$

Ainsi, on considère le statut malade par la variable $X = f(Y) = (0, 1)$ à expliquer par un ensemble de covariables X_1, X_2, \dots, X_k indépendantes. Dans le cas multivarié, le modèle linéaire gère le résidu de la régression, le epsilon ϵ de l'équation linéaire :

$$y = \alpha + \beta x + \varepsilon.$$

Ce détail résiduel ε permet d'introduire les covariables par orthogonalité dans le modèle. De cette manière, on se soustrait au problème de collinéarité entre les covariables X_j . Les variables très corrélées n'apparaissent pas dans le modèle.

Dans le cas vectoriel, on peut déterminer la probabilité d'être malade par la relation entre X variable dépendante et les covariables X_1, X_2, \dots, X_k :

$$\begin{aligned} \Pr(x) &= \Pr(X = 1 \text{ sachant les valeurs de } X_1, X_2, \dots, X_k) \\ &= \Pr(X = 1 / X_1, X_2, \dots, X_k). \end{aligned}$$

On a alors, de la même manière que précédemment :

$$\text{logit } \Pr(x) = \log(\Pr(x) / (1 - \Pr(x))) = \alpha + \sum_j b_j x_j$$

$$\text{où } \alpha = \text{logit } \Pr(x_0).$$

Si on note x^1 et x^2 deux niveaux de x que l'on compare entre eux, on a :

$$\begin{aligned} \text{logit } \Pr(x^1) / \Pr(x^2) &= \log \frac{\Pr(x^1) \Pr(1 - x^2)}{\Pr(1 - x^1) \Pr(x^2)} \\ &= \sum_j b_j (x_j^1 - x_j^2) \end{aligned}$$

et dans le cas vectoriel :

$$= t\beta (x^1 - x^2).$$

où $t\beta$ est le transposé du vecteur des coefficients β_i .

Cela signifie simplement, et c'est l'intérêt essentiel du modèle logistique, que nous pouvons exprimer le rapport de deux risques relatifs $\frac{p_1}{1-p_1}$ et $\frac{p_2}{1-p_2}$ par les différences entre les covariables explicatives. Ces covariables peuvent être, nous le rappelons, quantitatives ou qualitatives. Parmi les échelles de mesure qualitatives, il est opportun de mettre en place des mesures utilisant des échelles à intervalle, dans lesquelles les catégories ne sont pas arbitraires. La différence entre deux scores définit la 'distance' entre les deux catégories. On peut ainsi travailler sur les moyennes, comme dans le cas quantitatif, ou sur les probabilités cumulées. Le modèle linéaire peut alors être employé. Pour les mesures correspondant à une échelle nominale, sans relation d'ordre, on emploiera plus volontiers le modèle log-linéaire. Il est préférable d'utiliser une échelle à intervalle, car elle nécessite moins de paramètres pour expliquer la même chose qu'une échelle nominale et les β deviennent indépendants du niveau.

On satisfait totalement l'équation déduite de la précédente par 'inversion' :

$$\text{ratio OR} = e^{\beta(x_1-x_2)} .$$

Si on considère x^1 et x^2 comme des critères de présence (0,1), la différence de niveau s'exprime par :

$$\text{ratio OR} = \text{ROR} = e^{\beta}$$

L'odds ratio est alors l'exponentiel de la pente de régression des deux variables.

Pour les variables binaires, l'odds ratio est le risque d'être malade $\Pr(X = 1)$ si le facteur d'exposition passe de 0 à 1. Pour le cas quantitatif, le même risque est défini pour le changement d'une unité de la variable, par exemple pour un an d'âge en plus. On se rend compte qu'il est plus difficile d'interpréter ce risque que celui qui oppose les deux classes des moins et plus de 65 ans, caractérisées par la boule (0,1).

Deux types d'études peuvent être envisagées à ce niveau, les enquêtes exposé-non exposé que nous passerons sous silence et les enquêtes cas-témoin que nous allons développer.

L'enquête cas-témoin analyse un malade en opposition à une personne saine. Dans le cas prospectif, ce binôme est souvent apparié sur des critères dits sociologiques, à savoir le sexe et l'âge, la classe d'âge pour des facilités techniques, plus rarement le type d'habitat urbain ou rural, la catégorie socioprofessionnelle et le statut marital.

Cette méthode épidémiologique analyse l'exposition passée dans les deux cas de figures. En ce sens, bien que l'enquête soit prospective, nous recueillons des données rétrospectives. On ne connaît pas la probabilité 'à priori' ou 'marginales' d'être malade ni celle d'être exposé, $\Pr(M)$ et $\Pr(E)$. On note $\Pr(\bar{M})$ et $\Pr(\bar{E})$ les probabilités complémentaires de ne pas être touché.

On connaît uniquement $\Pr(E / M)$ la probabilité d'être exposé sachant qu'on est malade appelée probabilité conditionnelle. On peut, à partir de la formulation simple de l'odds ratio pour les enquêtes exposé-non exposé, retrouver la formule pour notre type d'enquête (la démonstration est fournie en annexe du chapitre) :

$$OR = \frac{\Pr(\bar{E} / M) \Pr(M)}{\Pr(\bar{E})}$$

Nous remarquons que cette formule ne contient que des probabilités conditionnelles que nous connaissons, à savoir des probabilités d'exposition conditionnellement à la maladie.

Ce risque est assimilé au risque relatif si la maladie M est rare. L'interprétation en est alors facile.

A ce stade, l'analyse fait intervenir plusieurs types de variables, la variable d'exposition principale, les variables de confusion construites à partir de facteurs secondaires, les variables liées à l'exposition et pouvant entraîner des modifications de celles-ci. Ces variables peuvent être présentes dans le modèle sous forme d'interaction au degré 2 (produit de deux variables), rarement à des degrés supérieurs difficiles à interpréter. Tous les niveaux sont introduits dans le modèle et une régression descendante permet d'éliminer les termes les moins significatifs. Il faut veiller à ne jamais ôter une variable qui est présente dans un degré d'ordre supérieur. La régression est stoppée quand la vraisemblance du modèle restreint diffère trop du modèle précédent par le test du rapport de vraisemblance, qui suit une loi de Fisher.

Au sujet de la vraisemblance d'un modèle ou d'une fonction, nous ne ferons qu'une annotation concernant deux méthodes que l'on rencontre dans les analyses par régression logistique. Ces méthodes dépendent du nombre de strates nécessaires à l'étude statistique. Si nous devons définir un grand nombre de sous-groupes ayant les mêmes caractéristiques pour les comparer entre eux, par exemple les différents groupes d'âge et de sexe, les différents types de fumeurs et les expositions professionnelles pour calculer le risque de cancer, plus on a de covariables plus il faut de strates et donc de sujets dans l'enquête.

Si le nombre de sujets est suffisant dans chaque strate, ou plus exactement, si le nombre de sujets est grand devant le nombre de strates, on utilise la vraisemblance non conditionnelle.

Si le nombre d'individus par strate est petit, ce qui est souvent le cas pour les séries appariées, le calcul revient à définir plusieurs tableaux ou strates contenant $R + 1$ sujets, si l'appariement est $1/R$. On utilise alors la vraisemblance conditionnelle, qui se calcule par rapport à l'ensemble des sujets de l'enquête. Cela revient à effectuer une randomisation sur l'ensemble des combinaisons disponibles pour classer ces sujets. Ce calcul repose sur une méthode de calcul exact.

Plusieurs raisons expliquent l'utilisation du modèle logistique dans les enquêtes cas-témoin. Comme nous l'avons vu précédemment, le modèle gère seul la collinéarité par orthogonalité. En régression descendante, ce sont les variables les plus proches en terme de projection qui sont éliminées les premières. Le modèle ne garde que les n paramètres orthogonaux les uns aux autres, dans un espace à $n-1$ dimensions. Selon le principe de parcimonie, le plus faible nombre de paramètres explicatifs sera conservé.

De plus, l'interprétation des résultats par le odds ratio est immédiat en terme de risque associé à un facteur d'exposition. Son utilisation a connu un essor remarquable en recherche médicale.

L'appariement 1/2 permet d'analyser deux groupes différents de témoins (Pershagen 1994), par exemple un groupe de grands fumeurs et un groupe plus modéré, un groupe rural et un urbain, un groupe hospitalier et un groupe ambulatoire.

L'augmentation de la puissance de l'étude affine l'estimation de l'intervalle de confiance de l'odds ratio. Cette puissance s'affaiblit au delà de trois témoins par cas.

Un cas pour deux témoins semble être un optimum couramment utilisé car présentant peu de complications techniques.

5.2.2. - Développement en recherche clinique

L'épidémiologie a mis clairement en évidence que, le plus souvent, plusieurs facteurs de risque coopèrent pour conduire une cellule de l'état normal à l'état cancéreux. Ce processus a généralement plusieurs étapes et les facteurs de risque sont vus comme des facteurs augmentant le taux de passage d'une étape à la suivante. La régression logistique fournit le cadre rationnel de ce modèle multi-étape. La modélisation des risques permet de discriminer entre différentes alternatives. Dans le

cas d'un modèle à réponse binaire, la régression logistique est plus robuste et d'interprétation plus simple que l'analyse discriminante.

Ces méthodes d'analyse sont maintenant largement utilisées dans les domaines scientifiques et médicaux. Ainsi, les recherches en génétique ont été grandement favorisées par l'avancée de l'informatique et du calcul statistique. Il est maintenant possible d'étudier la part de susceptibilité génétique dans la genèse du cancer, en étudiant sur plusieurs générations les probabilités d'être atteint par la maladie en fonction de cette susceptibilité.

5.3. - La fraction étiologique : modèle dérivé du modèle logistique, lien avec le Rique Attribuable

Nous ne ferons qu'un bref a parte sur cette méthode de calcul proche du modèle logistique. Il s'agit d'un outil important qui permet de calculer le pourcentage de patients gagnés si on supprime le facteur d'exposition dans la population :

$$FE = \frac{\Pr(M) - \Pr(M/\bar{E})}{\Pr(M)}$$

Le numérateur de cette fraction, représentant le nombre de sujets gagnés, est une variable d'intérêt à la base de la décision.

S'il n'y a pas de variable de confusion, il est évident qu'il existe aussi un lien entre la fraction étiologique et le risque attribuable RA de la forme :

$$\text{numérateur } FE * \text{taille population} = RA * \text{nombre de sujets exposés}$$

On rapelle que le Risque Attribuable est défini à partir de la fréquence d'exposition e et du risque relatif

$$RA = \frac{e(RR - 1)}{1 + e(RR - 1)}$$

et correspond au nombre de cas attribuables au facteur de risque.

5.4. - Modèle d'analyse du 'risque radon'

J.H. Lubin et ses collaborateurs (1995) ont effectué des modélisations assez poussées pour expliquer le rôle du radon dans la cancérogenèse bronchique chez le mineur et dans le cadre domestique. Après regroupement des données de 11 études concernant un total de 65'000 personnes et 2700 cancers du poumon, les estimations attribuent 39 % des cancers au radon chez les non-fumeurs exposés à un risque domestique. Pour les fumeurs, ce taux est de 10 %.

L'U.S. Environmental Agency rapporte un taux de 2 à 4 % de décès évitables par de simples mesures de réduction des concentrations.

Les principaux modèles utilisés sont linéaires ou transformés (linéarisés). Si on calcule l'exposition minière en WLM (Work Level Month correspondant à une exposition énergétique de 1.3 MeV d'alpha par litre d'air pendant 1 mois), version cumulative du WL (work level), alors l'équation liant le RR aux WLM et WL s'écrit (Hofmann, 1986) :

$$RR = 1 + \beta * WLM * (WL)^y$$

qui est appelé modèle de risque RR linéaire.

Une autre méthode, pour définir un modèle adéquat, consiste à déterminer par emboitement quel modèle 'colle' le plus aux données. Ainsi, deux modèles avec interaction donnent des résultats similaires :

- le modèle TSE / Age / WL-cat où TSE repère le temps écoulé depuis les dernières expositions (time since exposure),
- le modèle TSE / Age / WL-ctn qui utilise une transformation logarithmique sur l'âge.

Ces deux modèles analysent les risques conjoints issus des trois paramètres que constituent le recul par rapport à l'exposition, l'âge du sujet et la concentration de l'exposition radique (moyenne ou logarithmique).

Les méthodes d'analyse du risque sont en constante évolution. Le développement des critères recueillis complique progressivement l'inférence. La régression logistique conquièrent ici ses lettres de noblesse en permettant l'analyse concomitante d'un grand nombre de variables (vraisemblance conditionnelle).

Annexe : lien mathématique entre le OR et le RR

Pour une enquête exposé-non exposé, prospective ou rétrospective, le odds ratio est défini par :

$$OR = \frac{\frac{\Pr(M/E)}{1 - \Pr(M/E)}}{\frac{\Pr(M/\bar{E})}{1 - \Pr(M/\bar{E})}}$$

où $\Pr(M/E)$ est la probabilité conditionnelle d'être malade si on est exposé au facteur de risque. Or selon le théorème de Bayes, on sait que :

$$\Pr(A \text{ et } B) = \Pr(A/B) \Pr(B) = \Pr(B/A) \Pr(A)$$

les deux parties du numérateur de la fraction s'écrivent donc :

$$\Pr(M/E) = \frac{\Pr(\text{Met}E)}{\Pr(E)} = \frac{\Pr(E/M) \Pr(M)}{\Pr(E)},$$

$$1 - \Pr(M/E) = \Pr(\bar{M}/E) = \frac{\Pr(E/\bar{M}) \Pr(\bar{M})}{\Pr(E)}$$

et le dénominateur :

$$\Pr(M/\bar{E}) = \frac{\Pr(\text{Met}\bar{E})}{\Pr(\bar{E})} = \frac{\Pr(\bar{E}/M) \Pr(M)}{\Pr(\bar{E})}$$

$$1 - \Pr(M/\bar{E}) = \Pr(\bar{M}/\bar{E}) = \frac{\Pr(\bar{E}/\bar{M}) \Pr(\bar{M})}{\Pr(\bar{E})}$$

on peut simplifier la formule par les probabilités marginales pour obtenir la formule finale :

$$OR = \frac{\frac{\Pr(E/M)}{\Pr(\bar{E}/M)}}{\frac{\Pr(E/\bar{M})}{\Pr(\bar{E}/\bar{M})}}, \text{ ou } OR = \frac{\frac{\Pr(E/M)}{1 - \Pr(E/M)}}{\frac{\Pr(E/\bar{M})}{1 - \Pr(E/\bar{M})}}.$$

Dans le cas d'une maladie rare, la probabilité d'être malade étant faible,

$$1 - \Pr(M) \# 1 \quad \text{par exemple } \Pr(M) < 1/1000$$

et
$$\frac{\Pr(E/M)}{1 - \Pr(E/M)} \# \Pr(M/E).$$

d'où
$$OR \# \frac{\Pr(M/E)}{\Pr(M/\bar{E})} = RR.$$

Analyse des données collectées en Limousin

6.1. - Description générale

6.1.1. - Sommaire

6.1.2. - Analyse globale

6.2. - Description géographique des patients inclus

6.2.1. - Descriptif socioprofessionnel

6.2.2. - Analyse de l'habitat

6.2.3. - Etat de santé

6.2.4. - Dosimétrie

6.3. - Analyse intermédiaire des dossiers collectés

6.3.1. - Les habitations à risque

6.3.2. - L'influence du radon

6.3.3. - L'influence du tabac

6.3.4. - Les cas et les témoins

6.1. - Description générale

Nous allons dans un premier temps décrire les distributions des différentes variables caractérisant les patients, globalement puis en stratifiant sur les facteurs de confusion habituels.

Nous nous attacherons ensuite à l'analyse explicative des trois portes d'entrée dans l'étude, à savoir l'*exposition* au radon, le *tabac* et l'*état* clinique sain ou malade.

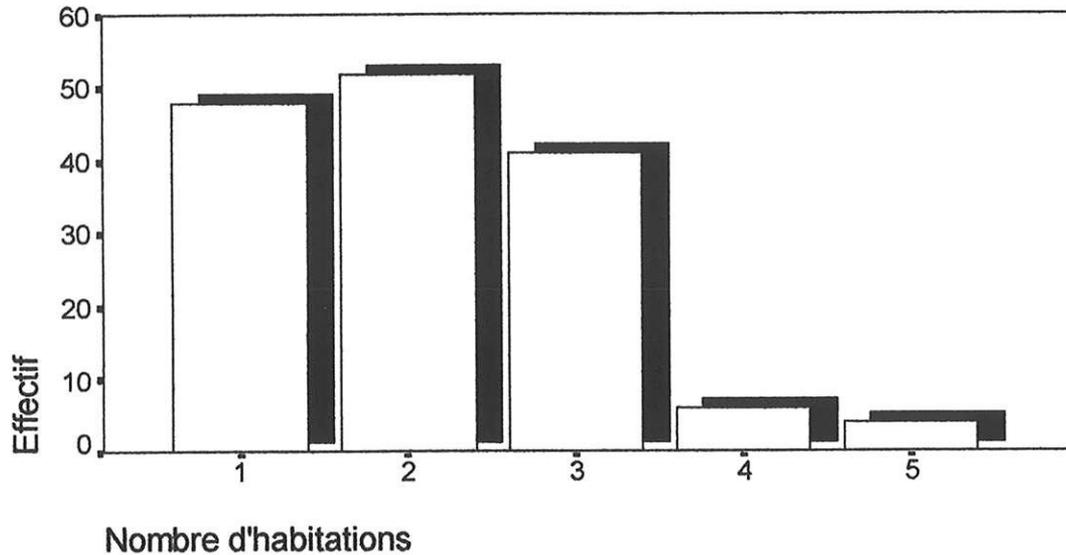
6.1.1. - Sommaire

L'analyse actuelle porte sur 133 hommes et 18 femmes regroupés en 100 témoins et 51 cas de cancer bronchopulmonaire. Les cas non inclus correspondent principalement à des personnes de plus de 75 ans au moment du diagnostic, n'habitant pas en Limousin ou dont l'état général est précaire.

Le questionnaire répond à de nombreux détails de la vie et de l'habitat de chaque personne. Près de 270 questions peuvent être posées à une personne ayant eu quatre habitations antérieures.

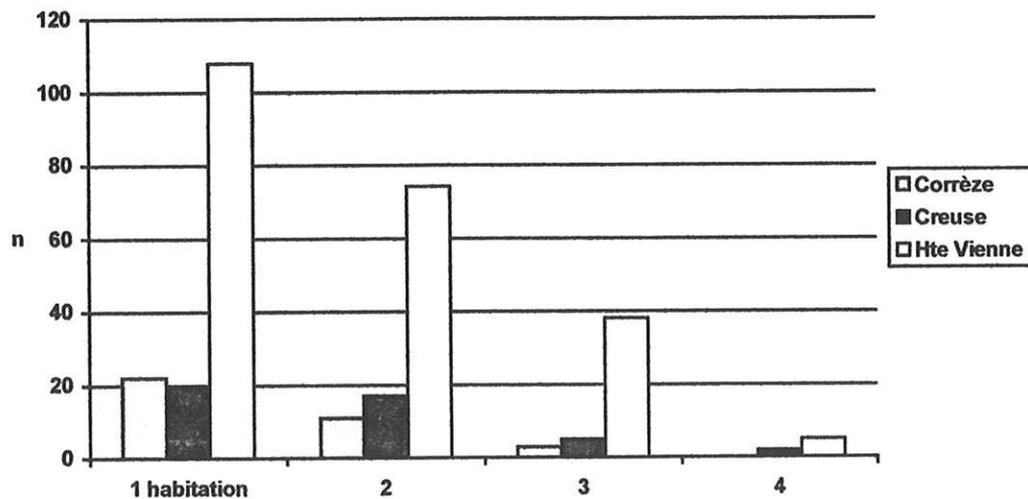
Pour couvrir ces 150 sujets, nous avons effectué des relevés dosimétriques dans 305 habitations. Nous remarquons d'abord que le nombre de personnes ayant eu une seule, deux ou trois habitations est identique.

fig. 6.1 : Nombre de lieu de vie depuis plus de 35 ans



En ventilant ces données par département, on obtient des valeurs quasiment proportionnelles (fig.). Les totaux varieront au cours de l'analyse en fonction du nombre de données manquantes.

fig. 6.2 : Nombre total d'habitations ventilé par département



Nous représenterons la distribution de ces habitations et vérifieront son homogénéité sur la région. Il est aussi possible de vérifier si cette distribution sur le plan est aléatoire (loi de Poisson) ou répond à des agglomérats.

6.1.2. - Analyse globale

Il n'est pas possible ici d'explorer l'ensemble des combinaisons issues du croisement des variables du questionnaire. Nous avons sélectionné un nombre restreint de critères, semblant important, pour l'évaluation du risque radon à l'intérieur des habitations. Nous avons créé deux fichiers principaux de données :

Le premier fichier est *longitudinal*. Il permet une estimation des doses cumulées d'exposition au tabac et aux rayonnements.

Le second, *transversal*, permet l'étude des doses aiguës supportées par les personnes dans chacune de leurs habitations.

D'autres fichiers accessoires, établis par déletion des fichiers principaux, sont utilisés pour les calculs spécifiques.

Les principales méthodes statistiques utilisées sont paramétriques après vérification de la distribution des variables. Les comparaisons de moyennes reposent sur le test de Student ou l'analyse de variance. Dans ce dernier cas, les différences entre les groupes sont mises en évidence par l'étude de leur rang de classement (méthode de Bonferroni). Les tests de Mann-Whitney et de Kruskal-Wallis sont employés pour les variables présentant des anomalies de distribution. Les variables à caractère log-normal sont analysées après transformation logarithmique.

Nous envisagerons successivement les critères sociologiques, l'étude de l'habitat puis de la santé du patient, la dosimétrie relevée dans plus de 300 habitations pour 151 patients.

Nous effectuerons ensuite une analyse de l'enquête en comparant les cas et les témoins, quant à leur exposition au radon et au tabac.

Cette cartographie permet de régionaliser l'étude dont la vocation est originellement européenne. L'étude régionale graphique des doses relevées ainsi que celle de la répartition géographique des cas de cancer du poumon figure en annexe de ce chapitre. Un système de transparents en facilitera la lecture.

6.2. - Description géographique des patients inclus

Cent ans après Marie et Pierre Curie, l'intérêt scientifique pour le radon ne s'est pas émoussé. Nous touchons au monde de l'invisible indiscible. Le rayonnement a été découvert, nous l'avons domestiqué pour l'imagerie médicale et le traitement des maladies et nous étudions maintenant les répercussions de son contact avec le corps, que ce contact soit accidentel ou naturel.

Nous entrons, avec ce chapitre, dans l'objet de cette enquête avec l'analyse des données recueillies depuis près de trois ans dans la région Limousin. Nous décrivons dans un premier temps la répartition des doses relevées dans les trois départements régionaux et leur correspondance avec l'ancienneté de l'habitat.

6.2.1. - Descriptif socioprofessionnel

L'âge et le sexe constituent les deux principales variables sociologiques. Nous ferons constamment référence à ces critères sociologiques ainsi qu'à la situation familiale, la catégorie socio-professionnelle et au cadre de vie : rural ou urbain.

Les 133 hommes et 18 femmes de l'enquête ont en moyenne 60.1 et 62.4 ans. L'écart n'est pas significatif du fait d'une distribution normale des fréquences d'âge. Nous contrôlerons tout au long de l'analyse la comparabilité entre les deux sexes. De même la distribution de chaque variable quantitative est examinée afin de relever les distributions log-linéaires, si fréquentes en biologie.

La distribution par département, sexe et appariement (cas ou témoin) de l'âge est contrôlée par analyse de la variance. Nous analysons successivement les effets principaux puis les effets couplés des variables deux par deux.

Nous représentons ci-dessous l'effet du sexe, du département de domiciliation et du statut clinique sur la variable âge. L'analyse de la variance montre qu'aucun des paramètres, seul ou en interaction, n'influe significativement sur l'âge ($p > 0.05$).

<u>Source de Variation</u>	probabilité
<i>Effets principaux sur l'âge</i>	
DéPartemenT	0,634
SEXE	0,582
CAS_TEMoin	0,486
<i>Interactions du premier groupe</i>	
DPT * SEXE	0,916
DPT * CAS_TEM	0,962
SEXE * CAS_TEM	0,848

Toutes les analyses sont effectuées pour chaque département afin de mettre en évidence des différences entre eux. Ainsi, le sex ratio est le même dans chaque département.

Nous avons ensuite défini deux critères basés sur les codes postaux. Limoges étant la seule ville de plus de 100'000 habitants dans la région, nous avons séparé les

sujets en deux groupes, un vivant dans l'arrondissement de Limoges et l'autre pour les personnes vivant dans le reste de la région, ceci afin d'isoler le 'risque ville'.

De la même manière, nous avons séparé les personnes vivant dans un bourg de plus ou de moins de 10'000 habitants, séparant ainsi les sujets à habitude de vie urbaine de ceux vivant en milieu rural.

Nous rappelons la structure démographique régionale lors du recensement de population de 1990.

La population du Limousin (recensement 1990) (nombre d'habitants)

<i>Communes</i>	Limoges	St Junien	Guérêt	Brive	Tulle	Ussel
<i>Population</i>	175'492	18'278	21'924	53'501	33'273	13'900

Arrondissement

Bellac	42'687	Aubusson	43'078	Brive	120'140	
Limoges	274'643	Guérêt	88'271	Malemort	12'355	
Rochechouart	36'263	La Souterraine	10'984	Tulle	80'995	
Aixe	16'136			Ussel	36'773	
Ambazac	13'405					
St Léonard	10'253					
St Yrieix	11'138					
<i>Total</i>	87	353'593	23	131'349	19	237'908

La moitié des sujets interrogés (48 %) vivent dans un canton de plus de 10'000 habitants et 34.7% habitent Limoges. Dans les deux cas, il n'y a pas de différence d'âge ni de sexe entre les groupes.

Nous notons que 80 personnes dans l'enquête sont à la retraite depuis en moyenne 9.9 ans (distribution normale, maximum 38 ans). Le nombre moyen d'années de retraite est sensiblement plus important chez les 32 citadins (11.5 ans), les femmes (12.9 ans) et identique pour les cas et les témoins et dans chaque département.

L'âge moyen de fin d'école (14.5 ans) est le même dans les trois départements, pour les deux sexes, les cas et les témoins et quel que soit le milieu de vie.

Nous remarquons par contre l'aggrégation urbaine dans le département de la Haute-Vienne. La moitié des sujets demeurent sur Limoges, 61 % dans un canton de plus de 100'000 habitants, alors que seuls 10 à 18 % d'entre eux pour les deux autres départements.

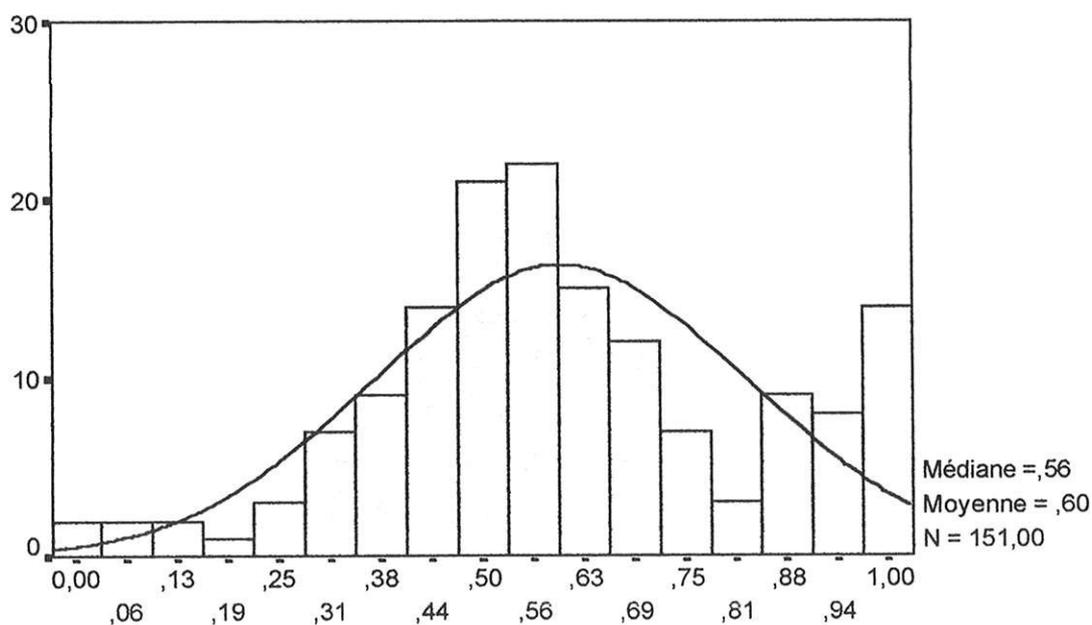
Nous avons aussi analysé les migrations à l'intérieur du département et entre les trois. Nous vérifions, par l'examen du tableau suivant, la très grande stabilité de la population puisque plus de 45 % des sujets restent dans la même circonscription postale. Cette stabilité démographique est aussi le fait du protocole qui oblige les sujets étudiés à avoir vécu au moins 25 ans en Limousin dans les 35 dernières années.

Département	19	23	87
Pas de changement	9	9	77
Migration départementale	8	4	84
Migration régionale	0	4	10

6.2.2. - Analyse de l'habitat

Nous avons ensuite corrélé trois variables quantitatives indiquant la durée totale de séjour pour l'habitation actuelle et les trois précédentes, le nombre d'habitations et l'âge du sujet. En stratifiant sur l'âge, il est curieux de remarquer qu'il existe une corrélation négative significative ($r = -0.45$) entre le nombre d'habitations et la durée totale de résidence. Les sujets ont plusieurs habitations sur une courte période ou demeurent dans la même maison une grande partie de leur vie.

En analysant cet état au niveau départemental, nous ne trouvons pas de variation entre les différents départements avec une moyenne de 17.9 ans (23 ans pour la Corrèze).



Pourcentage de vie (nombre d'années de recueil) étudiée

On remarque sur la partie droite de la distribution un noyau important de personnes dont nous possédons le recueil dosimétrique sur plus de 80 % de leur vie.

Nous allons maintenant comparer la répartition des variables qualitatives dans les trois départements, afin de compléter l'analyse de l'homogénéité de la population sur la région. L'ensemble de ces variables est reporté dans le tableau suivant sous forme de pourcentage, les modalités comptées sont soulignées :

<u>Variable (%)</u>	Corrèze	Creuse	Hte-Vienne	p
<i>Appariement <u>cas-témoin</u></i>	25%	16.3	37.8	0.012
<i>Maison <u>individuelle</u> ou appartement</i>	86.1%	71.4	61.4	0.010
<i>La pièce principale est au <u>rez de chaussée</u> ou à l'étage</i>	66.7	73.3	50.5	NS
<i>Etage de la <u>chambre</u></i>	64.3	80.8	64.6	NS
<i><u>Epoque</u> de construction de la maison</i>				
avant 1900	31.4	39.5	22.8	NS
avant 1948	17.1	10.5	23.3	
avant 1975	34.3	31.6	38.1	
après 1975	17.1	18.4	15.8	
<i>Mode de construction</i>				
<u>pierre</u>	58.3	56.4	53.0	NS
<u>parpaing</u>	27.8	41.0	30.7	
<u>autre</u>	13.9	2.6	16.3	
<i><u>Cave</u> sous l'habitation</i>	75.0	46.1	61.3	0.029
<i>en terre battue dans 67.2 % des habitations.</i>				
<i>Plancher du RdC en <u>béton</u> ou en bois</i>	63.9	84.8	77.1	NS
<i><u>Double vitrage</u></i>	16.7	17.1	19.0	NS

Type de chauffage

<i>bois charbon</i>	42.4	37.5	28.5	NS
<i>électrique</i>	21.2	12.5	16.6	
<i>gaz mazout</i>	36.4	50.0	54.9	

Radon dans la pièce principale (dosage d'exposition supérieure à 400 Bq/m³)

	46.4	57.1	47.3	NS
<i>et la chambre</i>	48.1	50.0	46.7	NS

Certaines caractéristiques varient entre les trois départements. En Haute-Vienne, les patients interrogés vivent plus fréquemment en appartement. On y retrouve aussi plus de cave ainsi qu'en Corrèze. Enfin on remarque qu'une forte proportion des cas viennent de Haute-Vienne.

6.2.3. - Etat de santé

Nous avons étudié la répartition des différentes variables en fonction de l'état de santé du patient afin de repérer des variables sociologiques ou environnementales différentes entre les groupes. Le seul paramètre qui diffère entre les deux groupes est l'ancienneté de l'habitat. Ainsi, les témoins ont plus de maisons antérieures à 1900.

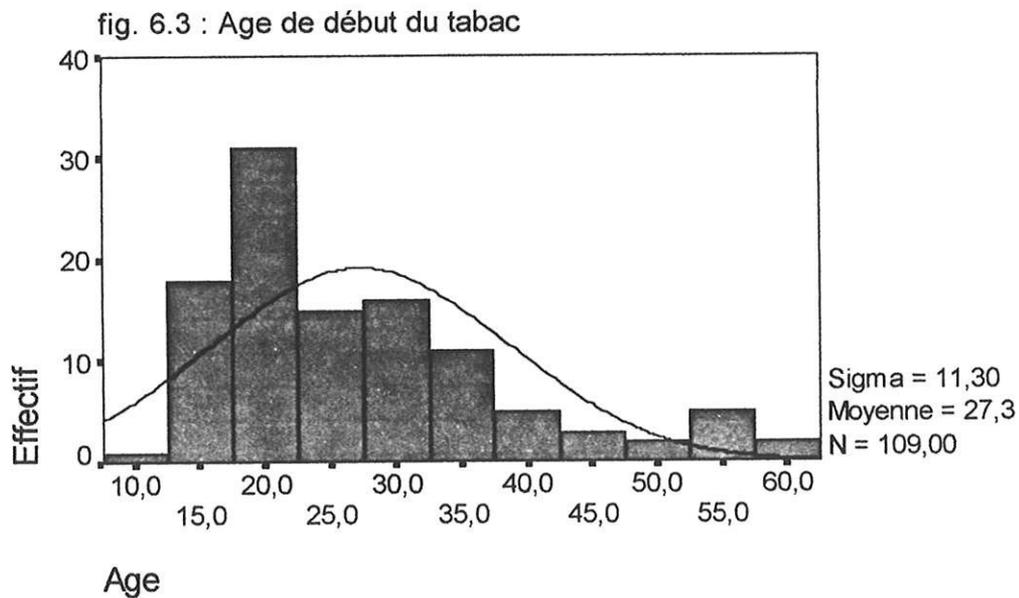
Nous ne montrons pas de différence entre les cas et les témoins pour les variables quantitatives et les proportions suivantes :

- âge de fin d'école, ancienneté de la retraite, nombre d'habitations et durée totale de recueil dosimétrique, durée du tabagisme,

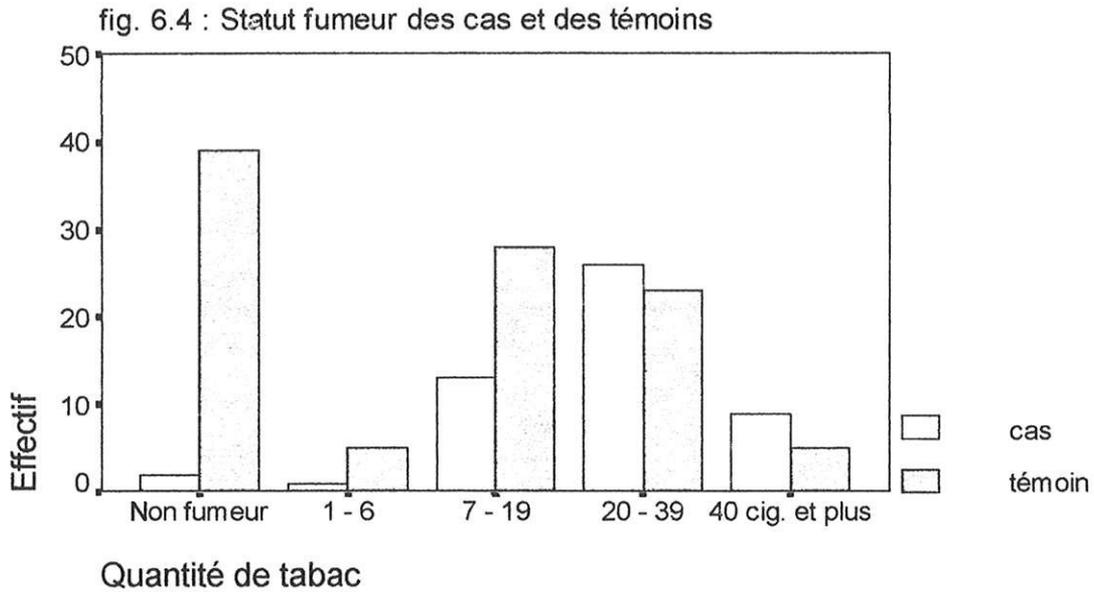
- pourcentage de personnes vivant en milieu urbain, à Limoges, pourcentage de durée de vie avec recueil dosimétrique.

Par contre, il existe un écart net entre les cas et les témoins sur le nombre de cigarettes consommées quotidiennement : 24 par jour pour les cas contre 17 pour les témoins ($p = 0.004$, médiane = 20 cigarettes par jour).

L'âge de début du tabac est distribué selon une loi log-normale et ne montre pas de différence de rangs (test de Mann-Whitney) entre les cas et les témoins ($p = 0.51$) ni entre les deux sexes ($p = 0.22$).



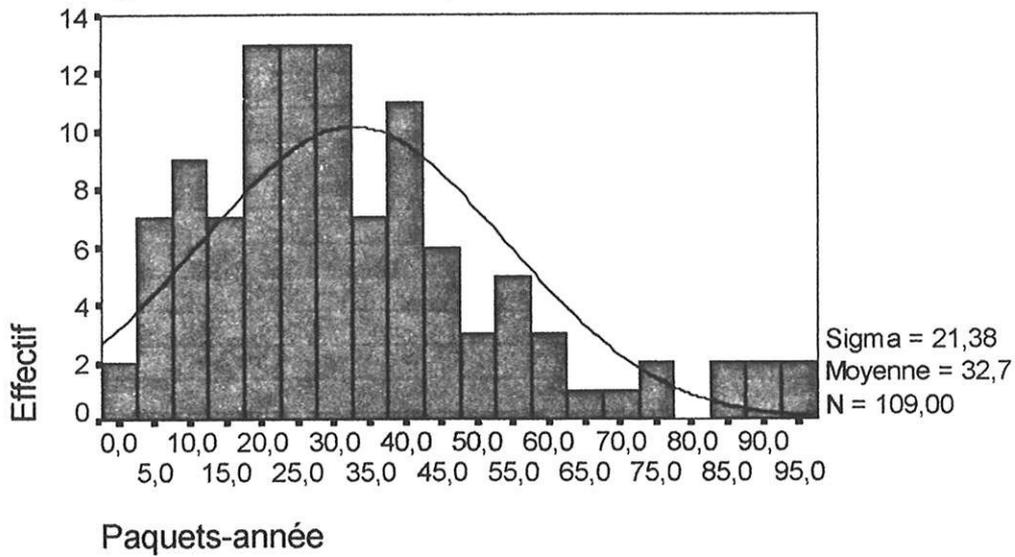
Bien que les fumeurs commencent tous aussi tôt leur consommation de tabac, on note des habitudes quantitatives différentes selon le statut sain ou malade.



On remarque la proportion plus importante de gros fumeur parmi les cas et le très faible nombre de cas parmi les non fumeurs. Cette différence est très significative dans notre étude ($p < 0.0001$). Elle n'existe que pour le département de la Haute-Vienne, lorsque l'on fait l'analyse par sous-groupe. Par contre, il n'est pas mis en évidence de différence de proportion de fumeurs entre les milieux rural et urbain, entre Limoges et le reste de la région, ni entre les trois départements. Sur ce point aussi, la région correspond à un groupe homogène.

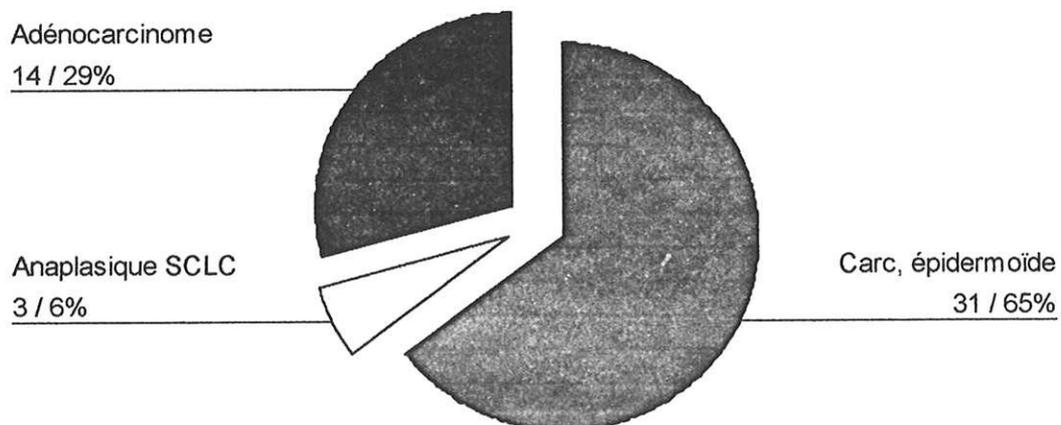
Si on se réfère à la quantité totale de tabac inhalé, comme produit de la consommation journalière moyenne et de la durée de l'intoxication, on obtient une distribution un peu plus gaussienne avec une moyenne qui approche la médiane à 30 paquets-année.

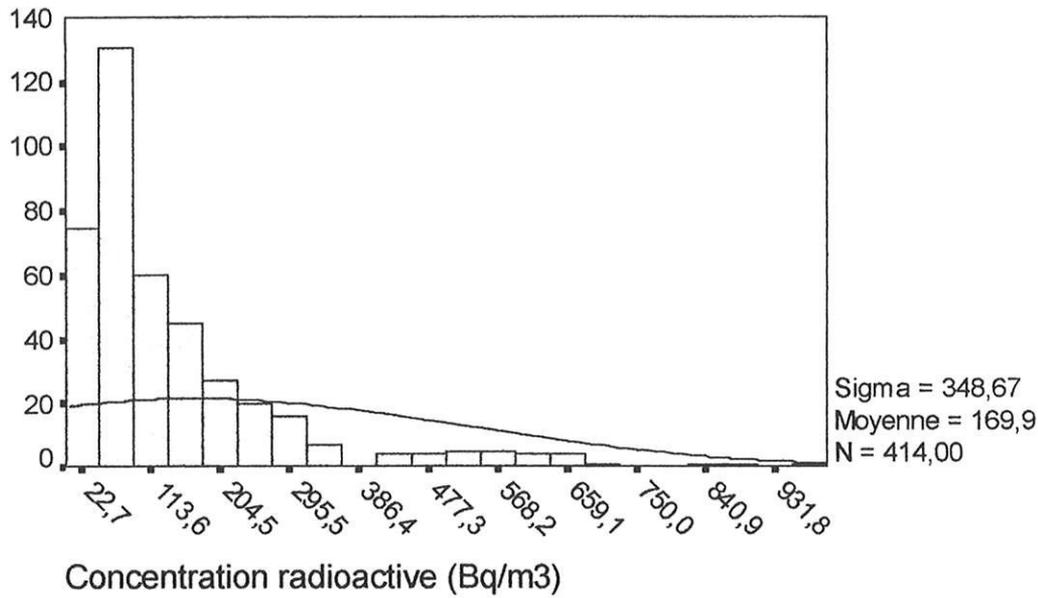
fig 6.5 : Distribution des sujets selon leur consommation totale de tabac



Pour les cas, le type histologique de tumeur, représenté par des secteurs, indique la répartition suivante :

fig. 6.6 : Répartition des tumeurs par type histologique





On note en <i>moyenne</i> :	<u>Corrèze</u>	125.9 Bq/m³
	<u>Creuse</u>	169.5 Bq/m³
	et <u>Haute-Vienne</u>	177.9 Bq/m³ .

Les concentrations en radioactivité présentent des distributions log-normales. Les comparaisons paramétriques ont donc été effectuées après transformation logarithmique.

En ce qui concerne les dosimétries relevées par développement des capteurs, les mesures effectuées sur 305 habitations nous fournissent une estimation 'poissonienne', qui semble être créée par échantillonnage aléatoire, des niveaux de radioactivité dans la région. Nous représentons les moyennes mesurées dans chaque canton en annexe.

Cette estimation est indépendante du découpage administratif, comme en témoigne le graphique en annexe.

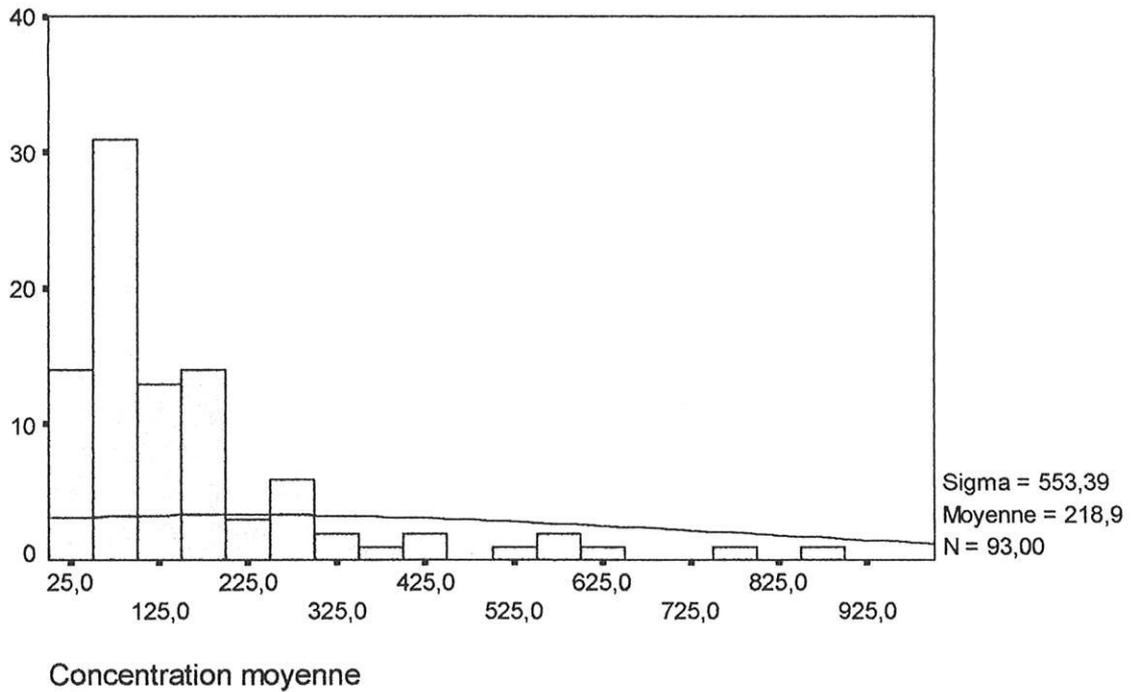
Nous avons ensuite désiré tester si les doses varient en fonction des caractéristiques de l'habitat. Nous retrouvons alors le même tableau que pour l'analyse démographique.

<u>Variable</u>	<u>n</u>	<u>moyenne</u> <u>(Bq/m³)</u>	<u>prob</u> <u>(ln concentration)</u>
<i>Appariement</i>	cas	211	NS
	témoin	206	
<i>Habitat</i>	maison individuelle	218	,0001
	appartement	88	
<i>La pièce principale est</i>	au rez de chaussée	227	,0001
	à l'étage	503	
<i>Etage de la chambre</i>		112	NS
		184	
<i>Epoque de construction de la maison</i>	avant 1900	43	,0005
	avant 1948	40	
	avant 1975	72	
	après 1975	34	
<i>Mode de construction</i>	pierre	103	,0001
	parpaing	67	
	autre (dont le bois)	33	
<i>Cave sous l'habitation</i>		116	,0248
	en terre battue dans 67,4 % des habitations	120	
<i>Plancher du RdC</i>	en béton	216	NS
	en bois	66	
<i>Double vitrage</i>		245 / 55	NS
<i>Type histologique</i>	épidermoïde	48	NS
	anaplasique	4	
	adénocarcinome	20	

(NS = non significatif)

Le type de maison, son mode et sa date de construction ainsi que la présence d'une cave semblent être des facteurs de variation dosimétriques. La situation au rez de chaussée ou à l'étage modifie aussi la concentration.

Pour l'inférence statistique à venir, nous définirons plusieurs méthodes de calcul de l'exposition. La plus simple est la moyenne pondérée par le temps d'occupation des locaux en année. Ces concentrations moyennes, exprimées en Bq/m^3 , sont représentées par le graphique suivant :



6.3. - Analyse intermédiaire des dossiers collectés

Nous allons consacrer un chapitre entier à l'analyse des données disponibles dans l'immédiat en Limousin. En accord avec l'Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire, il n'est pas concevable d'effectuer une analyse inférencielle des cinquante cas et cent témoins. Des résultats sur un nombre beaucoup plus important de sujets sont disponibles grâce aux différents travaux de par le monde.

6.3.1. - Les habitations à risque

Toutes les variables descriptives relatives à l'habitat ont été testées pour différents niveaux de radioactivité ambiante. La plupart de ces variables étant qualitatives, l'analyse univariée a consisté en un test du Chi Deux. Pour les mesures quantitatives, nous utilisons des tests non paramétriques.

Trois niveaux d'exposition sont étudiés par les facteurs descriptifs significatifs en univarié. Les seuils de 150 Bq/m³, 400 et 750 Bq/m³ sont pris en compte. Ils correspondent aux niveaux d'intervention recommandés par les différentes instances.

Pour chaque niveau sont relevées les variables significatives en univarié, au nombre desquelles celles qui possèdent un caractère explicatif. Le risque est calculé par régression logistique avec une probabilité d'entrée de 15 %. On obtient, pour chaque niveau, les variables, le risque correspondant et son degré de significativité (p).

Nous représentons les risques relatifs (OR) de chaque caractéristique pour des niveaux croissants de radioactivité dans la pièce principale de la maison.

Variables (référence)	150 Bq/m3	400 Bq/m3	750 Bq/m3
<i>maison individuelle</i> (appartement)		2.78 (NS)	
<i>pièce principale : cuisine</i> (séjour)	1.85 (NS)		3.70 (p=0.014)
<i>pièce principale à l'étage</i> (RdC)			6.30 (p=0.010)
<i>matériau : pierre</i> (parpaing)	6.16 (NS)		13.32 (p=0.008)
<i>présence cave</i>		33.2 (NS)	3.42 (NS)
<i>sol de la cave en terre battue</i>	1.78 (NS)		
<i>sol du RdC en béton - bois</i>	3.45 (NS)		12.3 (p=0.013)

Nous remarquons que les variables descriptives de l'habitat n'interviennent significativement que pour les fortes concentrations en radon dans la pièce principale.

Le risque est plus élevé dans la cuisine, à l'étage, dans les maisons dont les murs sont en pierre et le sol du rez de chaussée en béton. Le risque associé à la présence d'une cave sous l'habitation est très hautement significatif dans la régression logistique.

Si nous répétons l'analyse pour la chambre à coucher, les facteurs de risque retrouvés, quel que soit le niveau considéré, sont la présence d'une cave (NS) et la situation de la chambre.

Pour des seuils élevés, les matériaux de construction entrent à nouveau en compte, de même que l'âge de la maison :

<i>pierre vs parpaing</i>	OR = 3.34 (NS)
<i>pierre vs bois ou autre</i>	OR = 4.18 (p=0.08).

Comme pour la pièce principale, il semble que les murs en parpaing soient 'protecteurs'. L'ancienneté de la maison semble influencer variablement sur le risque :

<i>époque construction</i> : (référence = avant 1900)	
<i>avant 1948</i>	OR = 6.17 (NS)
<i>avant 1975</i>	OR = 1.96 (NS)
<i>après 1975</i>	OR = 3.47 (NS).

On peut s'étonner de trouver des Odds Ratio élevés mais non significatifs. Ceci tient au fait que les intervalles de confiance calculés sur les pentes de régression sont très larges, par la variabilité des descriptions. Nous retiendrons comme facteur pouvant expliquer un taux élevé de radon dans les maisons, le matériau de construction des murs et du sol, l'étage de la pièce considérée; le rôle aggravant de la cave. Ces caractéristiques sont soumises à des aléas non pris en compte dans la présente analyse, comme la ventilation de l'habitat et la saison de recueil des niveaux d'exposition.

6.3.2. - L'influence du radon

Après l'ébauche de la caractérisation des habitations à risque, nous allons nous arrêter sur les différentes manières de quantifier l'exposition au radon.

Trois possibilités simples sont envisageables et deux d'entre elles seront utilisées dans l'analyse cas versus témoins à venir :

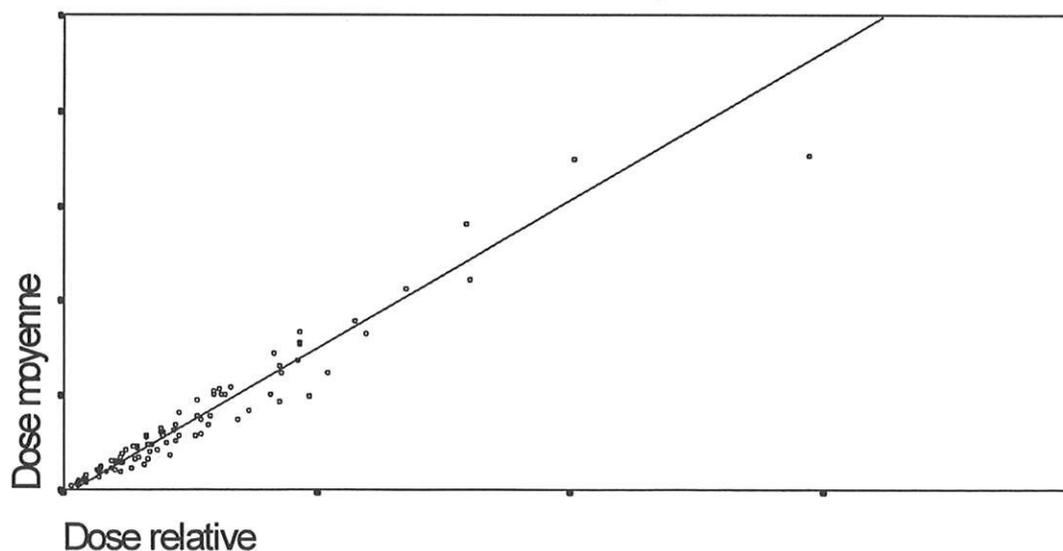
1 - nous pouvons analyser, en parallèle, les caractéristiques de chaque habitation et les niveaux rencontrés rapportés aux durées de résidence respectives. Ce calcul, probablement complexe, nécessite un grand nombre de cas et ne sera pas envisagé ici,

2 - une méthode simple pour apprécier l'exposition consiste à pondérer les expositions successives par les horaires quotidiens moyens de séjour, dans chacune des pièces, et les durées exactes de résidences. Nous obtenons ainsi une exposition moyenne sur l'ensemble des habitations pondérées par l'occupation de l'habitat. Plus simplement, il est possible de rapporter la concentration à la durée de séjour en années.

3 - une autre méthode, comme extension du calcul précédent, prend en compte l'âge du patient et pondère l'estimation par la fraction de vie passée dans chaque maison. On obtient un estimateur de '*dose relative*'. Pour l'analyse multivariée, il n'est plus utile de prendre en compte l'âge comme variable explicative.

Il est alors intéressant de vérifier s'il existe une corrélation entre les deux estimateurs. On trouve un coefficient de corrélation à 0.99. Cela nous arrangera pour le calcul du risque de cancer dû au radon, afin de stratifier l'analyse sur l'âge et d'effectuer un calcul à âge constant. A titre d'exemple, une personne exposée à 400 Bq/m^3 pendant une période de vie correspondant à la fraction moyenne d'exposition de notre échantillon (soit 56 %) reçoit une dose relative de 125 Bq/m^3 .

fig. 6.8 : Corrélation dose relative - dose moyenne



Nous représentons cette très forte corrélation sur la figure précédente. Ce lien est dû en grande partie à l'étalement du recueil sur une grande partie de la vie des sujets.

Si nous observons les doses relatives reçues par les habitants de la région, nous obtenons une moyenne de 82 Bq/m^3 (médiane 37 Bq/m^3). Pour les cas, la moyenne est plus élevée (129 Bq/m^3) mais la médiane est plus basse (33 Bq/m^3), ce qui prouve que nombre de cas sont exposés à des fortes doses de radiations.

Nous allons appliquer une démarche analogue pour le calcul de l'intoxication tabagique.

6.3.3. - L'influence du tabac

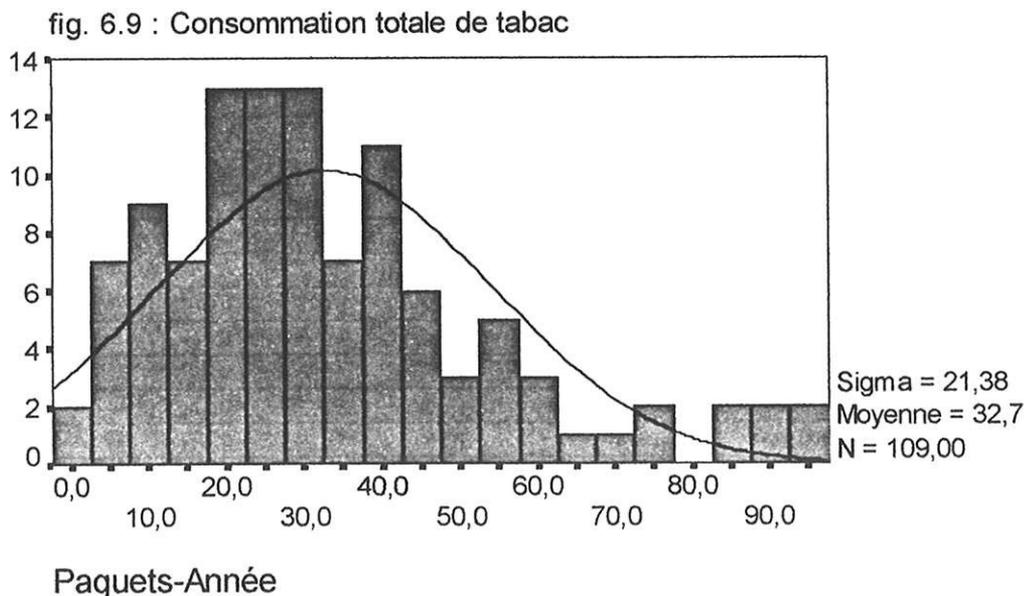
Pour la consommation de tabac, il est courant de prendre trois repères faciles à recueillir par l'interrogatoire. Nous nous intéresserons donc à l'âge de début de l'intoxication, sa durée et la consommation moyenne de cigarettes par jour. Cette dernière variable est un résumé des données saisies lors de l'interrogatoire du sujet, car nous pouvons remarquer, chez les plus anciens fumeurs, trois phases tabagiques. Après une phase de consommation mineure ou moyenne allant jusqu'à la conscription, l'âge adulte professionnel est marqué par une consommation régulière, parfois soutenue qui ne s'estompe qu'avec le troisième âge ou la maladie.

L'ensemble de ces considérations temporelles et quantitatives permet de calculer une consommation moyenne que nous avons coutume d'appeler paquets-année. Cette méthode ne prend en compte la précocité du tabagisme que par l'intermédiaire de la durée de consommation.

Nous représentons la distribution du tabagisme dans notre échantillon par la figure 6.9. De même que pour le radon, il est possible de calculer une variable indépendante de l'âge du sujet, qui décrit les habitudes toxiques du patient en paquets-année sur une fraction de sa vie. Ainsi, si on considère la durée moyenne ou médiane de tabagisme de notre échantillon et la consommation de ces mêmes sujets, on obtient les valeurs suivantes :

	<u>moyenne</u>	<u>médiane</u>
<i>tous les fumeurs</i>	0.55	0.51
<i>pour les cas</i>	0.67	0.59

Ces valeurs correspondent donc au nombre de paquets par jour consommés par une personne qui fumerait toute sa vie. Cet estimateur est indépendant de l'âge du sujet. Il peut aussi être vu comme la proportion de vie où le sujet aurait fumé un paquet par jour.



6.3.4. - Les cas et les témoins

Afin de ne pas interférer avec le protocole d'enquête et pour ne pas compliquer l'approche descriptive du présent travail, nous effectuerons une analyse simple, en régression logistique, du statut sain ou malade en fonction de variables explicatives. Pour le tabac, variable significative en univariée, nous analysons le risque imputable à chaque paquet-année supplémentaire. L'exposition au radon n'est pas significativement différente entre les cas et les témoins bien que les moyennes et les médianes observées soient sensiblement plus élevées chez les cas. Ceci est dû à une grande variabilité des mesures rapportées. Ce critère étant l'origine analytique de cette enquête, nous le forcerons à entrer dans la régression. Les valeurs utilisées sont les concentrations moyennes pondérées par la durée du recueil dosimétrique. En ce qui concerne l'âge, connu pour influencer l'apparition des cancers, et le type de chauffage, ils sont significatifs à près de 20% ce qui nous autorise à les laisser dans l'analyse multivariée. Le mode de chauffage principal est codé en binaire selon la présence ou l'absence d'un chauffage exclusif au bois ou au charbon, pouvant être considéré comme polluant gazeux. Pour être complet dans cette approche simplifiée, nous prendrons en compte les interactions du premier ordre entre les trois polluants.

L'utilisation du modèle analysant les doses moyennes plutôt que les doses relatives nous fournit des estimateurs identiques du risque.

L'analyse en régression logistique nous fournit les résultats suivants :

----- Variables dans l'Equation -----

Variables	β	S.E.	Wald	ddl	Sig (p)	r	Exp(β) = OR
Age	,0059	,0253	,0534	1	,8172	,0000	1,0059
Sexe	1,4186	1,1355	1,5607	1	,2116	,0000	4,1313
Paquet-Année	,0488	,0228	4,5986	1	,0320	,1593	1,0405
Concentration en Radon	,0055	,0039	1,8783	1	,1557	,0123	1,0055
Chauffage Bois-Charbon	,5572	,8118	,7955	1	,3724	,0000	2,0628
Tabac * Radon	-,0001	,0001	,6629	1	,4156	,0000	,9999
Tabac * Chauffage	-,0001	,0405	,0291	1	,8645	,0000	1,0069
Radon * Chauffage	-,0037	,0064	,3361	1	,5621	,0000	,9969
Les trois polluants	-,0001	,0003	,0041	1	,9491	,0000	1,0000
Constante	-1,7952	1,5083	1,4167	1	,2339		

L'interprétation de ces résultats varie selon le caractère quantitatif ou binaire de la variable originelle :

- les variables binaires : la présence d'un chauffage exclusif au bois ou au charbon est lié très faiblement avec le risque de cancer du poumon (OR=2.07, NS). Sans être significatif, le lien du cancer avec le sexe est marqué, en défaveur de femmes (OR=4.13).

- les variables quantitatives : le risque calculé par la régression logistique s'applique à la variation d'une unité de la valeur du critère. Ainsi, il augmente de 1,006 par année de vie supplémentaire. Dans notre exemple, un risque significatif par 1.050 est associé à chaque paquet-année supplémentaire. On peut ainsi calculer, par la fonction puissance, le risque encouru par dizaine de paquets-année :

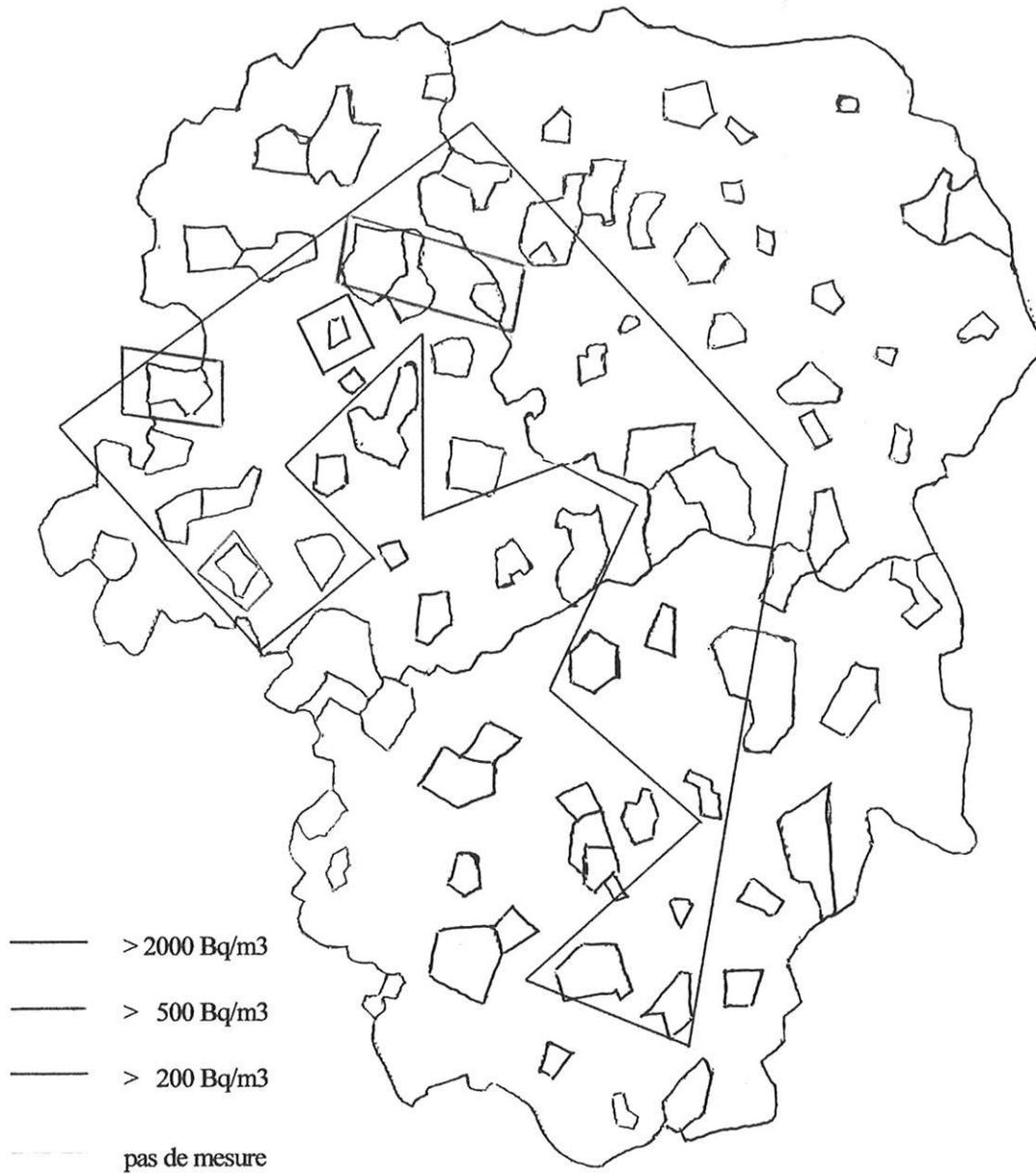
10 pA :	1.63
20 pA :	2.65
30 pA :	4.32
40 pA :	7.04

Une démarche identique permet de connaître le risque de cancer du poumon associé à des concentrations différentes de radon. Ce risque peut être calculé par centaines de becquerels supplémentaires (OR=1.0055).

100 Bq/m ³ :	1.73
200 Bq/m ³ :	2.99
400 Bq/m ³ :	8.97

Il faut noter enfin qu'aucune interaction n'est mise en évidence entre les divers polluants.

Nous ne pousserons pas plus avant l'exploration inférentielle du lien entre le tabac, le radon et le cancer du poumon afin de ne pas conclure hâtivement sur une base de données d'effectif trop faible. C'est à ce niveau que les enquêtes multicentriques prennent toute leur force.



Dosimétrie régionale (1994-1996)

Haute Vienne

Creuse



Méthodes de lutte contre le radon

7.1. - Aspects juridiques

7.2. - Méthodes simples de protection de l'habitat et de ses occupants

7.3. - Lutte contre le tabac

Ce chapitre sera relativement court car les méthodes de prévention du "risque radon", préconisées par les différentes instances responsables, sont concordantes et simples. L'isolation de l'habitat contre les émanations du sous-sol ou des murs et la ventilation correcte des pièces principales suffisent à éliminer l'exposition au radon et à réduire ainsi le risque domestique à un niveau insignifiant.

7.1. - Aspects juridiques

Nous nous référons pour ce domaine à l'étude de droit comparé effectuée en 1995 par Nathalie Batier. Dans un mémoire de "Droit de l'urbanisme et de l'environnement" à l'université de Limoges, elle énumère les dispositions réglementaires ou normatives dont se sont dotées les états d'Europe et d'Amérique du Nord.

Nous avons remarqué, pendant l'examen des dispositions en vigueur selon les pays, que le niveau d'intervention est variable selon la volonté du pays et son intérêt pour le "problème radon". Les pays de culture environnementaliste sont plus stricts et proposent des conseils voire des aides financières pour la réhabilitation des domiciles soumis aux émanations. Aucune obligation n'est édictée concernant la protection des habitants contre les effluves édaphiques, que l'on considère des gaz radioactifs ou chimiques. Seuls les recommandations peuvent orienter l'occupant d'un logement construit ou l'entrepreneur d'un logement en construction.

Le seuil d'intervention peut donc être fixé à 150 Bq/m^3 , selon les estimations conjointes de la Commission Internationale de Protection Radiologique et de l'Environmental Protection Agency, organismes de référence en matière de radon.

Entre 150 et 750 , il est préconisé d'intervenir dans les prochaines années ; si le niveau se situe entre 750 et 7500 , une action doit être menée dans les mois à venir ; s'il est supérieur à 7500 , il est recommandé d'agir dans les semaines suivantes.

L'E.P.A. (1994) ne fait pas de distinction entre habitat construit ou à venir, mais elle souligne qu'il est préférable de recourir à des entreprises spécialisées, ayant reçu une formation sur le radon, pour la protection de l'habitat. Elle fournit de multiples critères d'évaluation des entreprises et le type de contrat devant être passé.

7.2. - Méthodes simples de protection de l'habitat et de ses occupants

7.2.1. - Diminution ou suppression des sources de radon

La source est le sol

La solution n'est applicable qu'aux constructions futures. Le Commissariat à l'Energie Atomique a entrepris le descriptif national des zones à risque qui, à terme, pourraient être jugées inconstructibles dans le Plan d'Occupation des Sols (Cluzel, 1992).

La source est le matériau de construction

La solution consiste à proscrire les matériaux présentant des concentrations en radium très élevées telles les phosphogypses, roches sédimentaires à l'origine du plâtre, et le granit comme pour les maisons anciennes.

7.2.2. - Les barrières anti-radon

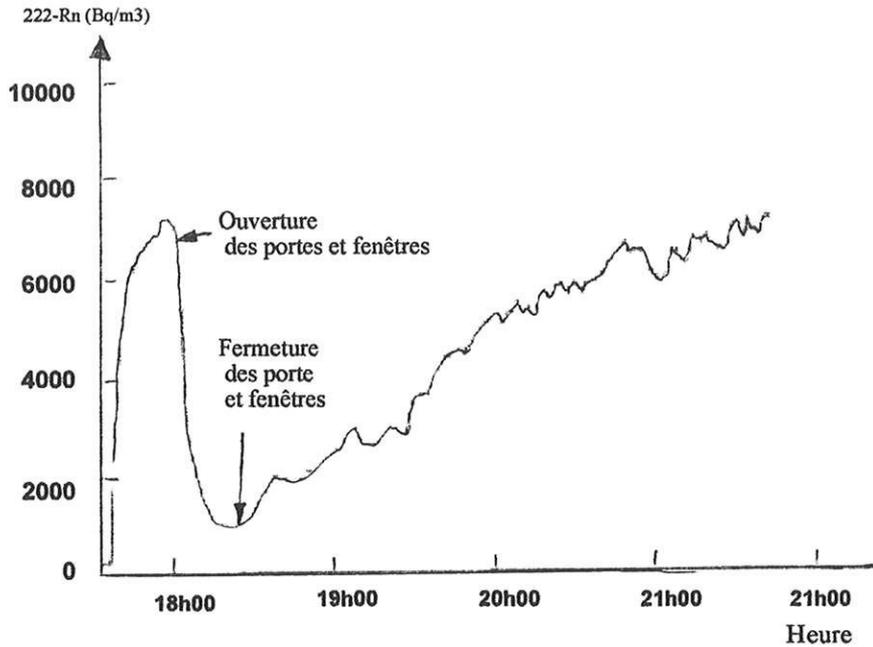
Il s'agit de matériaux de construction présentant un pouvoir d'arrêt au transfert du radon dans les habitations, soit d'espaces prévus pour diluer le transfert et permettre une désintégration naturelle sans nuisance. On utilise préférentiellement des résines époxy, des goudrons fixés ou certains plastiques. L'efficacité du béton est dévolue à la parfaite étanchéité de la maçonnerie. Elle diminue avec le temps du fait de l'involution poreuse et de l'affaissement du bâtiment (Tirmarche, 1991).

7.2.3. - La ventilation

A ce niveau, tous les moyens sont bons et on note plusieurs interventions possibles :

- la ventilation naturelle, en ouvrant fréquemment les fenêtres pour égaliser les pressions. Cette méthode est souvent incompatible avec les mesures d'économie d'énergie, en particulier pour les pays où plusieurs mois sont froids,

Exposition domestique au radon



- la ventilation par air pulsé des parties de l'habitation soumises au radon. Nous sommes de nouveau confrontés au problème de surcoût de chauffage,

- la ventilation avec récupérateur de chaleur, très onéreuse,

- la ventilation sous dalle. Les plus fortes concentrations de radon sont en général mesurées sous les dalles qui reposent à même le sol sur la terre ou sur des gravas, au point le plus bas de la maison. La ventilation consiste à aspirer, à l'aide d'un ventilateur, le radon sous la dalle afin de l'évacuer loin de la maison. Le même type d'intervention consiste à utiliser un tuyau de drainage qui extrait l'air de la maison,

- la pressurisation de la maison consiste à maintenir dans la pièce responsable une pression comprimant le radon en terre, cette pièce devant rester close. Dans ce cas

aussi, nous pouvons être confrontés aux nuisances sonores engendrées par l'emploi d'un ventilateur.

7.2.4. - La filtration de l'air

Les particules en suspension sont captées électrostatiquement. Aucune étude ne permet encore d'affirmer que cette méthode est efficace pour réduire les risques sanitaires associés au radon.

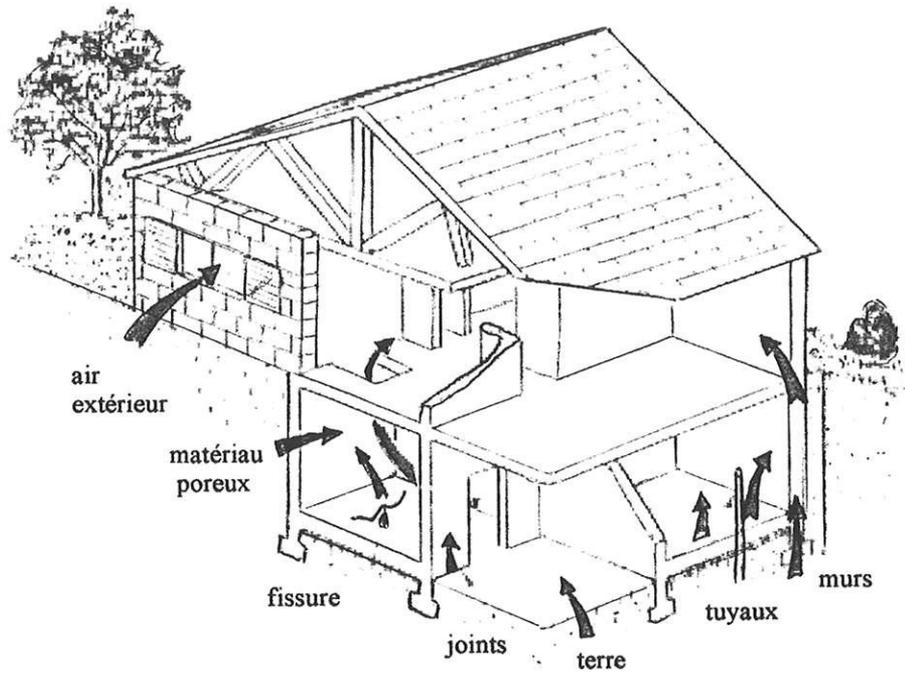
7.3. - Lutte contre le tabac

Nous avons remarqué au cours de l'exposé des résultats et de l'analyse statistique que la part du tabac dans la cancérogenèse est prédominante dans le risque.

La connaissance du risque conjoint du tabac et de la radioactivité peut aider à lutter contre les habitudes de vie toxiques en informant les patients sur la potentialisation des effets (Alavanja, 1994).

Le tabac reste dans l'immédiat la cause majeure de cancer du poumon. Si des mesures restrictives obligatoires devaient être prises pour préserver la santé des populations, il s'agirait logiquement de mesures visant à diminuer la consommation de tabac car comme le souligne G. Pershagen, le risque en présence de fortes doses de radon n'est pas augmenté chez les non-fumeurs.

Annexe : voies de pénétration du radon dans les habitations.



Discussion

8.1. - Intérêts de l'enquête

8.1.1. - La méthodologie épidémiologique

8.1.2. - Le 'problème radon'

8.2. - Inférence statistique

8.2.1. - La méthodologie statistique

8.2.2. - Modélisation à visée étiologique

8.3. - Validité et validation de la base de données du Registre des Tumeurs

8.3.1. - Puissance de la base - une place pour le cœur

8.3.2. - Expérience et expérimentation

8.4. - Perspectives

8.4.1. - Le recueil prospectif de la survie

8.4.2. - L'oncogénèse radique modélisation

8.1. - Intérêt de l'enquête

8.1.1. - La méthodologie épidémiologique

Nous ne pouvons nous étendre de nouveau sur l'importance des études épidémiologiques en recherche médicale. Le développement d'enquêtes bien organisées, regroupant un grand nombre de malade sur plusieurs centres distants mais possédant de fortes similitudes, est le passage obligé afin d'orienter les recherches plus fines qui aboutiront à un développement thérapeutique. Il y a plusieurs décennies, les enquêtes étaient menées de manière sérieuse, au contact étroit de l'environnement clinique et de la pratique quotidienne. Le développement des méthodes statistiques ne doit pas faire oublier l'importance de la qualité du protocole d'étude et du recueil de données.

Nous avons été confronté à la sélection des patients sur des critères sociologiques, principalement l'âge et la domiciliation, aussi bien pour les cas que pour les témoins. La correction des données recueillies est intervenue au début de l'analyse avec le repérage des anomalies flagrantes de distribution et la vérification du codage des dosimétries. Sur une base de 30'000 données, seules 104 modifications ont été nécessaires, soit 0.35 % d'erreur. Nous avons créé environ quarante nouvelles variables, codage simplificateur qui permet l'interprétation des résultats.

Une part restreinte de l'analyse a sa place dans le présent ouvrage. La somme importance de variables recueillies ne peut faire l'objet d'une analyse complète. D'autres codages seront effectués, d'autres hypothèses testées.

8.1.2. - Le 'problème radon'

L'analyse des données montre que l'évaluation du risque ne peut pas être effectué par un seul modèle explicatif. Nous avons dû analyser indépendamment le problème tabac et le modèle radon. D'autres y intégrerons les données cliniques et les profils professionnels et la recherche fondamentale nous fournira un jour le versant moléculaire.

Par l'ensemble de ces données, au moins les plus significatives d'entre elles, nous pouvons déterminer l'interaction des risques et dégager les grands axes de lutte. Cette enquête européenne est la plus complète jamais entreprise concernant les relevés structuraux des habitations actuelles et antérieures ainsi que leur dosimétrie.

Plusieurs études ont été menées de manière rigoureuse depuis le début des années 1970. La plupart d'entre elles concernait le risque minier mais les analyses ambiantes et domestiques ont progressivement vu le jour. Dernièrement, G. Pershagen a publié les résultats d'une enquête cas-témoin sur plus de 3000 patients suédois, exposés au risque dans des proportions similaires aux plateaux granitiques français. Ses conclusions sont claires. Le risque radon n'existe qu'à travers le tabac, avec un effet potentialisateur puissant.

	- 50	50 / 80	80 / 140	140 / 400	+ 400	Bq/m3
Non fumeur	1.0	1.1	1.0	1.5	1.2	NS
Ancien fumeur	2.6	2.4	3.2	4.5	1.1	DS
- 10 cig./j	6.2	6.0	6.1	7.3	25.1	DS
+ 10 cig./j	12.6	11.6	11.8	15.0	32.5	DS

Nous allons, dans un premier temps, effectué une revue de la bibliographie récente disponible sur le radon domestique et des résultats obtenus. Seules les études cas-témoin sont prises en compte afin d'homogénéiser les conclusions.

Principales études cas-témoins publiées étudiant le risque de cancer du poumon lié à l'inhalation de radon dans les maisons.

Auteur (lieu)	Sujets inclus	Durée de la mesure de l'exposition	Résultats
Axelsson et al. 1988 (Suède)	177 cas 677 témoins	En fonction du type d'habitat et de la géologie pour certaines maisons : 2 mois	Après ajustement sur le tabagisme, augmentation du risque en fonction de l'exposition dans les régions rurales, mais pas chez les citadins
Schöenberg et al. 1990 (New Jersey, USA)	433 cas (femmes) 402 témoins	1 an	Augmentation significative du risque après ajustement sur tabac, âge et profession
Blot et al. 1990 (Shenyang, Chine)	308 cas (femmes) 356 témoins	1 an	Pas d'association entre radon et risque de cancer du poumon avec ou sans ajustement sur le tabac
Ruosteenoja et al. 1991 (Finlande)	291 cas (hommes) 495 témoins (région rurale)	2 mois	Pas d'association significative après ajustement sur le tabagisme
Pershagen et al. 1992 (Stockholm, Suède)	210 cas (femmes) 202 témoins (population) 291 témoins (hôpital)	1 an	Tendance significative après ajustement sur le tabagisme
Létourneau et al. 1993 (Winnipeg, Canada)	750 cas 750 témoins (population)	2 à 6 mois	Pas d'association entre radon et cancer du poumon
Pershagen et al. 1994 (Suède)	586 cas (femmes) 1380 témoins 744 cas (hommes) 1467 témoins	3 mois (en hiver)	Augmentation du risque relatif en fonction de l'exposition

Tableau extrait de "Exposition au radon et risque de cancer." Tirmarche M. *Radioprotection* 1994;29:101-114.

Le nombre d'études récentes prouvant ou infirmant le risque radon est identique, mais la présente enquête présente un intérêt capital dans l'évaluation du risque sur une exposition très longue. Bien que les dosages s'effectuent sur 6 mois,

l'extrapolation pour chaque habitation concerne des périodes de vie très longue. On comprend alors toute la finesse nécessaire pour la modélisation du risque en fonction de ces nombreux paramètres. Pour exemples, nous allons citer quelques points de recherche qu'il nous faudra envisagé.

L'âge de la retraite et l'activité domestique peut influencer sur l'exposition. Doivent être relevées aussi les périodes de chômage professionnel où le sujet peut être présent dans l'habitations des jours entiers et augmenter considérablement son tabagisme (Lees, 1987).

Dans un autre domaine, selon l'évolution et le stade de découverte de la maladie, on peut envisager de déterminer la "période à postériori" de mutation chromosomique et le début de l'activité cancéreuse. Il faut alors déduire, du temps d'exposition, la période de croissance tumorale. La rapidité d'évolution, le type histologique peuvent être en liaison avec les doses reçues avant et après la mutation chromosomique (Tirmarche, 1995).

En ce qui concerne les polluants, la région n'est pas touchée par la pollution atmosphérique, mais il est plausible que les sujets soient exposés à des poussières domestiques, inflammant le tapis bronchique, comme dans le cas d'un chauffage ou bois ou au charbon. Ces paramètres ont été relevés dans la présente enquête.

Une place toute particulière est faite à l'examen des habitudes de ventilation de l'habitat. Les données relevées ne sont pas exploitables directement par le fait de deux biais majeurs : les cancers touchent souvent les hommes , peu intéressés par l'aération de leur habitat, la mémoire des faits remontant à des périodes anciennes, surtout pendant la maladie, a tendance à s'ajuster sur la moyenne des comportements

qui consiste à aérer sa maison. Nous avons près de 100% de ventilation même en hiver.

Un autre exemple de prise en compte de la ventilation consiste à pondérer la concentration par la période de l'année et du jour. Ainsi comme le montre la figure 8.1, le taux de radon chute très rapidement dès que circule dans la pièce un courant d'air. La croissance s'effectue ensuite selon un mode linéaire de pente 2000 Bq/m^3 par heure pour une concentration habituelle de 7000 Bq/m^3 . D'autres études montrent, sans l'expliquer, que la concentration en radon est multipliée par 3 à 5 pendant la période d'occupation de l'habitat (Brill et al. 1994).

Pour le versant limousin, on remarque que le tabac est le principal responsable de cancer du poumon. Le radon intervient secondairement et son effet se développe avec l'augmentation de la concentration ambiante. D'autres facteurs environnementaux sont en cours d'étude, comme la présence de poussière due à la combustion du bois ou de charbon de chauffage. L'âge n'interfère pas dans notre analyse du fait de la taille de la base de données et du protocole d'inclusion.

Une analyse plus poussée de l'habitat devrait permettre le repérage des maisons à risque. Avec l'augmentation du nombre de sujets inclus, des différences loco-régionales pourraient être mises en évidence.

L'enquête européenne qui se poursuit actuellement dans plusieurs régions va permettre une évaluation du risque correspondant à de faibles concentrations grâce au recueil de plusieurs décennies d'exposition. La confrontation de ces résultats avec les caractéristiques environnementales des habitations successives devrait permettre d'améliorer le calcul du risque exact.

8.2. - Inférence statistique

8.2.1. - La méthodologie statistique

Par l'utilisation de la régression logistique, le calcul des déviations entre les modèles permet de ne pas tenir compte du fait que les appariements ont été effectués au cours du temps de manière indépendante. Le principe de cette méthode de régression consiste, pour chaque caractéristique, en un test du sujet par rapport à tous les autres, qu'il soit cas ou témoin. L'appariement est donc reconstitué en paires homogènes sur la plupart des variables. La régression logistique sert donc à régler le grand problème de la stratification et à détrôner pour ce rôle les modèles de type split-plot fonctionnant par analyse de variance (ajustement linéaire par la méthode des moindres carrés).

Cette particularité est due au modèle log-normal, dont nous avons déjà noté la fréquence dans les domaines de la biologie et des autres sciences de la vie.

8.2.2. - Modélisation à visée étiologique

Le but de cette modélisation est la détermination du risque. Nous voulons aussi prendre en compte les différentes variables intervenant de concert dans l'établissement du statut médical. La part du tabac est très bien documentée, celle du radon est en cours d'aboutissement (Neuberger et al, 1991). D'autres nous seront révélées progressivement avec l'avancement des sciences. La recherche étiologique ne peut pas s'arrêter, car quel peut être notre rôle sinon de chercher à comprendre. Le

domaine du cancer est probablement la voie où l'ensemble de la population espère des progrès constants. A une époque où l'investigation diagnostique et les traitements génèrent des coûts non négligeables, il faut encourager les méthodes d'investigation étiologique sur de grandes populations, afin de développer des outils préventifs.

La part du radon, susceptible d'intervenir dans le développement du cancer du poumon, doit être évaluée avec finesse afin de déposer des mesures minimales d'exposition domestique. Jusqu'à présent, les conseils fournis par le BEIR VI (1994), avec 400 Bq pour l'ancien et 200 Bq/m³ pour les logements neufs, devraient se généraliser pour protéger pendant 100 ans plusieurs générations d'une ou plusieurs familles.

La lutte est donc conjointe contre le tabac et le radon. Nous savons aussi que le tabac contient des produits radioactifs. Sans médiatiser la situation, il est important que la plus grande partie de la population soit avertie de ces faits pour prendre conscience des risques et des méthodes de prévention. L'association avec le tabac peut disposer la population intéressée à plus de prudence et de circonspection dans leur consommation de tabac.

La modélisation par régression logistique prend en compte les risques de chaque polluant individuellement et les interactions que l'on sait submultiplicative pour le tabac et le radon.

La particularité étiologique est alors évaluée au plus juste. Du nombre de cas dépend la robustesse des calculs.

8.3. - Validité et validation (la base de donnée du Registre des Tumeurs)

Le Registre des Cancers est une volumineuse base de données recueillies depuis plus de 10 ans. Différentes compétences s'y sont croisées pour de nombreux travaux descriptifs. Cette base régionale constitue le fondement de la recherche contre le cancer pour trois départements homogènes.

8.3.1. - Puissance de la base - une place pour le cœur

Je voudrais rendre hommage à toutes les personnes qui ont contribué pour leur part au recueil des informations. Leur stabilité temporelle gage la représentativité et la complétude de l'étude. Les enquêtes sur le terrain, au contact de l'intéressé, fournissent des renseignements utiles pour la compréhension d'un phénomène de la vie. Le Registre des Cancers a contribué au bon déroulement de l'enquête en investissant plusieurs personnes-année dans le recueil et l'organisation. L'analyse est ainsi facilitée par la présentation claire des fichiers.

51 cas et 100 témoins constituent un échantillon de taille appréciable.

Les 413 dosimétries et les caractéristiques des pièces correspondantes permettent de rechercher la responsabilité de l'habitat dans la production de radon domestique.

8.3.2. - Expérience et expérimentation

Fort de notre recul et des connaissances descriptives acquises sur la région, le Registre subit une légère mutation avec la mise en place de recueil plus spécifique sur des localisations cancéreuses nous démarquant du reste du pays. La recherche étiologique s'intègre dans une filiation scientifique incontournable sans perte d'information.

Par l'influence du réseau national des registres des cancers, l'échange d'expériences et la constante réflexion expérimentale nourrit les grandes orientations de recherche. A titre d'exemple, nous notons une référence du Centre International de Recherche sur le Cancer (C.I.R.C.) datant de plus de huit ans : 'Evaluation of carcinogenic risk to humans : Man-made mineral fibers and radon. Lyon : IARC Monographs 43, 1988'.

8.4. - Perspectives

Les scientifiques n'ont pas attendu les résultats des enquêtes épidémiologiques pour débiter la recherche sur le versant microscopique. Nous devons compléter leurs résultats et consolider nos hypothèses par l'élargissement du recueil des données sur le mode longitudinal.

8.4.1. - Le recueil prospectif de la survie

Nous possédons suffisamment de renseignement sur la situation de l'ensemble des sujets pour mettre en place une poursuite longitudinale du recueil pour les témoins avec une dosimétrie semestrielle pour toutes leurs habitations futures estimées à partir des durées moyennes de domiciliation. On peut envisager raisonnablement de suivre ainsi un grand nombre de sujets toute leur vie et pour un coût dérisoire en terme de dépenses médicales. Cette méthode quantitative séquentielle montre, une nouvelle fois, ses qualités de simplicité d'utilisation et de parfaite acceptabilité.

Pour les deux groupes, la survie peut être notée ainsi que les modifications des habitudes tabagiques et environnementales, ce type de prédiction n'ayant jamais été évoqué pour le risque 'radon domestique'. La raison principale de l'absence d'information réelle dans ce domaine est due aux difficultés techniques majeures dans le cadre multicentrique. Au niveau du Limousin, le protocole et la faisabilité de l'enquête sont simplifiés du fait des particularités sociologiques et migratoires. Nous pouvons ainsi récupérer les informations médico-sociales par le dossier clinique et

programmer une période de recueil des doses et des caractéristiques des cadres de vie des cas diagnostiqués avant 1994.

L'inclusion prospective peut aussi être maintenue grâce au dévouement d'enquêteurs régulièrement formés. Elle devrait permettre une analyse spatiale et temporelle du problème.

Par ailleurs, plusieurs équipes d'épidémiologistes et de biostatisticiens ont fait progresser l'analyse des processus ayant une incidence ponctuelle sur un territoire donné. L'extension de ces travaux, avec introduction du facteur temps (en année), constitue un cadre théorique prometteur.

8.4.2. - L'oncogenèse radique

Au delà du seuil communément admis d'exposition domestique, le radon a une action néfaste sur l'épithélium bronchique. Comme suite logique de la recherche en épidémiologie, la recherche fondamentale prend le relais scientifique en terme d'analyse du vivant. Nous observons des cas cliniques et les phénomènes qui modifient l'état de santé de ces sujets. Les biologistes observent les perturbations structurelles subies par la matière en présence d'un agresseur. L'ensemble de ces travaux permettra d'expliquer l'oncogenèse radique.

L'épidémiologie fournit des modèles explicatifs dans la lutte entreprise contre les cancers. Le radon est une étape dans le cheminement de cette recherche sur le cancer du poumon. Par son activité, le Registre des Cancers du Limousin participe à l'avancement des travaux sur l'oncogenèse bronchique.

Bibliographie

Exposition radique et cancer broncho-pulmonaire

Alavanja MCR, Browson RC, Lubin JH et al. Residential radon exposure and lung cancer among nonsmoking women.

J Natl Cancer Inst 1994;86:1829-1837.

Axelsson O. Cancer risks from exposure to radon in homes.

Environ Health Perspect 1995;103:37-43.

Axelsson O, Edling C, Kling H. Lung cancer and residency - a case-referent study on the possible impact of exposure to radon and its daughters in dwellings.

Scand J Work Environ Health 1979;5:10-15.

Batier N. Ambiances intérieures et radon. Etude de droit comparé.

Mémoire DESS "Droit de l'urbanisme et de l'environnement". Limoges, France : mars 1995.

Beebe G, Kato H, Land CE.

Studies of the mortality of A-bomb survivors. Mortality and radiation dose, 1950-1974.

Radiat Res 1978;75:138.

BEIR IV Committee. Health effects of radon and other internally deposited alpha emitters.

National Research Council. Washington DC : National Academy Press, 1988.

BEIR VI Committee. Board on Radiation Effects Research. Commission on Life Sciences.
Health effects of exposure to radon : time for reassessment ?
National Research Council. Washington DC : National Academy Press, 1994.

Bertin M. Les effets biologiques des rayonnements ionisants.
EDF. Paris 1991.

Blot WJ et al. Indoor radon and lung cancer in China.
J Natl Cancer Inst 1990;82:1025-1030.

Breslow NE, Day NE. Statistical method in cancer research.

Volume I - The analysis of case-control studies. IARC Scientific Publications n°32, 1980.

Volume II - The design and analysis of cohort studies. IARC Scientific Publications n°82;
1987.

International Agency for Research on Cancer. Lyon, France.

Brill AB, Becker DV; Donahoe K et al. Radon update : facts concerning environmental
radon : levels, mitigation strategies, dosimetry, effects and guidelines.
J Nucl Med 1994;35:368-385.

Capy P. Epidémiologie descriptive des cancers. Contribution au registre du Limousin, 1984-
1986.

Thèse de Doctorat en Médecine, Limoges, 1987.

Clarke RH. IRCP recommendations applicable to the mining and minerals processing industries and to natural sources.

Health Phys. 1995;69(4):454-460.

Clarke RH, Southwood TRE. Risks from ionizing radiation.

Nature 1989;338:197-198.

Cluzel D. Les solutions anti-radon dans l'habitat.

Centre expérimental du bâtiment et des travaux publics, fév.1992.

Collman GW, Loomis DP, Sandler DP. Radon-222 concentration in groundwater and cancer mortality in North Carolina.

Int Arch Occup Environ Health 1988;61:13-18.

Ennemoser O, Ambach W, Brunner P et al. Unusually high indoor radon concentrations from a giant rock slide.

Sc. Total Envir. 1994;151:235-240.

Environmental Protection Agency.

Radon resistant construction techniques for new residential construction. Washington, 1992.

A citizen's guide to radon. Washington, 1992.

Home buyers' and sellers' guide to radon. Washington, 1993.

Radon measurement in school. Washington, 1993.

Model standards and techniques for control of radon in new residential building, Washington, 1994.

Esteve J. Environnement et cancer : la contribution de la biostatistique.
in Biométrie et environnement. Lebreton JD, Asselain B.
éd. Masson, Paris, 1993.

Esteve J. Les méthodes de régression dans les analyses cas-témoin.
in Biométrie et environnement. éd. Masson, Paris, 1984.

Forastiere F et al. Cancer risk and radon exposure.
Cancer Res 1994;54:1115-1116.

Guéron J. Les matériaux nucléaires.
Que sais-je ? Presses Universitaires de France. 1977.

Grasser J, Catanzano G, Capy P et al. Registre régional des cancers en Limousin.
13ème réunion de l'ADELFI, Lausanne 1987.

Harley NH. Radon and lung cancer in mines and homes.
N Engl J Med 1984;310:1525-1527.

Hofmann W, Katz R, Chunxiang Z. Lung cancer risk at low doses of α particles.
Health Phys 1986;51:457-468.

Institut de Protection et de Sécurité Nucléaire. Mesure du radon dans les départements
français.
Fiche IPSN-info n°154, IPSN, Fontenay aux roses, juillet 1994.

International Agency for Research on Cancer (IARC). Evaluation of carcinogenic risk to humans : Man-made mineral fibers and radon.

Lyon : IARC Monographs 43, 1988.

International Agency for Research on Cancer (IARC). Directory of on-going research in cancer epidemiology.

Lyon, France : IARC Scientific Publications N° 86, 1987 & N° 110, 1991.

International Commission on Radiological Protection (ICRP). Protection against radon-222 at home and work.

IRCP Publication 65. Oxford : Pergamon Press, 1993.

Kunz E, Sevc J, Placek V et al. Lung cancer in man in relation to different time distribution of radiation exposure.

Health Phys. 1979;36:699-706.

Lees REM; Steele R, Roberts JH. A case-control study of lung cancer relative to domestic radon exposure

Int J Epidemiol. 1987;16:7-12.

Legay JM. Une expérience est-elle possible ? in Biométrie et environnement. Lebreton JD, Asselain B.

éd. Masson, Paris, 1993.

Letourneau E.G. Limitation of exposure to natural radioactivity in Canada.

The science of the total environment, Netherland, Elsievert Science Publishers B.V., Amsterdam, 1985.

Létourneau EG, Krewski D, Choi NW et al. Case-control study of residential radon and lung cancer in Winnipeg, Manitoba, Canada.

Am J Epidemiol 1994;140:310-322.

Lubin JH, Boice JD, Edling C et al. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure.

J Natl Cancer Inst. 1995;87:817-827.

Lubin JH, Boice JD, Edling C et al. Radon-exposed underground miners and inverse dose-rate (protraction enhancement) effects.

Health Phys. 1995;69(4):494-500.

Lubin JH, Samet JM, Weinberg C. Design issues in epidemiologic studies of indoor exposure to radon and risk of lung cancer.

Health Phys. 1990;59:807-817.

MacCullagh P, Nelder JA. Generalized Linear Models.

éd. Chapman and Hall. London NewYork, 1990.

Mettlin C. Descriptive and analytic epidemiology.

Cancer 1988;62:1680-1687.

Nero AV, Nazaroff WW. Characterising the source of radon indoors.

Radiat Prot Dosim 1985;7:23-39.

Nero AV, Schwehr MB, Nazaroff WW et al. Distribution of airborne radon-222 concentrations in U.S. homes.

Science 1986;234:992-997.

Neuberger JS. Residential radon exposure and lung cancer : an overview of ongoing studies.

HealthPhys 1992;63:503-509.

Neuberger JS. Residential radon exposure and lung cancer : an overview of published studies.

Cancer detection and prevention 1991;15:435-443.

Neuberger JS, Frost FJ, Gerald KB. Residential radon exposure and lung cancer : evidence of an inverse association in Washington state.

J Envir Health 1992;55:23-25.

Organisation Mondiale de la Santé. Air quality guidelines for Europe.

OMS. Office Régional pour l'Europe, Copenhague, 1987.

Pershagen G et al. Residential radon exposure and lung cancer in Sweden.

N Engl J Med 1994;330:159-164.

Pershagen G et al. Residential radon exposure and lung cancer in swedish women.

Health Phys. 1992;63:179-186.

Poffijn A, Tirmarche M, Kreienbrock L et al. Radon and lung cancer : protocol and procedures of the multicentre studies in the ardenns-eifel region, brittany and the massif central region.

Radiation Protection Dosimetry 1992;45:651-656.

Rannou A, Tymen G. Les résultats des campagnes de mesures de radon et facteurs explicatifs.

Radioprotection 1989;24:301-319.

Rannou A, Robé MC. Le radon. Les méthodes de mesure. Service d'Etudes et de Recherches en Aérocontamination et en Confinement. Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire. Rapport DPEI/92-01. Gif sur Yvette, France.

Registre des Cancers - Région Limousin : 1988-1989.

Comité d'Organisation, de Prévention et d'Action Sanitaire. Limoges, France, 1992.

Richardson S. A method for testing the significance of geographical correlations with application to industrial lung cancer in France.

Stat Med 1990;9:515-528.

Robé MC, Rannou A et al. Radon diBrill et al. 1994).f radon sources and radon entry in houses.

Radiat Prot Dosim 1992;45:391-393.

Robé MC, Rannou A, Le Bronec J. Radon measurement in the environment in France.

Radiat Prot Dosim 1992;45:455-457.

Robé MC, Rannou A, Le Bronec J. Le radon dans l'environnement : aspects physiques et sanitaires. Une revue des données en France.

Institut de Protection et de Sureté Nucléaire. Rapport DPEI/92-04. Gif sur Yvette, France.

Roth JA. Molecular events in lung cancer.

Lung Cancer 1995;12:S3-S15.

Samet JM, Nero AV. Indoor radon and lung cancer.

N Engl J Med (sounding board) 1989;320:591-592.

Samet JM. Radon and lung cancer.

J Natl Cancer Inst 1989;81:745-757.

Saunders P. Radiation and you.

Office des publications officielles des Communautés Européennes, Luxembourg.

Saumande P. Radioactivité naturelle ambiante et cancer.

Ann Pharm Fr 1989;47:189-195.

Steindorf K, Lubin J et al. Lung cancer deaths attributable to indoor radon exposure in West Germany.

Int J Epid 1995;24:485-492.

Swedjemark GA, Akerblom G. Swedish radon program : thirteen years of experience and suggestions for future strategy.

Swedish Radiation Protection Institute, Stockholm, 1994.

TaylorJA, Watson MA, Devereux TR et al. p53 mutation hotspot in radon-associated lung cancer.

Lancet 1994;343:86-87.

Tirmarche M. Radon et risque de cancer : études épidémiologiques après exposition professionnelle ou domestique.

Rev. Epidém. et Santé Publ. 1995;43:451-460.

Tirmarche M. Exposition au radon et risque de cancer.

Radioprotection 1994;29:101-114.

Tirmarche M et al. Mortality of a cohort of French uranium miners exposed to relatively low radon concentrations.

Br J Cancer 1993;67:1090-1097.

Tirmarche M. Indoor exposure to radon.

in Prevention of respiratory diseases. chap 10, Lung biology in Health and Disease. 1991, pp 195-207.

Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer.

Cancer 1995;75:191-202.

Tronche D. Origine géographique des cancers pulmonaires et trachéo-bronchiques primitifs en Haute-Vienne de 1985 à 1989. A propos de 513 cas issus du registre des cancers du Limousin.

Thèse de Doctorat en Médecine, Limoges, 1992.

United Nations Environment Program. Radiation - Doses, effects, risks.
Nairobi, Kenya, 1985.

Vergnenègre A, Tronche D, Catanzano G et al. Origine géographique des cancers pulmonaires et trachéo-bronchiques en Haute-Vienne. XVIIème réunion du Comité pour l'enregistrement des Cancers dans les pays de langue latine.
éd CIRC, Lyon 1993, 1:103-111.

Viel JF. Radon exposure and leukaemia in adulthood.
Int J Epid 1993;22:627-631.

Zandwijk NV, Mooi WJ, Rodenhuis S. Prognostic factors in NSCLC. Recent experiences.
Lung Cancer 1995;12:S27-S33.

Table des matières

Radon domestique et cancer broncho-pulmonaire

1. - <u>Avant-propos</u>	14
1.1. - Prolégomènes	15
1.1.1. - Les cancers bronchopulmonaires et l'exposition au radon	
1.1.2. - Santé Publique et Recherche Médicale	
1.1.3. - Position de l'enquête	
1.2. - Le Registre des Cancers	18
1.2.1. - Les cancers : domaine majeur en Santé Publique	
1.2.2. - Epidémiologie	
1.2.3. - Le Registre des Cancers en Limousin	
1.3. - Présentation de la thèse	25
2. - <u>Uranium et radon : rappels physiques et biophysiques</u>	28
2.1. - Dimension physique	29
2.1.1. - Les chaînes de l'Uranium	
2.1.2. - Géophysique générale	

2.2. - Répercussion biologique	35
2.2.1. - Altération de la matière	
2.2.2. - Contexte d'évolution	
3. - <u>Les intervenants - Europe contre le Cancer</u>	41
3.1. - Dispositions européennes	42
3.1.1. - Les organismes concernés	
3.1.2. - Le rôle de la C.I.P.R.	
Commission Internationale pour la Protection Radiologique	
3.1.3. - Situation des pays européens	
3.2. - Investissement en Santé Publique et développement de la recherche	
3.2.1. - L'approche nationale du problème radon	51
3.2.2. - Développement régional	
4. - <u>L'enquête régionale - une étude étiologique</u>	58
4.1. - La reconnaissance des particularités régionales	59
4.1.1. - L'enquête	
4.1.2. - La mise en place des recueils	
4.1.3. - Analyse dosimétrique	
4.2. - Intérêt immédiat de cette étude	65
4.1.1. - Les risques potentiels et l'organisation de l'habitat	
4.1.2. - La survie	

4.3. - Perspectives et recherche fondamentale	67
4.3.1. - Etat de la recherche fondamentale	
4.3.2. - Intérêts dans la prise en charge clinique	
5. - <u>Méthodologie statistique</u>	76
5.1. - L'étude cas-témoins	77
5.1.1. - Introduction	
5.1.2. - Confusion, stratification et appariement	
5.2. - Le modèle logistique	79
5.2.1. - Bases statistiques	
5.2.2. - Développement en recherche clinique	
5.3. - La fraction étiologique	89
5.4. - Modèles d'analyse du risque radon	90
Annexe : lien entre Odds Ratio et Risque Relatif	92
6. - <u>Analyse des données collectées en Limousin</u>	93
6.1. - Description générale	94
6.1.1. - Sommaire	
6.1.2. - Analyse globale	

6.2. - Description géographique des patients inclus	98
6.2.1. - Descriptif socioprofessionnel	
6.2.2. - Analyse de l'habitat	
6.2.3. - Etat de santé	
6.2.4. - Dosimétrie	
6.3. - Analyse intermédiaire des dossiers collectés	112
6.3.1. - Les habitations à risque	
6.3.2. - L'influence du radon	
6.3.3. - L'influence du tabac	
6.3.4. - Les cas et les témoins	
7. - <u>Méthodes de lutte contre le radon</u>	125
7.1. - Aspects juridiques	126
7.2. - Méthodes simples de protection de l'habitat et de ses occupants	127
7.3. - Lutte contre le tabac	130
8. - <u>Discussion</u>	132
8.1. - Intérêts de l'enquête	133
8.1.1. - La méthodologie épidémiologique	
8.1.2. - Le 'problème radon'	

8.2. - Inférence statistique	138
8.2.1. - La méthodologie statistique	
8.2.2. - Modélisation à visée étiologique	
8.3. - Validité et validation de la base de données du Registre des Tumeurs	
8.3.1. - Puissance de la base - une place pour le cœur	140
8.3.2. - Expérience et expérimentation	
8.4. - Perspectives	142
8.4.1. - Le recueil prospectif de la survie	
8.4.2. - L'oncogenèse radique et sa modélisation	
<u>Bibliographie</u>	144

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 41

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Cette thèse est une analyse étiologique d'une enquête cas-témoin d'envergure européenne. Le protocole est conçu afin d'étudier l'action conjointe du tabac et du radon sur l'occurrence des cancers broncho-pulmonaires.

Le radon est un gaz radio-actif, présent dans les habitations construites sur des sols granitiques contenant de l'uranium. Les descendants du radon, sont émetteurs de particules énergétiques qui provoquent des dégâts dans la muqueuse bronchique. Nous cherchons, par cette analyse, à mieux cerner l'évolution carcinogène pulmonaire.

Ont été relevés et analysés, la répartition géographique et démographique régionale, la consommation de tabac et l'exposition du radon sur une très longue période de la vie.

Cette étude comporte l'analyse de 51 cas de cancers broncho-pulmonaires et de 100 témoins.

Un soin particulier est apporté à la description de l'habitat. Il n'a pas été retrouvé de risque conjoint entre le tabac, le radon et d'autres polluants gazeux présents dans les habitations.

La significativité du rôle du tabac devient évidente dès 20 paquets-année et celle du radon dès une concentration de 200 Bq/m³, ce qui corrobore les données de la littérature.

On note aussi un risque croissant avec l'âge et plus élevé chez les femmes.

La région Limousin est un des centres de l'enquête européenne et nous attendons une analyse globale pour déterminer le rôle de faible dose de radioactivité dans la cancérogenèse bronchique.

Mots clés : Cancer broncho-pulmonaire - Radon domestique - Tabac -
Enquête cas-témoin.