

UNIVERSITE DE LIMOGES



FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2006

THESE N° 117/14

LE RADON : ENVIRONNEMENT ET SANTE.
BILAN D'ACTIVITE DU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE
EXPERIMENTALE DE RAZES

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 14 Avril 2006

PAR

Sylvie, Anne-Marie DUDOGNON

Née le 24 octobre 1974 à Paris



EXAMINATEURS DE LA THESE

- M. le Professeur BONNAUD François..... - Président
M. le Professeur CLAVERE Pierre..... - Juge
M. le Professeur MELLONI Boris..... - Juge
M. le Professeur VERGNENEGRE Alain..... - Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS :
Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS
ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS :

• C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul • (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (Surnombre 31/08/2006)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTE
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (Surnombre 31/08/2006)	CLINIQUE ET CHIRURGIE DIGESTIVE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DUDOIGNON Pierre (C.S)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION MEDICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE

GASTINNE Hervé (C.S)
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile
LABROUSSE François (C.S)
LACROIX Philippe
LASKAR Marc (C.S)
LE MEUR Yannick
LIENHARDT-ROUSSIE Anne
MABIT Christian
MARQUET Pierre
MAUBON Antoine (C.S)
MELLONI Boris
MERLE Louis (C.S)
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (C.S)
NATHA N-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard (Surnombre31/08/2008)
PIVA Claude (C.S)
PLOY Marie-Cécile
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis (C.S)
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)
YARDIN Catherine (C.S)

REANIMATION MEDICALE
 IMMUNOLOGIE
 ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
 MEDECINE VASCULAIRE
 CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
 NEPHROLOGIE
 PEDIATRIE
 ANATOMIE CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
 PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE
 RADIOLOGIE
 PNEUMOLOGIE
 PHARMACOLOGIE
 NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ANATOMIE PATHOLOGIQUE
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 MEDECINE LEGALE
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
 INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE-CHIRURGIE GENERALE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTÉ-PREVENTION
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES
 HISTOLOGIE-CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE
 CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie
ANTONINI Marie-Thérèse
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène
DAVIET Jean-Christophe

Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
 Explorations Fonctionnelles Physiologiques
 Parasitologie – mycologie
 Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
 Médecine physique et réadaptation

DRUET-CABANAC Michel
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise
JULIA Annie
LAPLAUD Paul
MOUNIER Marcelle
PETIT Barbara
QUELVEN Isabelle
RONDELAUD Daniel
TERRO Faraj
VERGNE-SALLE Pascale
VINCENT François

Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Anatomie – Chirurgie Digestive
Biologie cellulaire
Hématologie
Biochimie et Biologie Moléculaire
Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
Anatomie et cytologie pathologiques
Biophysique et Médecine Nucléaire
Laboratoire Cytologie et Histologie
Biologie Cellulaire
Thérapeutique
Physiologie

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON DANIEL
BUISSON JEAN-GABRIEL

MEDECINE GENERALE
MEDECINE GENERALE

A NOTRE PRESIDENT ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur BONNAUD François

Professeur des Universités de Pneumologie, Médecin des Hôpitaux, Chef de service,

Doyen honoraire

Vous avez accepté de diriger ma thèse et d'être Président du jury. C'est un grand honneur pour moi et je vous en remercie très sincèrement. Je vous remercie également de la confiance que vous m'avez accordée lors de mon passage dans votre service.

A NOTRE JURY

Monsieur le professeur MELLONI Boris

Professeur des Universités de Pneumologie, Médecin des Hôpitaux

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ma thèse. Je vous remercie également pour l'aide précieuse que vous m'avez apportée, pour vos conseils, votre soutien et votre disponibilité dans l'élaboration de ce travail.

Monsieur le Professeur VERGNENEGRE Alain

Professeur des universités d'Epidémiologie, Santé Publique (épidémiologie, économie de santé, prévention), Médecin des Hôpitaux, Chef de service

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail ainsi que pour l'aide que vous m'avez apportée dans ma formation d'interne.

Monsieur le Professeur CLAVERE Pierre

Professeur des Universités de Radiothérapie, Médecins des Hôpitaux, Chef de service

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, je vous en suis très reconnaissante.

A mes parents,

Pour votre patience et votre soutien apportés tout au long de ce travail et au cours de toutes ces années.

A ma grand-mère,

Pour ta confiance et tes encouragements.

A mes frères et ma famille,

Pour votre présence et votre confiance.

Aux adhérentes du « club », à Choubi, Poupoute, Barbou et tous les autres,

Pour votre amitié et votre réconfort.

Le Radon : Environnement et Santé.
Bilan d'activité du Laboratoire de Pathologie
Expérimentale de Razès

PLAN

I – Introduction

II – Généralités sur le radon

- 1) Origine du radon
- 2) Historique – Mise en évidence du pouvoir carcinogène du radon
- 3) Devenir du radon inhalé et conséquences cellulaires de l'irradiation
- 4) La migration du radon du sol à l'atmosphère
- 5) Unité de mesure et d'exposition

III – La création du laboratoire

1) Les différents types d'installation

- A) *L'appareil d'inhalation de poussière*
- B) *Premier dispositif d'inhalation de radon*
- C) *Première chambre d'inhalation de radon*
- D) *Dernières installations*
- E) *Dispositif d'inhalation de fumées de tabac*
- F) *Dispositif d'inhalation de vapeurs chimiques*
- G) *Dispositif d'inhalation de gaz d'échappement diesel*

2) Les différents travaux effectués au laboratoire

- A) *Action pulmonaire non cancérigène du radon*
 - a) *Silicose et radon*
 - b) *Epuration pulmonaire et radon*

B) *Etude de la relation entre la dose de radon et l'effet cancérigène*

- a) Le rôle du gaz radon
- b) Etude de l'action des doses sur l'effet carcinogène

C) *Recherche sur la carcinogenèse pulmonaire et sur les mécanismes au niveau tissulaire*

- a) Histologie des tumeurs
- b) Le rôle initiateur du radon
- c) Le radon et le système immunitaire
- d) Etude de prévention
- e) Cancers induits extra-pulmonaires

D) *Etudes de cancérogenèse associant radon et autres facteurs de risque*

- a) Synergie avec la fumée de tabac
- b) Polluant provenant de diverses mines
- c) Amiante et fibres minérales

IV – Deuxième période : de 1992 jusqu'à la fermeture du laboratoire en 2001

1) Les travaux de recherche réalisés

A) *Etude du cytochrome P450 1A1 dans la genèse des cancers expérimentaux broncho-pulmonaires induits par le radon et la β -naphthoflavone*

B) *Etude de la prolifération épithéliale alvéolaire*

C) *Etude de l'expression du gène c-erB-2, oncogène impliqué dans la cancérogenèse pulmonaire*

2) Les différents projets scientifiques envisagés

A) Risque de l'exposition combinée au radon et à la fumée de cigarette blonde à bout filtre

B) Influence du débit de dose sur l'apparition des tumeurs après inhalation de radon : effets des faibles doses

C) Prévention du cancer bronchique par les corticoïdes inhalés et les inhibiteurs de la Cyclooxygénase-2 (Cox-2)

3) Projet associé en cancérogenèse humaine pulmonaire

V – Etudes épidémiologiques et évaluation du risque de cancer lié à l'inhalation de radon

1) Etude du risque de cancer du poumon

A) Etude des effets de l'exposition au radon chez les mineurs

B) Etude du risque de cancer lié à l'inhalation du radon pour la population générale

- a) Extrapolation à partir des données chez les mineurs
- b) les études géographiques descriptives
- c) Les études cas-témoins
- d) Risque attribuable à l'exposition domestique

2) Autres risques

VI – Prévention du risque radon

1) Législation

A) En France

- a) Les textes réglementaires

- b) La mesure du radon
- c) Les normes
- d) Les programmes

B) Inter-comparaison dans différents pays

2) Les techniques de réduction du radon dans les habitations

A) Les techniques de réduction passive

- a) Etanchéification
- b) Aération naturelle

B) Les techniques actives

- a) Ventilation créant une mise en surpression de la cellule

habitée

- b) Ventilation créant une dépression sous la cellule habitée

VII – Conclusion

VIII – Bibliographie

IX - Annexes

I – INTRODUCTION

Le cancer du poumon constitue un problème majeur de santé publique : il représente la première cause de mortalité par cancer dans le monde et son incidence s'accroît. En France, il est responsable de 25 000 à 30 000 décès par an et son taux de survie à 5 ans est de 8 %.

Le tabagisme est sans conteste le facteur étiologique majeur ; mais aujourd'hui l'existence d'autres facteurs de risque est souligné parmi lesquels l'amiante, les radiations ionisantes, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, la silice et plusieurs métaux tels que le chrome et certains sels de nickel. Au sein des radiations ionisantes, le radon et ses descendants constituent le principal facteur de risque environnemental pour le cancer du poumon. Il a été reconnu cancérigène pulmonaire pour l'homme en 1987 par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) sur la base d'études expérimentales animales et épidémiologiques chez les mineurs d'uranium.

L'exposition aux radiations ionisantes dans le cadre de la préparation ou de l'utilisation des produits radioactifs est inscrite au tableau 6 des maladies professionnelles.

L'impact du radon a été étudié en particulier dans le Laboratoire de Pathologie Pulmonaire Expérimentale de Razès ainsi que par l'équipe du Professeur Bonnaud dans le service de Pneumologie du CHU de Limoges.

Après avoir rappelé quelques généralités sur le radon, nous proposons dans ce travail de faire un bilan rétrospectif de l'activité du laboratoire et de présenter les projets en cours d'élaboration. Nous présenterons ensuite les résultats des études épidémiologiques et les mesures de prévention du risque lié au radon domestique.

II - GENERALITES SUR LE RADON

1) Origine du radon

Le radon est un **gaz radioactif naturel, inodore, incolore et inerte** ; il est ubiquitaire à la surface de la terre. Il possède trois isotopes naturels (^{219}Rn , ^{220}Rn , ^{222}Rn) descendants de trois grandes familles de radioéléments présents dans le sol et apparus lors de la formation de la planète, respectivement l'uranium 235 (^{235}U), le thorium 232 (^{232}Th) et l'uranium 238 (^{238}U). L'abondance respective de ces trois radionucléides dépend de la nature du sous-sol et de leurs périodes radioactives.

Le radon 222, descendant du radium (^{226}Ra) lui-même descendant de l'uranium 238, est l'isotope le plus répandu dans l'atmosphère du fait de sa période radioactive relativement longue (3,8235 jours). Celle-ci lui permet de migrer dans les sols, depuis la roche qui lui a donné naissance, jusqu'à l'air libre (1). En se désintégrant, le radon engendre **des descendants solides** [polonium (^{218}Po), plomb (^{214}Pb), bismuth (^{214}Bi)...] **à vie courte, émetteurs de particules alpha** ; sa décroissance aboutit à un isotope stable du plomb (figure 1).

Ce rayonnement alpha (α) est lié à l'émission d'une particule d'hélium (^4_2He) composée de deux protons et de deux neutrons. Cette irradiation α libère **une haute énergie linéaire**, sur un **court trajet** en raison de sa faible puissance de pénétration et a pour effets biologiques de produire des ionisations et des lésions de l'ADN cellulaire à l'origine des mécanismes de cancérogenèse.

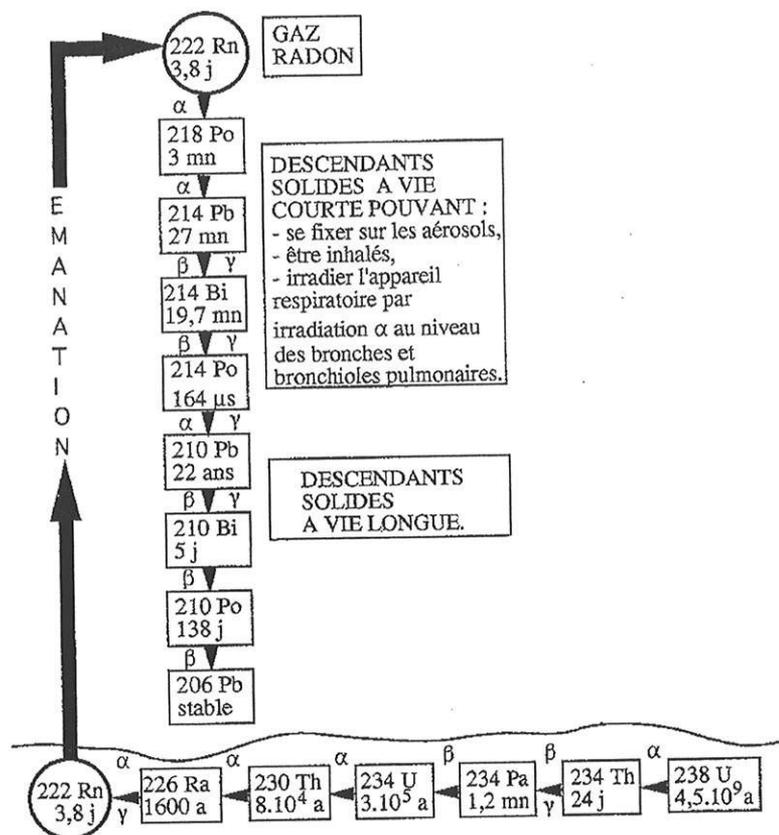


Figure 1 : produits de filiation de l'uranium 238 : le radon et ses descendants :
 a = années, j = jours, mn = minutes.

Les rayonnements ionisants auxquels est soumise la population proviennent de sources naturelles et artificielles (figure 2).

La radioactivité naturelle a deux origines : le rayonnement cosmique et le rayonnement tellurique ; ce dernier est issu des éléments radioactifs primordiaux de la croûte terrestre (2). L'exposition a ces deux rayonnements se fait selon deux modalités : d'une part externe (1/3) et d'autre part interne par pénétration des radioéléments dans l'organisme (les 2/3), par inhalation ou par ingestion. **Le radon constitue pour la population française la principale source** d'irradiation naturelle.

La radioactivité artificielle provient essentiellement de l'irradiation médicale dans un but diagnostique et thérapeutique. Les autres origines sont liés aux radioéléments provenant des retombées des essais atomiques, de l'industrie nucléaire et de la recherche effectuée dans ce domaine.

L'exposition naturelle aux radionucléides est estimée à 4 milli Sievert (mSv) par an et par individu. En fait elle est très variable selon les zones géographiques. La valeur moyenne d'exposition due au seul radon est de 1mSv par an et par individu.

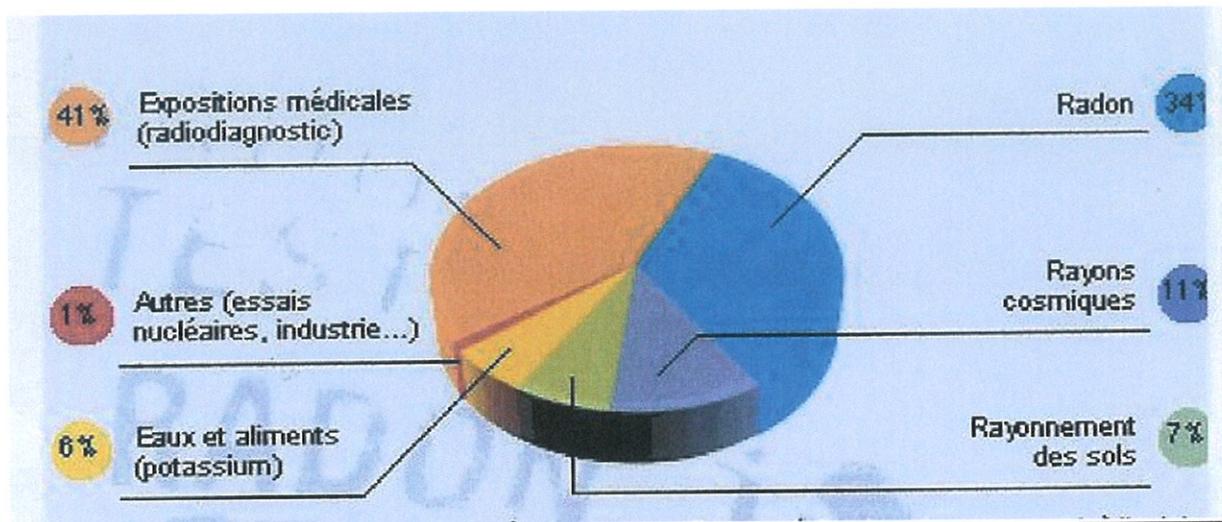


Figure 2 : Exposition moyenne de la population française aux rayonnements ionisants (Données 2003- Bâtiment et santé – www.logement.equipement.gouv.fr).

2) Historique – Mise en évidence du pouvoir carcinogène du radon

Dès le XV^{ème} siècle, Schneevogel décrivait, dans les mines d'argent des montagnes de Saxe et de Bohême exploitées depuis le XIII^{ème} siècle, des maladies du poumon provoquées par « *l'air dangereux des profondeurs de la terre* ».

Au XVI^{ème} siècle, Paracelse, médecin suisse, faisait état d'une mortalité accrue chez les mineurs d'argent de la région du Schneeberg tandis qu'à la même époque le physicien Agricola, dans son traité « *De re metallica* » recommandait déjà de ventiler les mines pour éviter la « *maladie de la montagne* ».

La fréquence de cette affection augmenta aux XVII^{ème} et XVIII^{ème} siècles avec l'exploitation des mines d'argent, de cobalt et de cuivre, et elle ne fut identifiée comme cancer

pulmonaire qu'en 1879 par Härting et Hesse. Le rôle majeur du radon dans cette pathologie ne fut reconnu que tardivement après la découverte de la radioactivité (3).

Au cours du XIX^{ème} siècle, les travaux de Pierre et Marie Curie (1898), puis ceux de Rutherford (1900), ont montré que le radium extrait du minerai de Bohême libérait une « émanation » radioactive. Ce n'est qu'en 1924, grâce aux mesures de Ludewing et Lorensen dans les mines de Saxe et de Bohême **qu'une corrélation fut établie entre la présence du radon et la fréquence du cancer chez les mineurs.**

A partir de 1940, l'exploitation minière de l'uranium s'intensifie et il faut attendre la fin des années 50 pour que soit envisagée **la prévention du risque en milieu minier**. En 1956, en France, le service de protection développe **la dosimétrie individuelle** et augmente la **ventilation** dans les galeries.

A partir des années 1960, **le cancer du poumon est reproduit expérimentalement chez l'animal par inhalation de radon** et de ses produits de désintégration, dernière étape vers la reconnaissance définitive du rôle carcinogène du gaz.

En 1987, l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer classe le radon dans les substances cancérigènes pulmonaires.

3) Devenir du radon inhalé et conséquences cellulaires de l'irradiation

Le radon est inhalé avec l'air inspiré à travers les voies respiratoires jusqu'aux alvéoles. La vraie cause d'irradiation provient en fait de ses produits de filiation à vie courte. Ces atomes solides radioactifs forment de petites particules appelées « **clusters** », de diamètre compris entre 0,5 à 5 nm, et désignées comme étant la forme « libre ». Puis cette composante diffuse et se fixe sur les particules naturelles préexistantes dans l'atmosphère pour former la fraction « attachée » dont la granulométrie moyenne est de 150 nm (4).

Il est classique de considérer que les plus grosses particules sont filtrées au niveau des voies aériennes supérieures et qu'en aval, les particules se déposent à un niveau d'autant plus distal que leur diamètre aérodynamique est faible. La fraction « attachée » va se déposer entre la troisième et la septième génération bronchique. Le faible diamètre des particules de la fraction « libre » leur permet d'atteindre théoriquement les alvéoles mais en raison de leur

coefficient de diffusion élevé, une partie non négligeable se dépose dès les premières générations de l'arbre bronchique.

Sur l'épithélium bronchique, une particule émettrice α induit des lésions du noyau cellulaire et particulièrement de l'ADN. Ces particules α sont capables d'induire des coupures simple brin et/ou double brins. A faible exposition domestique chez l'homme, on estime qu'une cellule épithéliale ne sera traversée qu'une fois tout au plus par une particule α sur une vie entière. Cependant il est possible qu'une seule particule entraîne des modifications génomiques dans la cellule telles que des mutations ou des transformations. Celles-ci peuvent provoquer des lésions avec mort de la cellule ou transformation maligne de celle-ci (2).

Il n'existe pas d'autres effets physiopathologiques connus que ceux liés à l'inhalation.

4) La migration du radon du sol vers l'atmosphère

Les trois familles radioactives naturelles sont présentes de façon ubiquitaire dans la croûte terrestre mais leur distribution est variable selon la nature des roches. Le radon est surtout présent dans les terrains granitiques. Les principales régions françaises uranifères sont le Limousin, le Massif central, l'Hérault et la Vendée. Les deux minerais extraits des gisements d'uranium sont **l'autunite** (phosphate d'uranium et de calcium) situé en surface sous la forme de paillettes jaunes vertes **et la pechblende** (oxyde d'uranium) de couleur noire et métallique, située en profondeur (4).

→ Formation du radon dans les sols

Le radon 222 trouve son origine principale dans les sols où il se forme par désintégration des atomes de radium présents dans les minéraux constitutifs des roches (1). L'exhalation du radon à partir des sols se déroule en deux phases (figure 3) : **l'émanation**, où le radon se libère de la phase solide contenant le radium, et **le transport** jusqu'à l'interface matériau atmosphère par diffusion ou par convection. Une fois émis dans l'air extérieur, le radon se dilue dans l'atmosphère et se disperse avec les turbulences de l'air.

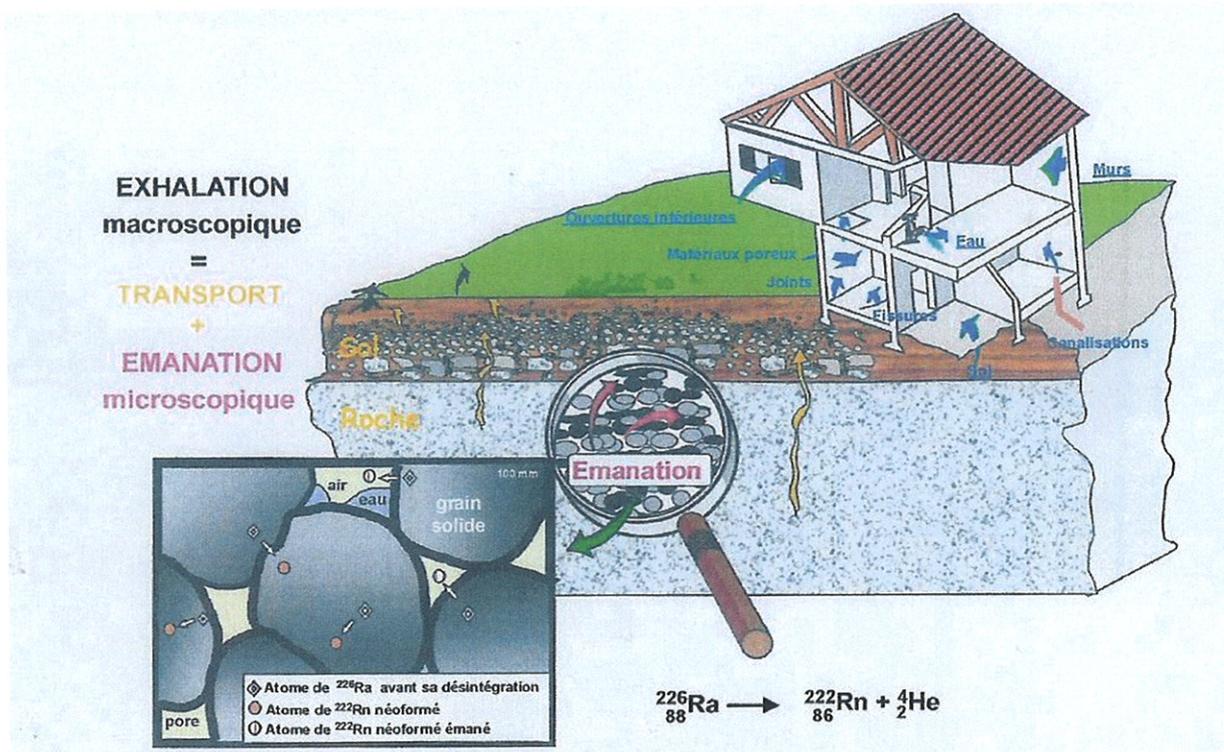


Figure 3 : formation du radon et sources et voies d'entrée du radon dans les habitations (d'après Etude et traitement des situations impliquant du radon. M.C. Robé. Juin 2003).

→ Origine du radon dans les bâtiments

Le radon présente des concentrations élevées dans les bâtiments en raison des plus faibles taux de renouvellement d'air présent dans les habitations. Le radon s'accumule dans l'air intérieur, la ventilation étant faible (1).

Les sources de radon dans les bâtiments

Le **sol** est en général l'origine principale de radon **dans l'air intérieur** d'un bâtiment et en particulier les **sols granitiques et volcaniques** qui sont à haut potentiel de radon. Dans une moindre mesure le radon est présent dans **l'air extérieur** (vallée encaissée), **les matériaux de construction** (où la teneur en radon est parfois élevée comme par exemple le granit ou les pierres volcaniques), **l'eau à usage domestique** (lorsqu'elle provient de nappes

souterraines situées en terrain granitique) **et le gaz naturel** qui contient une faible teneur en radon et qui peut être transporté par les canalisations d'alimentation (figure 3).

Les concentrations de radon à l'intérieur d'un bâtiment varient également en fonction :

- des propriétés géologiques et pédologiques locales ;
- des caractéristiques architecturales du bâtiment (propices ou non aux infiltrations et au confinement) ;
- du mode de vie de ses occupants : la concentration varie tout au long de la journée, en fonction notamment de l'ouverture des portes et des fenêtres ainsi qu'au cours de l'année ;
- des conditions météorologiques (températures extérieures, vent, précipitations, pressions) qui influent également sur la ventilation. Les concentrations sont plus élevées en hiver qu'en été.

Les voies d'entrée du radon dans les bâtiments

Le radon pénètre dans un bâtiment par certains endroits préférentiels comme les fissures dans la dalle de fondation, les passages de canalisation ou encore le sol en terre battue. L'entrée du radon se fait soit **par diffusion**, en fonction de la différence de concentration en radon entre le sol et le bâtiment, soit par les phénomènes **de convection** induits **par une différence de pression** existant entre l'intérieur de la maison et le sol (5) ; il existe en effet une légère dépression dans le bâtiment par rapport au sol sous-jacent responsable d'un mouvement d'air vers l'habitation.

En définitive, la présence de radon en grande quantité dans certains bâtiments s'explique par l'entrée directe de ce gaz en provenance du sol.

5) Unités de mesure et d'exposition

Unité d'activité

L'unité historique est le **Curie (Ci)** : $1\text{Ci} = 3,7 \cdot 10^{10}$ désintégrations par seconde.

Actuellement, l'unité standard est le **Becquerel (Bq)** : $1\text{ Bq} = 1$ désintégration par seconde soit

$$1\text{ Ci} = 3,7 \cdot 10^{10}\text{ Bq}$$

L'activité est le taux de désintégrations radioactives par seconde.

La concentration d'activité ou activité volumique

Elle correspond à la **rapidité de décroissance du nombre d'atomes** en fonction de leur probabilité de désintégration.

Elle s'exprime en becquerels/m³ (Bq/m³). C'est l'unité utilisée pour l'exposition domestique.

La concentration en énergie potentielle α ou énergie α potentielle volumique (EAP) est **l'énergie totale** émise par les désintégrations α des descendants du radon jusqu'au plomb 210 dans un volume d'air donné.

Elle s'exprime en Joules par mètre cube (J/m³).

Unités d'exposition

Les unités d'exposition permettent de quantifier les effets des radiations ionisantes sur les organismes biologiques. L'unité traditionnelle est le rad (rd), remplacé actuellement par le gray (Gy) défini par le dégagement d'énergie de un joule (J) par kilogramme de matière.

$$1\text{ Gy} = 100\text{ rad}$$

Mais **l'efficacité biologique** des différentes radiations (α , β , γ) est variable et se traduit par la relation suivante :

$$H = D \times \text{EBR} \quad \text{où}$$

- D est la dose équivalente en Gray,

- EBR (Efficacité biologique relative) est le facteur de pondération pour le rayonnement (EBR = 20 pour les rayons α , EBR = 1 pour les rayons β et γ)
- H est l'équivalent de dose exprimé en Sievert (Sv) si D est exprimé en Gray.

L'électron-volt (eV) est l'énergie acquise par un électron qui se déplace dans un champ électrique et qui subit une variation de potentiel de 1 volt.

$$1 \text{ eV} = 1,6 \cdot 10^{-19} \text{ J}$$

L'exposition est exprimée en Working Level (WL) ou niveau de travail, unité anglo-saxonne encore largement utilisée ; elle correspond à tout mélange de radon et de ses descendants à vie courte dont la décroissance libèrera $1,3 \cdot 10^5$ MeV (Méga électron-Volt) d'énergie α par litre d'air c'est à dire qu'elle correspond à la concentration des descendants particuliers du radon dans l'air.

$$1 \text{ WL} = 20,8 \mu\text{J}/\text{m}^3 = 1,3 \cdot 10^5 \text{ MeV/l}$$

Cette unité est ramenée à 1 mois de travail, soit 170 heures, pour donner le **Working Level Month (WLM)** ou niveau de travail mensuel :

$$1 \text{ WLM} = 3 \text{ 700 Bq}/\text{m}^3 \times 170 \text{ heures} = 6,29 \cdot 10^5 \text{ Bq}/\text{m}^3$$

Cette unité est utilisée pour les expositions professionnelles et pour les études épidémiologiques ; elle exprime l'**exposition cumulée au radon et à ses descendants**.

Un WLM correspond à un équivalent de dose de 5 milli Sievert.

Le facteur d'équilibre F est le rapport entre l'énergie α potentielle des descendants du radon et l'énergie potentielle α relative au mélange radon-descendants, s'il était en équilibre. Une valeur de 0,4 a été admise pour l'exposition domestique et professionnelle.

III-LA CREATION DU LABORATOIRE

Le Laboratoire de Pathologie Pulmonaire Expérimentale, situé à Razès en Haute-Vienne, a été créé au début des années 1960 par les docteurs Jean Chamaud et Roger Perraud afin de déterminer les effets du radon et de ses produits de filiation sur l'appareil respiratoire.

Cette création répondait aux questions soulevées par les premières exploitations des mines d'uranium en France.

A partir de l'ouvrage intitulé « **Radon, trente ans de recherches sur ses effets biologiques à doses élevées** » (6), nous exposons dans cette première partie les principaux travaux réalisés par l'équipe de chercheurs qui réunissait autour des docteurs Chamaud et Perraud :

- le docteur Jacques Lafuma, radio-biologiste,
- le docteur Roland Masse, pathologiste,
- et avec la collaboration du professeur Jacques Chrétien, titulaire de la chaire de pneumologie de Paris.

Pendant la première période de fonctionnement du laboratoire, qui va de 1963 à 1992, cinq thèmes principaux ont été abordés :

- l'action du radon sur l'évolution de la silicose,
- l'action cancérigène du radon,
- la relation dose-effet carcinogène,
- la synergie avec d'autres polluants auxquels étaient soumis les mineurs,
- et l'action initiatrice du radon.

Le **thème principal** des travaux a été de démontrer expérimentalement que l'inhalation de radon pouvait être à elle **seule, à forte dose**, à l'origine des cancers pulmonaires.

Nous verrons en premier lieu les différents dispositifs expérimentaux utilisés avant de présenter les résultats de cette recherche.

1) Les différents types d'installation

A) L'appareil d'inhalation de poussière

Ce dispositif expérimental d'inhalation a été réalisé en collaboration avec le Centre de Recherche des Charbonnages de France (CERCHAR) et mis en service en 1963.

Il s'agit d'une chambre d'un volume de 1 m³ équipée de vingt cages grillagées, en rotation sur elles-mêmes, pour maintenir les animaux en activité permanente. Les poussières sont mises en suspension sur une plaque balayée par un jet d'air comprimé. La concentration est régulée par la puissance du jet et par le volume d'air de dilution.

B) Premier dispositif d'inhalation de radon

Ce dispositif a été mis en service en 1963. Deux enceintes sont reliées par un circuit d'air fermé :

- un caisson de trois m³ contenant du minerai très riche (150 Kg de pechblende), broyé et étalé sur des lattes superposées ;
- une cloche en plexiglas, étanche, où sont placés les animaux (figure 4).

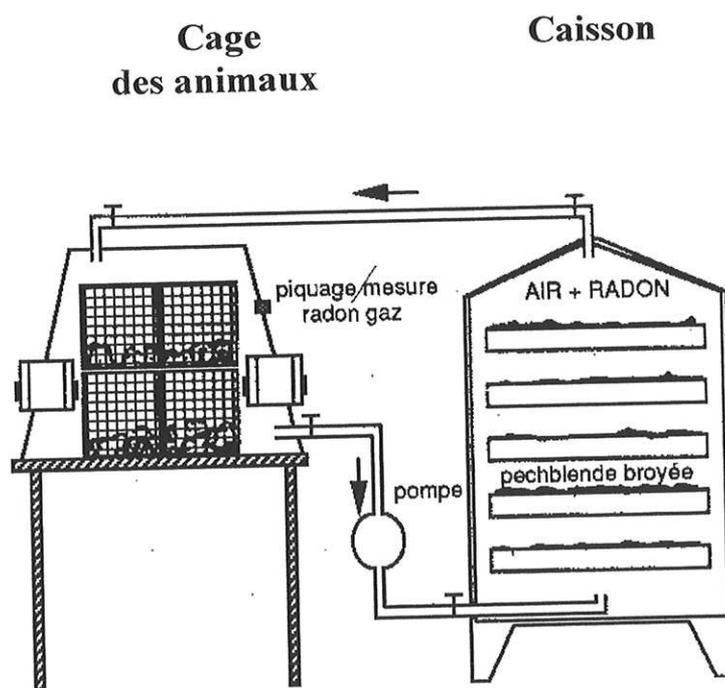


figure 4 : appareil d'inhalation de radon

La mesure du radon est effectuée au moyen de fioles en verre dites *scintillantes* dont les parois sont enduites de sulfure de zinc activé à l'argent (figure 5). Un petit volume de l'air de la chambre d'inhalation est prélevé dans une seringue à travers un filtre puis est injecté

dans une fiole à travers son bouchon. Au contact du sulfure de zinc, les rayonnements α émis par le radon et ses descendants sont ré-émis sous forme de photons lumineux. La mesure du nombre de photons sur un photo-multiplicateur permet d'obtenir l'activité volumique du gaz radon.

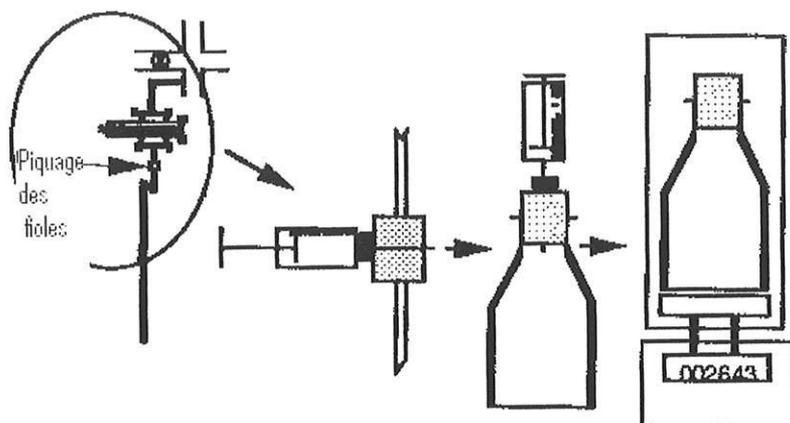


figure 5 : mesure de l'activité en radon 222 pendant les inhalations expérimentales

La circulation continue entre le caisson et la boîte à gants maintient un facteur d'équilibre stable (égal à 30 %, c'est à dire qu'un tiers seulement des descendants du radon est inhalé par les rats exposés) atteint au bout de trois heures. Les autres paramètres d'inhalation mesurés à l'équilibre sont la concentration en énergie alpha potentielle des descendants du radon exprimée en J/m^3 par la méthode de Thomas et la granulométrie de l'aérosol total, à l'aide d'un compteur de particules.

Ce dispositif simple et sûr permet une bonne dosimétrie mais seuls cinquante rats peuvent être exposés à la fois.

C) Premières chambres d'inhalation de radon

La source de radon est constituée de résidus de traitement d'urano-thorianite (minéral d'uranium et de thorium). Ces résidus sont placés dans des fûts métalliques répartis au fond de deux cuves inoxydables ; ces cuves sont reliées à un conteneur de $1 m^3$ communiquant avec les deux salles d'inhalation.

Un filtre à la sortie des cuves permet d'arrêter les descendants du thoron. On peut alors, par dépression, aspirer dans le conteneur le radon émanant des résidus. Un délai de 10 minutes est respecté pour permettre la disparition du thoron suivant sa décroissance naturelle. Après passage dans un second filtre, le radon gaz est introduit par un puissant ventilateur dans l'une des deux salles. A la fin de chaque séance d'inhalation, l'air de la salle chargé en radon est rejeté à l'extérieur du bâtiment.

Cette installation permet d'exposer jusqu'à cinq cents rats par salle, chacune des deux salles ayant un volume de 10 m³.

D) Dernières installations

En 1983, des améliorations ont été apportées aux chambres d'inhalation existantes afin de faciliter l'exposition à de très faibles doses de radon et d'augmenter les possibilités d'inhalation :

- revêtement des salles et réfection des tuyaux et des conteneurs de façon à ce que toutes les surfaces soient en acier inoxydable ;
- autonomie complète de chaque salle permettant :
 - des expositions simultanées au radon,
 - des inhalations d'aérosols non radioactifs.

Dans ces installations, les sources de radon restent inchangées ; chacune des salles est équipée d'un système de dilution indépendant, composé de trois conteneurs d'un volume respectif de 10, 100, et 1000 litres (figure 6). Il est possible grâce à un ventilateur à débit variable de maintenir une circulation constante de l'atmosphère inhalable tout en la filtrant.

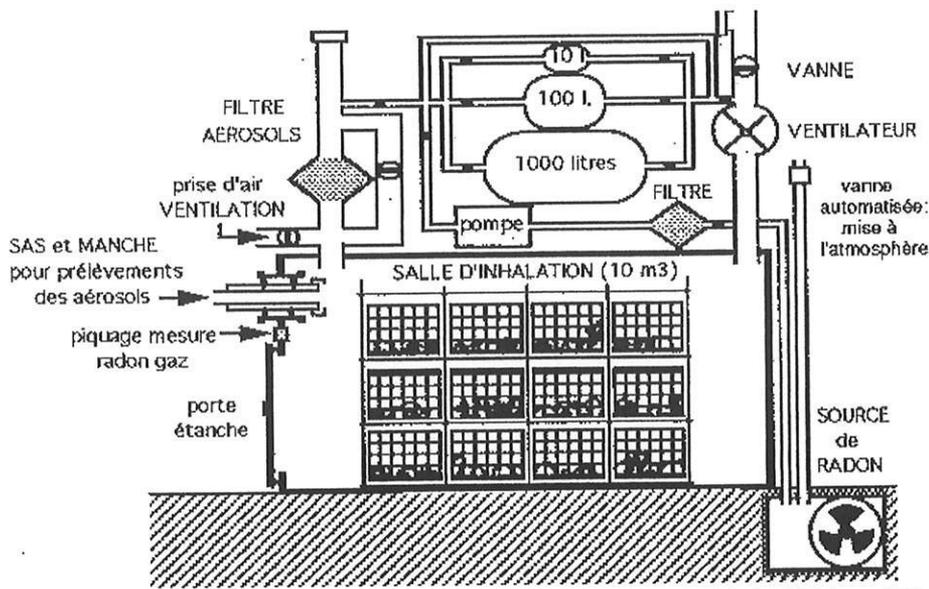


figure 6 : chambre d'inhalation de radon

E) Dispositif d'inhalation de fumées de tabac

Une enceinte en plexiglas d'un volume de 500 litres reçoit un lot de cinquante rats (figure 7). Un portoir permet la combustion simultanée de neuf cigarettes, avec ou sans filtre. L'aspiration de la fumée pendant la combustion est assurée par une légère dépression dans l'enceinte. L'inhalation passive dans l'atmosphère enfumée dure 10 minutes, chaque séance est séparée de la suivante d'une période de ventilation de 20 minutes. Ce système simple d'enfumage passif a été mis en place en 1975.

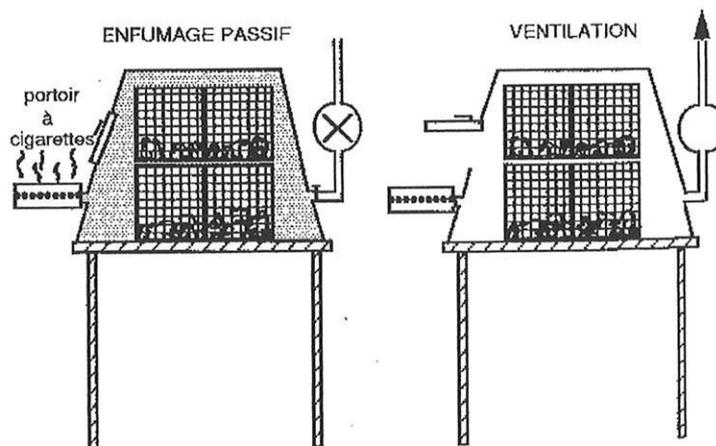


figure 7 : dispositif d'inhalation de fumées de tabac

F) Dispositif d'inhalation de vapeurs chimiques

Les animaux sont exposés à une inhalation chronique de vapeurs de substances chimiques afin d'étudier la co-cancérogenèse après exposition au radon. Une des chambres d'inhalation équipée d'un système de génération est utilisée ; la génération est assurée par le passage d'air comprimé dans un barboteur thermostaté. Le flux se mélange à l'air de dilution à l'entrée de la chambre. Un filtre à charbon, placé à la sortie, purifie les rejets extérieurs (figure 8). Ce dispositif mis en place en 1987 permet une homogénéité des concentrations dans la salle et une bonne reproductibilité de ces concentrations.

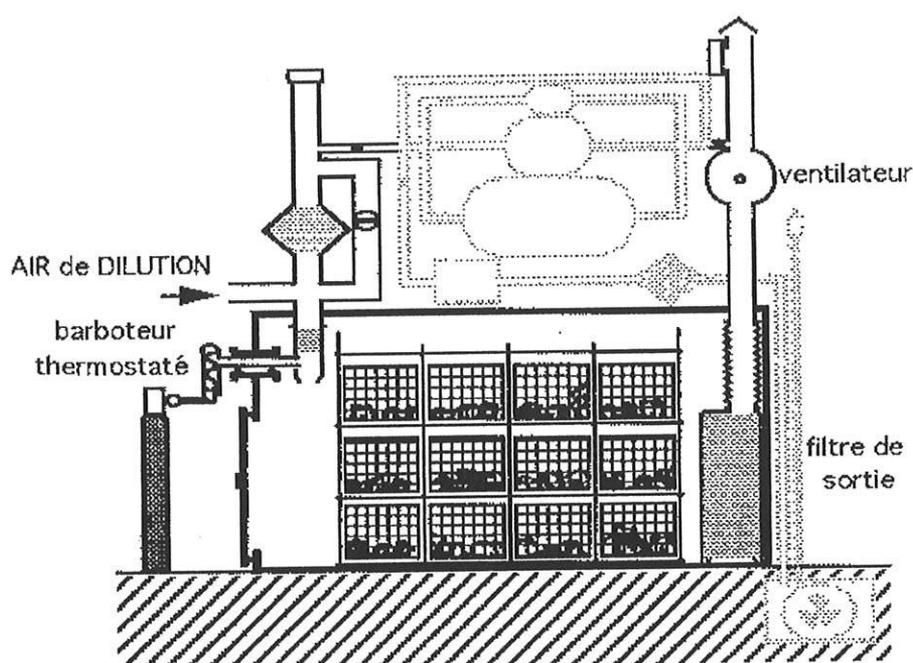


figure 8 : dispositif d'inhalation de vapeurs chimiques

G) Dispositif d'inhalation de gaz d'échappement diesel

Le modèle précédent d'inhalation de vapeurs est repris et adapté à l'échappement d'un moteur diesel type Peugeot 504 utilisé dans les mines d'uranium (figure 9). Le moteur du véhicule à l'arrêt est maintenu en sur-régime pendant toute la séance. Le tuyau d'échappement est relié à un conteneur et les gaz sont extraits à travers un cône. L'aspiration est effectuée par le ventilateur de la chambre d'inhalation.

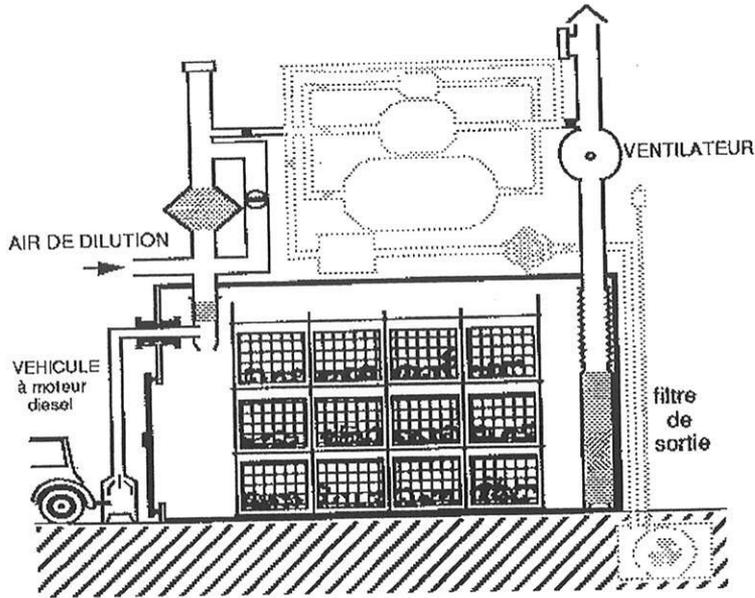


figure 9 : dispositif de gaz d'échappement diesel (1988)

2) Les différents travaux effectués au Laboratoire

A) Action pulmonaire non cancérogène du radon

a) Silicose et radon

Trois séries d'expériences ont été menées de 1963 à 1964 à l'aide de l'appareil d'inhalation de poussière type CERCHAR, sur des rats de souche Sprague Dawley mâles, afin de **préciser l'effet du radon sur le processus silicotique**. L'inhalation de radon a été réalisée en utilisant le premier dispositif (figure 4) et l'inhalation de cristobalite a reproduit la silicose expérimentale (tableau 1).

Des sacrifices systématiques des animaux ont été réalisés pour étudier les mécanismes de la prolifération cellulaire et de la croissance tumorale. Les rats ayant inhalé de la cristobalite ont été comparés à ceux ayant inhalé du radon en plus de la cristobalite. Tous les examens anatomiques ont été effectués avec la méthode de coloration de Gordon et Sweet.

→ L'objectif de l'expérience n°1 a été d'observer l'effet de l'inhalation du radon sur **le développement de la silicose expérimentale du rat**. Après trois mois

d'inhalation, les animaux ont été sacrifiés. **Aucune action silicogène du radon** n'a été observée.

→ En 1964, *la deuxième expérience* a repris le même protocole mais l'exposition au radon était plus importante. Les rats ont été sacrifiés au premier et au huitième mois. Il est alors constaté une tendance à **l'anarchie de la fibrose**, initiée par la silice, et un aspect congestif dû à **l'action inflammatoire du radon**.

→ La même année, *la troisième expérience* a été conduite afin de mettre en évidence l'effet d'une inhalation très importante de poussières de silice avant l'exposition au radon. Elle a confirmé la répartition anarchique de la fibrose et a montré que le **radon accentue l'épuration pulmonaire de la silice vers les ganglions lymphatiques**.

	Expérience N°1	Expérience N°2	Expérience N°3
Nombre de LOTS	3 lots de 10 rats <u>Lot 1</u> = cristobalite, 1 jour sur 2 <u>Lot 2</u> = cristobalite et Radon alternativement <u>Lot 3</u> = témoins sans inhalation	3 lots de 20 rats <u>Lot 1</u> = cristobalite <u>Lot 2</u> = cristobalite puis Radon <u>Lot 3</u> = témoins Sans inhalation	1 lot de quarante rats
CRISTOBALITE en inhalation	50 mg/m ³ un jour sur deux, en alternance avec les inhalations de radon	50 mg/m ³ pendant 15 séances en 3 heures, 1 jour sur 2	150 mg/m ³ pendant 15 séances de 3 heures, une séance par jour
EXPOSITION Au RADON Age au début de l'exposition Energie alpha potentielle Concentration en 222Rn Facteur d'équilibre Nombre d'heures par séances Nombre de séances par semaine Durée totale d'exposition	100 WLM 3 mois 370 WL 4 600 kBq/m ³ 30 % 3 heures 2 à 3 séances 45 heures	320 WLM 3 mois 1 200 WL 14 800 kBq /m ³ 30 % 3 heures 2 à 3 séances 45 heures	190 WLM 3 mois 720 WL 8 900 kBq /m ³ 30 % 3 heures 15 séances 45 heures

tableau 1 : Silicose et Radon

Les travaux suivants ont été réorientés vers le rôle d'épuration pulmonaire du radon.

b) Epuration pulmonaire et radon

Quatre expériences nouvelles ont été conduites entre 1966 et 1969.

→ *Une première expérience* (n°1) a repris les conditions expérimentales précédentes mais avec une concentration en radon beaucoup plus importante. L'objectif était d'étudier l'action du radon pendant **l'empoussiéragé par la silice**. Les chercheurs ont constaté **une accélération de l'épuration pulmonaire** au début de l'inhalation. Ils ont observé également une différence d'aspect des lésions fibreuses pulmonaires, plus diffuses en présence de radon (tableau 2).

→ *La deuxième expérience* (n°2) a permis d'observer l'accélération avec le radon de l'épuration pulmonaire de **poussières d'oxyde de titane**, biologiquement inerte (c'est à dire n'ayant aucune action sur le poumon) mais les dosages de titane étaient trop peu précis pour conclure à une action du radon.

→ *L'expérience suivante* (n°3) a consisté à étudier l'effet de l'inhalation de **poussières de minerai d'uranium** associée ou non à celle du radon ; très peu de poussières arrivèrent aux alvéoles en raison de leur taille supérieure à 5 microns. Il a été observé cependant **des néphrites aiguës** pour la majorité des rats et une mortalité très précoce.

→ *La dernière expérience* (n°4) a été réalisée afin de vérifier que le radon accélère l'épuration pulmonaire sur des poumons de rats **fortement empoussiérés de minerai d'uranium et de cristobalite**. La quantité du dépôt alvéolaire et la chronologie des inhalations auraient dû permettre la survie des rats. Seuls quelques animaux de chaque lot ont pu être maintenus en vie pendant deux ans ; lors de l'autopsie de 2 rats du lot B (seul lot ayant été exposé au radon et aux poussières), il a été observé des tumeurs pulmonaires malignes. Aucune tumeur pulmonaire maligne n'a été observée dans les 2 autres lots. Cette expérience a montré que :

- le **radon accélère l'épuration pulmonaire** des particules de minerai et que ce phénomène ne s'observe que pendant une durée limitée après la fin des inhalations,
- qu'il est possible de produire **des tumeurs pulmonaires expérimentales** par inhalation de poussières radioactives et de radon.

	Expérience n°1	Expérience n°2	Expérience n°3	Expérience n°4
PROTOCOLE D'ETUDE	4 lots de 30 rats Lot P : poussière de cristobalite Lot PR : poussière de cristobalite et Radon Lot R exposé au Radon seul Lot T témoin	2 lots de 30 rats Lot 1 : oxyde de titane seul Lot 2 : oxyde de titane et radon	3 lots de 20 rats Lot 1 : minerai d'uranium à 5 % Lot 2 : minerai d'uranium à 25 % Lot 3 : minerai d'uranium à 5 % en alternance avec le radon	3 lots de 37 rats Lot A : minerai d'uranium+cristobalite Lot B : idem lot A + alternance radon 1 jour sur 2 Lot C : idem lot B sans radon, alternance 1 jour sur 2 avec de l'air
EXPOSITION Au RADON -Age au début de l'exposition -Energie alpha potentielle -concentration en 222Rn -Facteur d'équilibre -Nombre d'heures par séances -Nombre de séances par semaine -Durée totale d'exposition	Variable 3 mois 2 700 WL 33 300 kBq/m ³ 30 % 5 heures 2 à 3 séances 75 et 180 heures	2500 WLM 3 mois 2700 WL 33 300 kBq/m ³ 30 % 5 heures 2 à 3 séances 155 heures	1050 WLM 3 mois 2700 WL 33 300 kBq/m ³ 30 % 5 heures 2 à 3 séances 65 heures	5500 WLM 3 mois 2350 WL 29 000 kBq/m ³ 30 % 5 heures 2 à 3 séances 400 heures
FACTEUR ASSOCIE	Cristobalite (130 mg/m ³) en séances de 5 heures, 1 jour sur 2	Oxyde de titane (300 mg/m ³) en 15 séances de 5 heures, 1 jour sur 2	Minerai d'uranium broyé et pulvérisé Lot1 :125mg/m ³ , 20 séances de 5 heures par jour Lot2 :300mg/m ³ , 5 heures, pendant 1 journée Lot3 :125mg/m ³ + radon	Minerai d'uranium à 15 % + cristobalite (125mg/m ³) 20 séances de 5 heures

tableau 2 : épuration pulmonaire et radon

Ces résultats ont amené l'équipe à orienter ses recherches vers l'étude de l'action cancérigène du radon et notamment vers la relation dose-effet.

B) Etude de la relation entre la dose de radon et l'effet cancérigène

Les deux cancers pulmonaires retrouvés dans l'expérience précédente ont été observés chez des animaux soumis à une double agression : poussière toxique et radon. Le rôle exact du radon restait à définir.

a) Le rôle du gaz radon

→ Une première expérience, réalisée pendant les années 1968-1970, a consisté à induire le développement de tumeurs pulmonaires par inhalation de radon (5400 WLM pendant une durée totale de 420 heures) sur des lésions créées à l'avance par empoussiérage (lot n°1). La silice a été remplacée par de l'hydroxyde de cérium, stable (non radioactif), inhalé au cours d'une séance. Sept carcinomes épidermoïde ont été observés sur les quinze rats du lot n°1. Cette expérience a confirmé le **potentiel cancérigène de l'inhalation de radon**, associée à l'inhalation de poussières non radioactives (tableau 3).

	LOT de rats n°1	LOT de rats n°2
Exposition au radon	5400 WLM	5400 WLM
Facteur associé	Hydroxyde de cérium(1mg), puis inhalation de radon pendant 7 mois	Lot témoin Hydroxyde de cérium seul
RESULTATS Anatomopathologiques	7 carcinomes épidermoïdes (sur 15 rats)	Aucune tumeur observée

tableau 3 : Radon et Hydroxyde de cérium

→ Une deuxième expérience, dans les années 1970, a confirmé la potentialité du radon à créer des cancers pulmonaires sur des poumons empoussiérés ou non empoussiérés. L'exposition au radon (8000 WLM pour chaque lot) a été faite à l'aide des premières installations, pendant 4 séances d'une durée de 5 heures chacune ; le facteur d'équilibre était de 30 % (tableau 4). Les inhalations de **radon seul sont donc capables d'induire des lésions cancéreuses**. Le rôle respectif du radon gaz et de ses descendants radioactifs n'était cependant pas élucidé.

	Lot M 20 rats	Lot MR 20 rats	Lot R 20 rats	Lot T 20 rats
FACTEUR ASSOCIE	Poussières de minerai (130 mg/m ³) inhalées	Minerai et radon	Radon <u>seul</u>	Témoins
RESULTATS	Aucune tumeur détectée	8 cancers pulmonaires (sur 17 poumons analysés)	5 cancers pulmonaires (sur 15 poumons)	Aucune tumeur détectée

tableau 4 : Radon et poussière de minerai

→ Une nouvelle expérience, dans les années 1972-1973, a été conduite afin de vérifier l'action du gaz radon sans ses produits actifs de filiation. La dose de radon utilisée était de 200 WLM et l'air chargé en radon était débarrassé de ses descendants par filtration continue en entrant dans la cage (tableau 5).

RESULTATS	
Rats au début de l'expérience	21
Poumons examinés	21
Total de cancers pulmonaires	2
Carcinome épidermoïde	1
Carcinome bronchiolo-alvéolaire	1

tableau 5

L'expérience a montré :

- que **l'apparition de cancer est essentiellement lié à l'exposition à l'énergie alpha potentielle des descendants directs du radon,**
- et que **le gaz radon n'intervient pratiquement pas (6).**

b) Etude de l'action des doses sur l'effet carcinogène

Cette étude menée de 1972 à 1989 est réalisée avec les premières chambres d'inhalation de radon. La puissance du générateur est considérablement augmentée afin de pouvoir atteindre des concentrations très élevées et pratiquer des inhalations quotidiennes pour augmenter le débit expérimental de l'installation.

→ Effets de très fortes doses délivrées à très forts débits.

Une expérience a été conduite à une concentration de radon de 3500 WL sur cinq lots de rats. A partir d'une dose totale de radon de 4000 WLM, la survie était très courte ; les rats présentaient rapidement des infections pulmonaires et devaient être sacrifiés (tableau 6). Le délai était trop court pour que les cancers pulmonaires apparaissent.

	Lot n°1	Lot n°2	Lot n°3	Lot n°4	Lot n°5
Exposition au radon (dose totale en WLM)	2 000	4 000	6 000	8 000	10 000
Energie alpha potentielle (concentration en WL)	3 500	3 500	3 500	3 500	3 500
Rats en début d'expérience	50	50	50	50	50
Poumons examinés	48	50	49	47	46
Total de cancers pulmonaires	2 cancers (1 épidermoïde et 1 adénocarcinome)	Aucun	1	Aucun	aucun

tableau 6 : Très fortes doses de radon délivrées à très forts débits

→ **Effets de fortes doses de radon délivrées à forts débits.**

⇒ Une expérience a été conduite à une concentration constante de radon (2500 WL) mais avec des durées d'exposition croissantes. La dose totale d'exposition était donc croissante de 700 à 4300 WLM. Cent vingt rats ont été répartis en quatre lots, 20 rats dans les lots 1 et 2 et 40 rats dans les deux derniers lots (tableau 7). Cette expérience a permis d'observer un **accroissement** du nombre de tumeurs pulmonaires en fonction de l'augmentation **des doses de radon**. Pour la première fois il était mis en évidence une **relation dose de radon-effet cancérigène**.

	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4
EXPOSITION au radon (WLM)	700	1 400	3 000	4 300
Energie alpha potentielle (WL)	2 500	2 500	2 500	2 500
Facteur d'équilibre	30 %	30 %	30 %	30 %
Durée d'exposition (heures)	50	98	204	300
Taux de cancers pulmonaires	4/17	5/20	14/36	26/39

tableau 7 : Fortes doses délivrées à forts débits

⇒ Une nouvelle série d'expérience a été lancée en 1977 pour étudier l'effet de l'étalement des doses à forte concentration. Trois lots de rats reçoivent une dose de 3000 WLM à une concentration de 1700 WL. Chaque séance dure 10 heures.

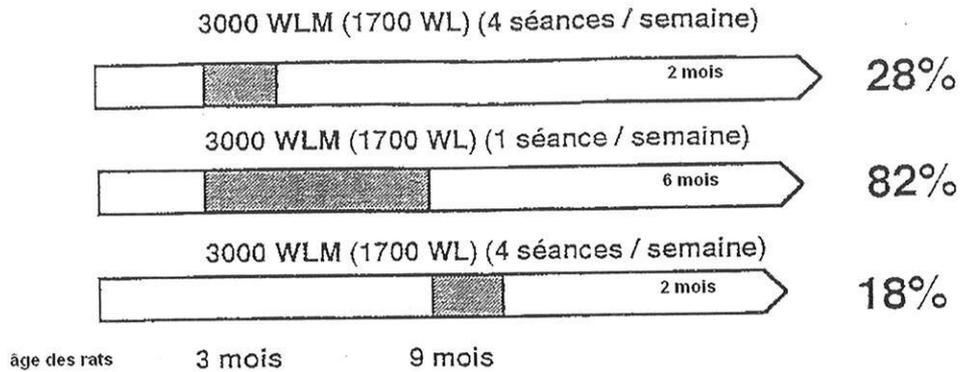


figure 4 : Effet de l'étalement de la dose à forte dose (d'après Chameaud J., Perraud R., Masse R., Lafuma J. Radiation Hazard in Mining. Gomez Ed, 222-227 (1981))

Les taux de cancers sont respectivement de 10/35 (28 %), 32/40 (82 %) et 7/40 (18 %) ; le nombre de **cancers triplement avec l'étalement de la dose de radon**, sans influence notable de l'âge des rats sur l'apparition des cancers (figure 4).

→ **Effets de faibles doses délivrées à débits modérés** (proches de celles auxquelles étaient soumises les mineurs).

Dans l'expérience présentée tableau 8, deux lots de 500 rats ont inhalé respectivement 25 et 50 WLM à la concentration de 100 WL (tableau 8).

	Lot n°1	Lot n°2
EXPOSITION au radon (WLM)	25	50
Concentration (WL)	100	100
Durée totale d'exposition (heures)	42	82
Total de cancers pulmonaires	11	19

tableau 8 : Faibles doses délivrées à débits modérés

Cette expérience a confirmé l'augmentation du nombre de cancers pulmonaires pour de faibles doses cumulées, dès 25 WLM. Cependant les débits de dose utilisés étaient encore élevés (100 WL).

Il a donc été décidé de modifier l'installation pour travailler à des concentrations encore plus basses.

→ Effet d'une faible dose de radon délivrée à faible débit et comparé à l'incidence spontanée des cancers pulmonaires chez les rats non exposés.

L'expérience présentée dans la figure 5 a permis de conclure qu'il n'y a pas de différence entre une exposition à 25 WLM à faible débit de dose (2 WL) et l'incidence spontanée.

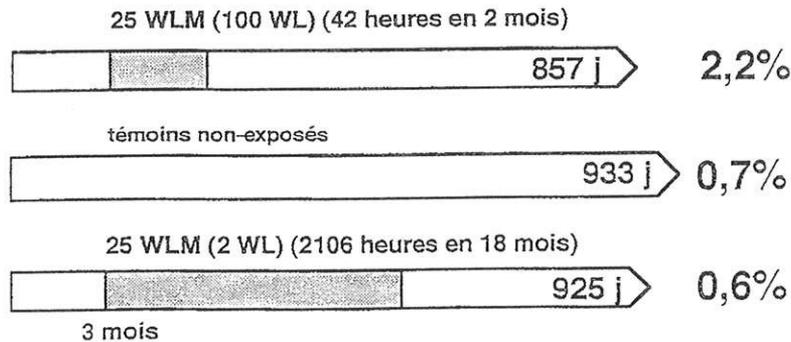
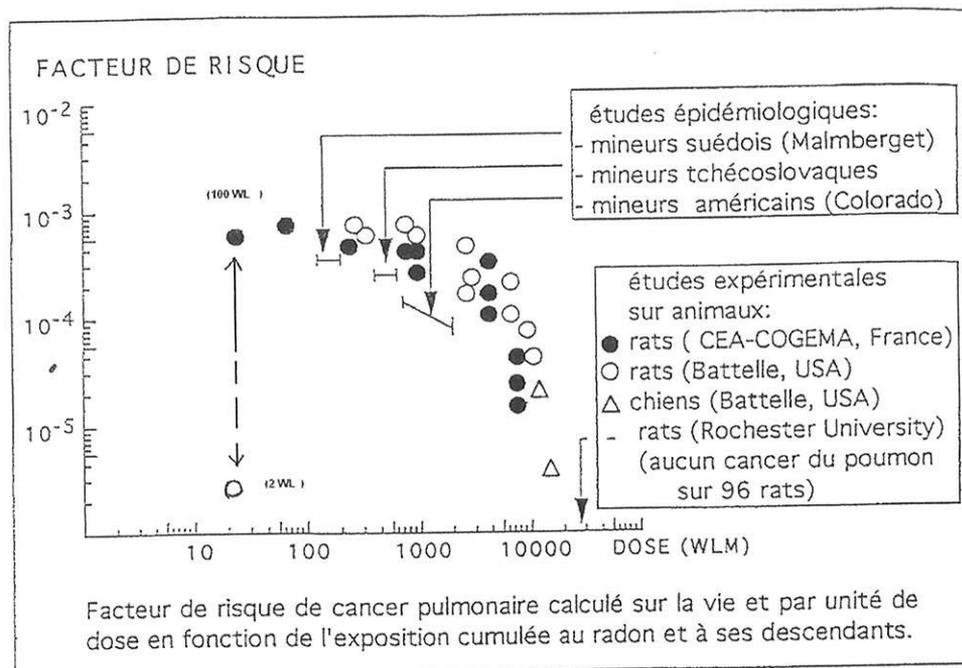


figure 5 : Effet du débit de dose à très faible dose

(d'après Morlier J.P., Morin M., Chameaud J., Masse R., Bottard S., Lafuma J. C.R. Acad Sc. Paris, 315, 463-499(1992))

A faible dose, l'étalement de la dose a un effet inverse de celui observé à forte dose : il diminue l'incidence des cancers pulmonaires chez le rat.

La figure 12 illustre la relation entre la dose de radon et l'effet cancérigène obtenu chez l'animal et chez l'homme par les enquêtes épidémiologiques. L'évolution du facteur de risque d'induction de cancers pulmonaires, par unité de dose, est comparable chez l'homme et l'animal : aux forts débits de dose (100 WL), il augmente, passe par un maximum, puis décroît aux très fortes doses. Cette figure montre également que pour de faibles doses de radon et lorsque le débit est lui même faible (2 WL), le facteur de risque chute de façon très importante.



Chameaud J., Lafuma J., Masse R., Morlier J.P., Pradel J. "Radon : 30 ans de recherches sur les effets biologiques à doses élevées" Edit. COGEMA, 1994.

figure 6 : facteur de risque de cancer pulmonaire en fonction de la dose cumulée

C) Recherche sur la carcinogénèse pulmonaire et sur les mécanismes au niveau tissulaire

Pour être validé, le modèle expérimental doit montrer des types histologiques de tumeurs voisins de ceux observés chez l'homme.

Pour pouvoir comparer les lésions pré-tumorales et tumorales chez le rat avec celles de l'homme, deux classifications proches de celle préconisée pour l'homme par l'Organisation Mondiale de la Santé ont été utilisées. La première se basait sur l'histologie, la deuxième rendait compte de la taille des tumeurs et de leur malignité (annexes 1 et 2).

a) Histologie des tumeurs

Les tumeurs de l'appareil respiratoire observées chez le rat exposé au radon se différencient d'une part, en tumeurs bénignes et d'autres part, en tumeurs malignes. L'aspect

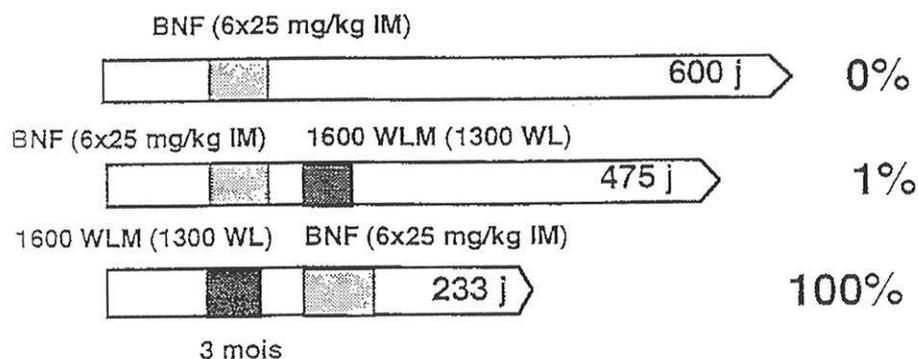
histologique des **tumeurs bénignes** est celui des hyperplasies alvéolaires distales évoluant vers des adénomatoses bronchioloalvéolaires. Les **tumeurs malignes** obtenues sont très proches sur le plan morphologique des tumeurs bronchiques humaines « non à petites cellules » : carcinomes de type épidermoïde, adénocarcinome, carcinome bronchioloalvéolaire et à grandes cellules. **Le carcinome pulmonaire à petites cellules, fréquent chez l'homme n'a pas été retrouvé chez le rat ni chez aucun autre animal.**

La plupart des tumeurs induites par le radon chez le rat apparaissent dans les régions distales du poumon.

b) Le rôle initiateur du radon

Les études expérimentales qui suivent ont été effectuées simultanément dans le laboratoire de Razès, et dans le laboratoire de cancérologie expérimentale du Commissariat à l'Energie Atomique (CEA) à Fontenay-aux-Roses dont le travail était assuré par l'équipe des docteurs G. Monchaux et J.P. Morlier.

Une série d'expériences, menée de 1976 à 1980, a permis d'étudier les interactions entre l'inhalation de radon et l'injection intra musculaire de **Bêta naphthoflavone** (β -NF), hydrocarbure poly-aromatique et inducteur du cytochrome P450 1A1. L'apparition de **cancers pulmonaires**, épidermoïdes essentiellement, n'est constatée que **lorsque le radon est administré en premier** (figure 7).



Morin M., Lafuma J.
rapport CEA -R-5462 (1990)

figure 7 : Synergie Radon - β NF

Le radon se comporte bien comme **un initiateur** et la β -NF comme un promoteur.

c) Le radon et le système immunitaire

Cette série d'expérience est réalisée avec le Professeur F. Bonnaud et le Docteur B. Eichler du service de Pathologie Respiratoire et d'Allergologie du C.H.R.U de Limoges :

→ Les travaux du Pr. Bonnaud ont montré qu'à la suite de l'inhalation d'une dose importante de radon (3000 WLM) chez le rat, il se produisait **une déplétion lymphatique** dans les ganglions médiastinaux par irradiation du lit capillaire pulmonaire (7).

→ Le Dr B. Eichler a conduit une étude comparative entre les populations lymphocytaires de la rate et celles des ganglions médiastinaux, soumis à une inhalation d'une dose importante de radon. Cette étude a montré peu d'altération au niveau de la rate. Tout semble se passer comme si **l'appareil pulmonaire bénéficiait d'une relative autonomie de ses défenses immunitaires.**

d) Etudes de prévention

Des études de prévention d'apparition des cancers bronchiques utilisant de **la vitamine A et des rétinoïdes** se sont avérées non concluantes

e) Cancers induits extra-pulmonaires

Concernant les tumeurs extra-pulmonaires chez les rats exposés au radon, seules des **tumeurs du rein, du foie, de l'os et des tissus mous** en faible nombre ont été observées dans certains groupes, chez les mâles. Par contre, un grand nombre **d'adénocarcinomes mammaires** a été observé chez des femelles exposées à 1600 WLM, en sachant que l'incidence spontanée de tumeurs mammaires dans la souche expérimentale utilisée (Sprague-Dawley) est élevée et que la glande mammaire chez le rat est particulièrement sensible à l'irradiation.

D) Etudes de cancérogenèse associant radon et autres facteurs de risque

a) Synergie avec les fumées de tabac

→ Une première étude, menée en 1975, a eu pour objectif de mettre en évidence les **effets associés** de l'inhalation de la **fumée de cigarettes** le jour en alternance avec celle de **radon** la nuit.

	Lot n°1	Lot n°2
Rats au début de l'expérience	50	50
EXPOSITION au radon (WLM)	1800	1800
COFACTEUR	Lot témoin radon SEUL	350 heures d'enfumage passif
Total de cancers pulmonaires	17	33

tableau 9

Il a été observé un doublement du nombre de cancers pulmonaires, confirmant l'**effet synergique** du tabac associé au radon (tableau 9).

→ L'étude suivante a consisté à rechercher si l'ordre des expositions au tabac et au radon intervenait sur l'incidence cancéreuse. Trois lots de cinquante rats inhalent 1600 WLM de radon (figure 8).

Une augmentation synergique du risque n'est observée que lorsque les expositions à la fumée de cigarettes interviennent après la fin de l'exposition au radon. Cette étude met en évidence le **rôle promoteur de la fumée de cigarette**.

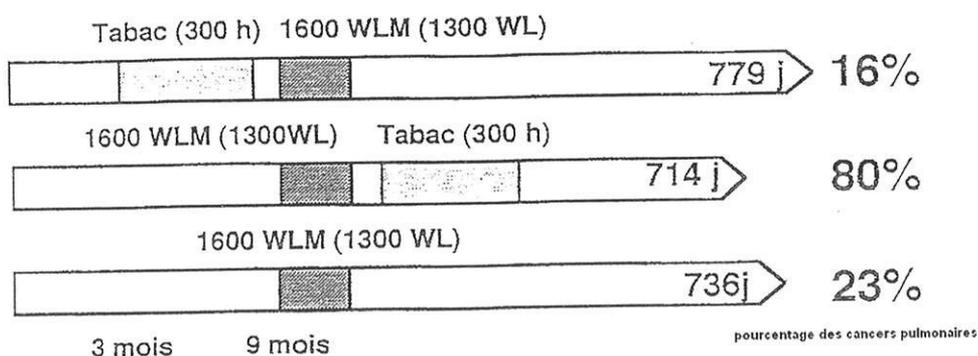


figure 8 : Synergie Radon – Tabac (d'après Chameaud J., Perraud R., Chrétien J., Masse R., Lafuma J. Springer-Verlag Ed., 11-20 (1982))

→ Plus tard vers 1985, une expérience a été réalisée pour étudier l'éventuelle **action des filtres** incorporés aux cigarettes. L'**effet promoteur** du tabac était **maximum** pour la fumée des cigarettes sans filtres (tableau 10).

	Lot 1 SANS	Lot 2 AVEC
EXPOSITION au radon (WLM)	1600	1600
COFACTEUR	Fumée de cigarettes brunes en enfumage passif, quinze séances de 10 min/j, 5 jours/sem. pendant 36 mois(300 heures)	
PROTOCOLE	Radon puis fumée de cigarettes SANS filtres	Radon puis fumée de cigarettes AVEC filtres
NOMBRE de rats	50	50
TOTAL de cancers Pulmonaires	40 (30 épidermoïdes /7 ADK)	30 (11 épidermoïdes / 15 ADK)

tableau 10 : Action des cigarettes avec ou sans filtre (ADK= Adénocarcinome)

→ Les dernières expériences sur le tabac ont consisté à faire varier les doses de radon et de fumée de cigarettes. Il s'est avéré que l'effet multiplicatif est d'autant plus faible que les deux doses sont moins élevées et qu'en outre la synergie radon-tabac apparaît dès 200 WLM (tableau 11).

	Lot 1	Lot 2	Lot 3
EXPOSITION au Radon (WLM)	40	200	200
COFACTEUR	Fumée de cigarettes brunes en enfumage passif , 300 heures		Aucun
PROTOCOLE	Radon puis tabac	Radon puis tabac	Témoin Radon seul
NOMBRE de rats	30	30	24
TOTAL de cancer(s) Pulmonaire(s)	1	8	1

tableau 11 : Total de cancer pulmonaire en fonction des doses de radon et de fumée de cigarettes.

Cet effet multiplicatif disparaît pour de faibles doses de tabac (30 heures) et réapparaît dès 60 heures d'enfumage passif avec une dose de radon initiatrice très importantes (1800 WLM).

Ce modèle expérimental montre que l'enfumage passif est capable d'avoir une action sur le cancer pulmonaire. Il met en évidence le rôle promoteur essentiel du tabac.

Dans cette exposition combinée, les tumeurs observées **sont invasives**, présentent des **métastases pulmonaires** et ont un aspect histologique comparable à celui du **carcinome épidermoïde** plus ou moins différencié retrouvé chez l'homme (3).

b) Polluants provenant de diverses mines

L'équipe du laboratoire a utilisé l'action initiatrice du radon pour rechercher si des polluants particuliers existant dans l'atmosphère des mines peuvent avoir une action synergique. **Seules les suies d'échappement de moteur diesel ont un effet promoteur.**

	Lot SUIE	Lot SERUM	Lot TEMOIN
EXPOSITION Au radon	1600	1600	1600
FACTEUR ASSOCIE	Suies (imbrûlées) venant des bacs de barbotage, 40 mg intra-trachéale (et sérum physiologique)	Sérum physiologique	Radon seul
NOMBRE de rats	66	61	60
TOTAL de cancers pulmonaires	36	20	19

tableau 12 : Radon et suies d'échappement de moteur diesel

Le nombre de cancers pulmonaires double dans le lot des rats ayant reçu des suies d'échappement de moteur diesel injectées à fortes doses dans la trachée (tableau 12). Aucun effet synergique n'est observé pour les poussières de minerai d'uranium, les gaz d'échappement diesel, ni les oxydes gazeux comme le dioxyde de soufre.

c) Amiante et fibres minérales

Une série d'expérience a comparé l'action de différentes fibres minérales (chrysolite, amosite, fibres de verre) ayant ou non préalablement subi une lixiviation et injectées en intra-pleurale, après exposition au radon (2400 WLM).

Aucun effet promoteur n'est constaté. Seuls des **mésothéliomes** apparaissent, mais considérés comme tumeurs pleurales et non comme tumeurs pulmonaires.

Au total, l'expérimentation animale a permis de montrer que **le radon et ses produits de filiation sont bien par leur seule action un facteur de cancérogenèse pulmonaire** ; elle a démontré l'influence du débit de dose et établit le rôle promoteur du tabac. Ces études ont été performantes pour analyser le risque de l'exposition professionnelle au radon. Elles ont été confirmées par les études épidémiologiques que nous présenterons plus loin.

Radio-biologistes, physiciens, anatomo-pathologistes, médecins, laborantins et animaliers ont travaillé pendant près de trente ans à la réussite de ces travaux.

L'essentiel du travail expérimental a été réalisé à Razès ou en collaboration avec d'autres instituts de recherche, comme le laboratoire du CEA à Fontenay-aux-Roses.

**IV- DEUXIEME PERIODE : DE 1992 JUSQU'A LA
FERMETURE DU LABORATOIRE EN 2001**

En 1992, le programme de recherche du Laboratoire de Pathologie Pulmonaire Expérimentale est remis à la disposition de la faculté de médecine de l'Université de Limoges afin de poursuivre les travaux dans le domaine de la carcinogenèse pulmonaire (8). Le cancer du poumon étant un problème majeur de santé publique, il est important d'évaluer plus précisément le risque éventuel pour l'homme exposé au radon en dehors du milieu minier.

En 1997, sous la direction de la Faculté de médecine, de la COGEMA et du Commissariat à l'Energie Atomique (CEA), le Laboratoire reprend ses travaux scientifiques ; ils vont dans la continuité de ceux déjà effectués par la première équipe.

1) Les travaux de recherche réalisés

De 1997 à 2001, le laboratoire a fonctionné conjointement avec la direction des Sciences du Vivant du CEA et le service de Pneumologie de la Faculté de Médecine de Limoges.

Trois axes de recherche sont développés.

A) Etude du cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) dans la genèse des cancers expérimentaux broncho-pulmonaires induits par le radon et la β -naphthoflavone (β -NF)

Ce travail a fait l'objet du mémoire d'un diplôme d'Enseignement Approfondi (DEA) en 1999 (9) et d'une communication orale à la Société de Pneumologie de langue française en janvier 2000 (10). **Ce travail a pour but de déterminer le lien entre l'induction du cytochrome P450 1A1 et l'apparition des tumeurs pulmonaires.**

La β -NF, comme le tabac, est un inducteur du cytochrome P450 1A1 (isoforme 1A1 des cytochromes P450, le plus présent dans les poumons). Les premiers travaux du laboratoire ont montré que chez des rats exposés au radon, puis traités par des injections de β -NF (inducteur spécifique), la fréquence d'apparition des cancers pulmonaires principalement épidermoïde augmente.

Au cours de l'expérience portant sur quatre groupe de rats et présentée tableau 13, les résultats suivants ont été obtenus :

→ Sans induction (groupe I), il existe une très faible activité physiologique enzymatique du CYP1A1,

→ le radon seul (groupe II) n'agit pas sur les activités physiologiques du CYP1A1 et les résultats obtenus sont proches de ceux pour les lots témoins du groupe I. Le radon seul n'est en conséquence pas un inducteur du cytochrome P450 1A1.

→ les injections de β -NF seule (groupe III) induisent chez l'animal une augmentation des activités enzymatiques en début de traitement, pour se terminer à un niveau 10 fois supérieur au niveau basal,

→ enfin, l'exposition au radon, suivie d'injections de β -NF (groupe IV) augmente les activités enzymatiques du CYP1A1 **de façon constante**. De plus dans ce groupe, il est constaté une apparition plus précoce des tumeurs : à partir du lot 5, chaque rat autopsié présente au moins une tumeur.

LOTS	TRAITEMENT
Groupe I, témoin 4 lots	Aucun
Groupe II, Radon seul 5 lots	Inhalation de radon pendant 1 mois, 1000 WLM, 20 séances, 6 heures/j 5 jours/semaine
Groupe III, β -NF seule 7 lots	1 à 6 injections intra-musculaires de β -NF (25 mg.kg ⁻¹)
Groupe IV, radon puis β -NF 7 lots	Inhalation de radon (idem groupe II) <u>puis</u> injections de β -NF (idem groupe IV)

Tableau 13

L'association radon/ β -NF augmente la production des activités enzymatiques du CYP1A1 qui pourraient être impliquées en cancérogenèse pulmonaire.

B) Etude de la prolifération épithéliale alvéolaire

Un travail a été entrepris sur la réponse alvéolaire distale en rapport avec l'inhalation de radon *in vivo* chez l'animal.

Ce travail a fait l'objet d'un mémoire de maîtrise de biochimie en 1997 (12), d'un poster présenté à l' « American Thoracic Society » en 1999 (13) et d'un résumé pour une communication orale à la Société de Pneumologie de Langue Française en janvier 1999 (14).

L'exposition au radon induit expérimentalement des cancers de localisation principalement distale et présentant un aspect histologique à type d'adénocarcinome ou de carcinome épidermoïde. La démarche expérimentale de ce travail a été la suivante : **des animaux sont exposés à des doses croissantes de particules α radioactives afin d'en étudier les conséquences au niveau tissulaire.** Les animaux sont sacrifiés pour isoler et mettre en culture les pneumocytes alvéolaires de type II à partir desquels se développent vraisemblablement des adénocarcinomes et des carcinomes bronchiolo-alvéolaires. La prolifération cellulaire, l'apoptose et la mort cellulaire sont analysées.

Les animaux sont introduits pour des durées variables (6 ou 96 heures) dans la salle d'inhalation contenant un volume de gaz déterminé pour obtenir les doses reçues de 0 WLM, 0.50 WLM, 32.5 WLM et 270 WLM.

L'étude de la prolifération cellulaire se base sur la détection de 5-Bromo-2'-déoxyuridine (BrdU), analogue de la thymidine, incorporée dans l'ADN des cellules nouvellement synthétisé.

Les résultats ont été les suivants :

→ Quelle que soit la dose de radon inhalée, il existe une augmentation de la mort cellulaire par rapport au lot témoin ; mais seule la dose élevée induit une mortalité cellulaire **significative** mesurable au moment de l'isolement des cellules.

→ L'incorporation de BrdU et donc la prolifération cellulaire varie en fonction des doses de radon auxquelles les différents lots de rats ont été exposés :

- Une incorporation significative est détectée pour une exposition à **de faibles doses** (157 % et 130 % pour des doses respectives de 0,50 et 32,5 WLM) ;

- à l'inverse, les **doses élevées** (270 WLM) n'induisent pas de prolifération cellulaire *in vitro* par rapport au lot témoin.

→ Les indices d'apoptose pour les différents lots n'indiquent aucune différence significative. L'augmentation de la prolifération cellulaire n'est donc pas liée à l'apoptose.

Au total, l'exposition d'animaux au radon provoque une augmentation significative de la mortalité cellulaire en fonction de la dose. Les faibles doses induisent dans les pneumocytes alvéolaires de type II, *in vitro*, une prolifération cellulaire significative. Le pneumocyte de type II semble être une cible importante de cette exposition α .

Ce phénomène de prolifération cellulaire pourrait expliquer le risque carcinogène d'une exposition à de faibles doses de radon, correspondant à une exposition domestique importante.

C) Etude de l'expression du gène *c-erbB-2*, oncogène impliqué dans la cancérogenèse pulmonaire

Ce travail a porté sur l'expression du gène dans les tumeurs induites chez le rat par une exposition au radon. Il a fait l'objet d'un mémoire maîtrise de biochimie en 2000 (15).

L'irradiation des noyaux des cellules épithéliales bronchiques par des particules α provoque des modifications génétiques, comme l'activation ou l'hyper expression de certains oncogènes tel que *c-erbB-2*, responsable de la cancérisation et provoquant ainsi des tumeurs bronchiques, adénocarcinome et/ou épidermoïde.

La démarche expérimentale consiste à comparer l'expression du gène *c-erbB-2*, étudié soit à un stade précoce dans les pneumocytes de type II isolés à partir de poumons de rats exposés au radon puis mis en culture primaire, soit à un stade tardif (une fois les tumeurs pulmonaires développées) dans les tissus tumoraux ou les tissus adjacents de poumons de rats exposés au radon.

Les doses de radon inhalées sont indiquées dans le tableau 14.

Animaux	Exposition au Radon
Stade tardif coupes de tissus	Dose cumulée de 1000 WLM, 6 heures par séance, 5 séances/semaine, 4 semaines/mois, total de 20 séances
Stade précoce pneumocytes II isolés et cultivés	Doses cumulées croissantes 0 ; 0,5 ; 35 ; 270 WLM durée variable mais concentration constante en radon

tableau 14

Les résultats ont été les suivants les suivants :

→ aucune induction de *c-erbB-2* n'est constatée juste après l'exposition au rayon α dans les pneumocytes de type II,

→ aucun résultat n'est obtenu au stade tardif en raison de problème technique.

Des expériences ultérieures ont montré que **ce gène *c-erbB-2* n'est impliqué que dans une faible proportion de tumeurs de type adénocarcinome (8).**

Cette deuxième période a donné lieu à de nombreuses publications (16, 17, 18, 19). Elle s'est interrompue avec la cessation d'activité du CEA.

2) Les différents projets scientifiques envisagés

Le Laboratoire dispose actuellement de nouvelles technologies permettant d'approfondir la connaissance de la carcinogénèse pulmonaire et d'élaborer différents projets de recherche :

- des outils de biologie moléculaire pour étudier les oncogènes et les gènes des facteurs de croissance ainsi que les cytokines impliquées.
- la tomographie à émission de positons chez l'animal pour dépister l'apparition des tumeurs malignes pulmonaires et des métastases.

Les axes de recherche vont être orientés en fonction du problème majeur de santé publique constitué par le cancer broncho-pulmonaire. Ces axes sont : le tabagisme et la co-exposition domestique au radon, l'influence de faibles débits de dose et l'intérêt du modèle expérimental dans la prévention du cancer bronchique.

A) Risque de l'exposition combinée au radon et à la fumée de cigarette blonde, à bout filtre

En clinique humaine, la forme histologique de cancer broncho-pulmonaire en augmentation est **l'adénocarcinome**.

Cette progression serait due à la modification des habitudes tabagiques avec une consommation de tabac blond moins irritant (moins riche en goudron et en nicotine) et de cigarettes à bout filtre (entraînant un dépôt plus périphérique des nitrosamines cancérigènes de la fumée de cigarettes).

Le projet expérimental envisage d'évaluer le risque cancérigène radon et fumée de tabac blond sur des rats répartis en 3 lots et exposés selon le protocole indiqué dans le tableau 15.

LOT 1	LOT 2	LOT 3
Exposition au radon SEUL, à la dose cumulée de 100 WLM (0,36 J h m ³)	Fumée de cigarettes blondes à bout filtre, SEULES	Exposition au radon à la dose cumulée de 100 WLM (0,36 J h m ³) <u>puis</u> Fumée de cigarettes blondes à bout filtre

tableau 15 : Protocole d'exposition au radon et à la fumée de cigarettes

Ces études devraient permettre :

- **d'apprécier le risque** cancérigène de l'exposition **radon puis tabac blond** dans des conditions proches des expositions humaines, d'étudier les modifications

histologiques observées chez l'homme après exposition à la fumée de cigarettes légères (tabac blond, bout filtre),

- de suivre les **mécanismes cellulaires de la progression tumorale** induite par chaque facteur isolé ou par l'association des deux.

B) Influence du débit de dose sur l'apparition des tumeurs après inhalation de radon

Les études expérimentales américaines et françaises montrent une augmentation du risque de cancer du poumon en relation avec une diminution du débit de dose **pour des doses cumulées de radon élevées**. Ce phénomène appelé « **effet inverse du débit de dose** » a été également observé dans des études épidémiologiques menées chez les mineurs d'uranium pour des expositions cumulées élevées, mais une diminution de cet effet inverse est observée pour des doses cumulées inférieures à 50 WLM.

Les études expérimentales françaises (16, 18) retrouvent cet effet inverse pour des doses cumulées allant de 200 WLM à 3000 WLM et pour des débits de dose élevés allant de 25 WL à 500 WL par semaine.

Cependant pour de **faibles doses cumulées de radon (25 WLM)**, de l'ordre de grandeur des expositions domestiques, les études françaises menées par les docteurs Morlier J.P., Morin M., Monchaux G. (17) montrent **qu'une diminution des concentrations** (ou débits de dose) **à une valeur de 2 WL entraîne une incidence des cancers du poumon plus faible** que la même dose cumulée délivrée à une concentration de 100 WL. Le risque de cancer diminue avec une diminution du débit de dose.

Il existe donc une interaction complexe entre la dose cumulée et le débit de dose.

Le projet expérimental envisage d'exposer deux groupes d'animaux à la même dose cumulée de radon (50 WLM), dose comparable à celle d'une exposition domestique, mais un groupe à faible débit et l'autre à fort débit (tableau16). Les animaux doivent être suivis pendant leur vie entière pour évaluer le risque cancérigène.

	LOT 1	LOT 2
DOSE cumulée de radon	50 WLM (0,18 J.h.m ³)	50 WLM
DEBIT de dose	10 WL (0,22 mJ.h.m ³)	150 WL (3,15 mJ.h.m ³)

tableau 16: Protocole d'exposition en fonction de la dose cumulée et du débit

Ces études devraient permettre :

- de **définir les effets du débit sur de faibles doses cumulées**,
- de modéliser de manière plus précise le risque de cancer du poumon en fonction à la fois de la dose cumulée et du débit de dose,
- de préciser l'interaction entre ces deux paramètres.

En fonction de ces résultats, le travail sera poursuivi avec deux autres groupes d'animaux exposés aux mêmes doses de radon puis à la fumée de cigarettes blondes à bout filtre. Cette étude permettrait de mieux comprendre **l'augmentation de fréquence d'adénocarcinomes** observés chez des patients jeunes en clinique humaine.

C) Prévention du cancer bronchique par les corticoïdes inhalés et les inhibiteurs de la cyclooxygénase-2 (Cox-2)

Les premiers essais de prévention du cancer bronchique humain chez les fumeurs ou ex-fumeurs par l'utilisation de la vitamine A et des rétinoïdes n'ont pas été concluants. Des études sont en cours sur des cohortes de fumeurs pour évaluer l'efficacité des corticoïdes inhalés et des inhibiteurs de la cyclooxygénase-2.

Des travaux expérimentaux ont montré que le traitement préventif par corticoïdes (budésonide) diminuait de façon significative l'apparition de cancers pulmonaires chez le rat exposé au benzopyrène, agent cancérigène connu pour le poumon. De faibles doses en aérosol de budésonide ont été utilisées (10 µg/Kg et 25µg/Kg).

D'autres études ont montré que l'inhibition de la Cox-2 diminue l'apparition des tumeurs induites par les nitrosamines.

Le projet expérimental prévoit d'étudier **le rôle préventif des corticoïdes inhalés et des inhibiteurs de la Cox-2** en exposant trois groupes d'animaux à de fortes concentrations de radon puis secondairement à la fumée de cigarettes brunes, le tabac brun induisant l'apparition de multiples tumeurs de type épidermoïde (tableau 17).

	GROUPE 1 contrôle	GROUPE 2	GROUPE 3
TRAITEMENT PREVENTIF	AUCUN	Aérosol de corticoïdes pendant 1 mois (2 fois une minute/jour, 25µg/kg de budénoside)	Inhibiteurs de la Cox-2 dans les aliments en continue
EXPOSITION AU RADON	1000 WLM	Puis, 1000 WLM	En même temps, 1000 WLM
INHALATION DE TABAC BRUN	1 mois après, 600 heures en 6 mois	1 mois après, 600 heures en 6 mois	1 mois après, 600 heures en 6 mois

tableau 17 : Protocole d'exposition au radon et d'inhalation de tabac

Cette étude devrait permettre **de démontrer qu'un traitement préventif diminue** de façon significative **le nombre de tumeurs** bénignes ou malignes induites par le radon et/ou le tabac brun.

3) Projet associé en cancérogenèse humaine pulmonaire

Dans les perspectives à venir, un projet de recherche sur **l'action antiangiogénique de l'angiotensinogène** appliqué au cancer du poumon expérimental, en collaboration avec

l'unité INSERM U36 dirigé par le Professeur P. Corvol du collège de France est présenté par le Dr F. Vincent, MCU - PH.

Le rôle de l'angiogenèse tumorale dans la croissance des tumeurs et le développement des métastases est aujourd'hui démontré. Son inhibition peut permettre de contrôler la progression du cancer et en particulier celle du cancer pulmonaire et offrir ainsi une véritable thérapeutique alternative. Récemment il a été mis en évidence que l'angiotensinogène (AGT) pouvait avoir des propriétés antiangiogéniques *in vitro* et *in vivo*.

L'objectif de ce projet est de démontrer que cette nouvelle propriété antiangiogénique de l'angiotensinogène peut être exploitée *in vivo* sur un modèle expérimental de cancer du poumon induit chez des rats.

Le modèle original de cancer du poumon induit expérimentalement par le radon dans le laboratoire de Razès peut être utilisé chez des rats Sprague-Dawley mâles transgéniques surexprimant l'AGT. Ces rats transgéniques ont été développés par le groupe de Detlev Ganten en Allemagne. Le projet consiste à induire expérimentalement un cancer du poumon dans ce groupe de rat et de le comparer à un groupe témoin de rats normaux ne surexprimant pas l'AGT mais développant également un cancer du poumon expérimental.

Les objectifs de ce projet sont les suivants :

- démontrer l'existence d'un site de liaison de l'AGT sur la membrane des cellules tumorales et/ou des cellules endothéliales.
- démontrer un effet anti-prolifératif de l'AGT sur les cellules endothéliales et/ou tumorales.
- réduire ou arrêter la croissance du cancer du poumon et envisager une application thérapeutique en clinique humaine seule ou en combinaison avec les autres traitements.

Au total, le laboratoire de Pathologie Pulmonaire Expérimentale dispose d'un système d'exposition des animaux au radon qui permet d'induire des carcinomes bronchiques de type adénocarcinome et/ou épidermoïde par rayonnement α . Ce modèle permet d'étudier les effets de cette irradiation mais également d'évaluer l'action de molécules à visée anticancéreuse. La reproductibilité des expérimentations offre de plus l'opportunité d'étudier les mécanismes de la cancérogenèse et les mécanismes de la résistance aux agents cancérogènes.

Il paraît donc intéressant de poursuivre les études sur le tabagisme et la co-exposition domestique au radon, les études sur l'influence de faibles débits de dose et d'apprécier le risque du cumul de faibles quantités de tabac (3 à 4 cigarettes par jour), associées à de faibles doses de radon et aux polluants extérieurs.

**V – ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES ET EVALUATION DU
RISQUE DE CANCER LIE A L'INHALATION DE RADON**

1) Etude du risque de cancer du poumon

Les cellules cibles des descendants particulières du radon étant les cellules de l'épithélium bronchique, le risque de cancer du poumon est à étudier en priorité .

A – Etude des effets de l'exposition au radon chez les mineurs

Les premières études épidémiologiques en vue d'évaluer le risque de cancer pulmonaire lié à une exposition au radon ont porté sur les populations de mineurs de fond en raison du risque professionnel.

La majeure partie des études en milieu professionnel sont **des études de cohorte**. Ces **études analytiques** (dont font également partie les études cas-témoins) permettent une bonne prise en compte des différents facteurs pouvant interagir avec le radon : le délai écoulé depuis la première exposition, l'âge atteint, le débit d'exposition et le délai écoulé depuis la fin de l'exposition (20). Le but de ces études est de vérifier une hypothèse formulée au moment de la conception de l'étude ; **l'hypothèse étant, dans le cas présent, l'augmentation du risque de cancer en fonction de l'exposition cumulée au radon.**

Ces études de cohorte reposent sur un **suivi continu de chaque individu** faisant partie de la cohorte depuis la date de sa première exposition jusqu'à la date de fin de suivi ; son état sanitaire est enregistré systématiquement, parallèlement à son exposition annuelle (5).

→ Depuis trente ans, de nombreuses études épidémiologiques ont été publiées sur des mineurs exposés au radon durant leur activité professionnelle. Elles ont conclu à **une relation linéaire dose-effet** entre l'exposition cumulée au radon et le risque de décès par cancer pulmonaire (21).

Mais ces résultats concernent des expositions passées, souvent élevées (de 50 à plusieurs centaines de WLM par an), non mesurées au niveau individuel et avec des conditions de travail différentes de celles observées de nos jours.

→ Une étude sur les mineurs français, publiée dans le British Journal of Cancer (22) et menée en 1993 par M. Tirmarche (épidémiologiste à l'Institut de Protection et

de Sûreté Nucléaire), a permis d'illustrer l'évolution de l'exposition d'un groupe de mineurs ayant eu une **faible exposition annuelle au radon** (comparée à la plupart des autres études) **et étalée sur une longue période.**

Cette étude conduite en étroite collaboration avec les services de médecine du travail de la COGEMA a été effectuée chez des mineurs ayant une activité minimum de 2 ans au fond des mines et une date de première exposition située entre **1946 et 1972**. L'exposition moyenne cumulée au radon était de 70 WLM avec une médiane des expositions annuelles des mineurs ne dépassant pas 11 WLM avant 1956 puis se situant entre 1 et 3 WLM depuis 1956, grâce à une politique de radioprotection efficace dans les mines et la mise en place de ventilation forcée. La durée moyenne de présence au fond des mines était de 14,5 années.

La mortalité de la cohorte a été comparée à celle de la population masculine française par la méthode de standardisation indirecte qui permet de calculer le « rapport de mortalité standardisé » (SMR). Le SMR est le rapport entre le nombre de décès observés dans la population de la cohorte et le nombre de décès attendus si la mortalité dans la cohorte était la même que celle de la population générale française par structure d'âges, de sexe et d'années calendaires. Un SMR supérieur à 1 indique un excès de décès observés alors qu'un SMR inférieur à 1 indique un déficit de décès. Au SMR est associé une incertitude statistique qui est quantifiée par l'intervalle de confiance (IC 95 %) du SMR.

Le tableau suivant indique les valeurs de SMR par cancer du poumon pour cinq groupes d'exposition cumulée :

Exposition Cumulée (WLM)	Dose moyenne (WLM)	Nombre de cas observés	Nombre de cas attendus	SMR
> 0 < 10	4,89	8	4,44	1,80
10- < 50	35,12	13	7,36	1,77
50- < 150	92,96	17	7,15	2,38
150- < 300	221,24	3	1,42	2,12
300 +	516,05	4	0,76	5,26

Tableau 18 : Mortalité par cancer du poumon en fonction de l'exposition cumulée au radon

Dans cette étude, la mortalité toutes causes confondues est comparable à celle de la population générale. Elle confirme un **excès de décès par cancer du poumon** et par cancer du larynx. Pour le cancer bronchique uniquement, **une augmentation significative de façon linéaire du risque avec l'exposition cumulée** au radon est observée (figure 9).

L'excès de risque relatif permet par définition d'exprimer l'association entre l'exposition et la maladie : c'est l'augmentation de la probabilité de développer une maladie. **Cet excès de risque relatif de cancer du poumon par unité d'exposition est de 0,4 %.**

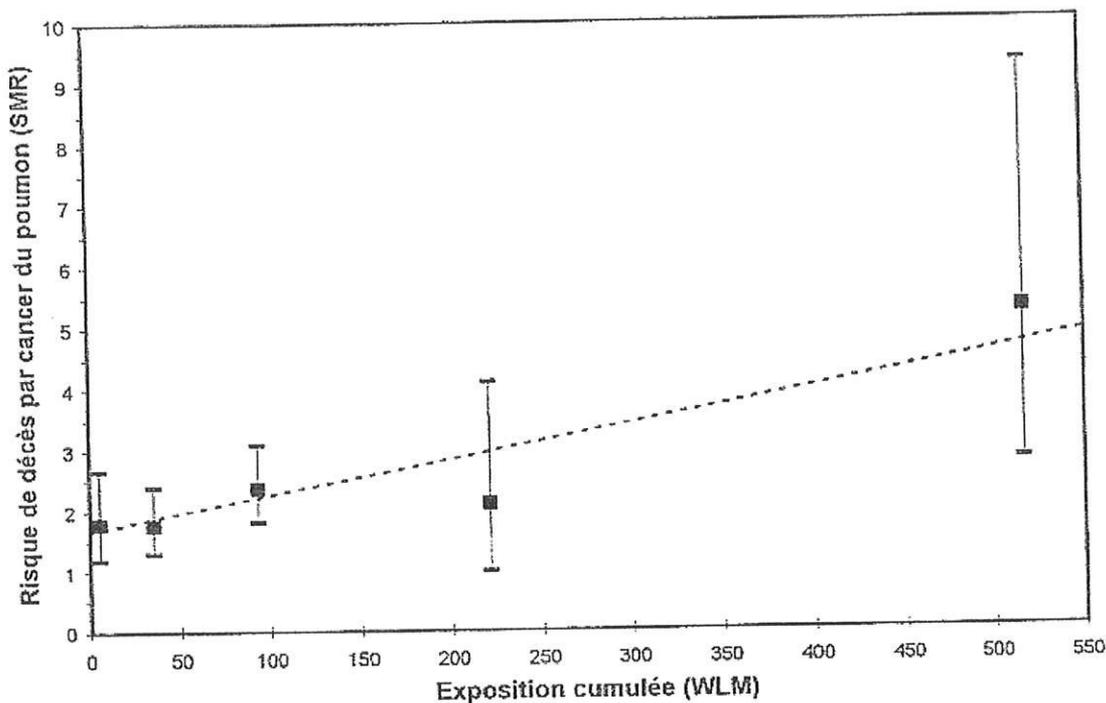


Figure 9 : Augmentation du risque de décès par cancer du poumon en fonction de l'exposition cumulée au radon

Modèle retenu : $SMR = 1,68 + 0,0058 WLM$ (écart type de 0,004 de la pente)
(d'après Tirmarche : cancer mortality in French uranium miners, 1993).

Cependant cette étude française se basait sur 45 décès par cancer du poumon ; il était alors impossible sur la base d'un si faible effectif de tester tous les facteurs pouvant modifier la relation exposition-effet.

→ **En 1994, une analyse conjointe de 11 cohortes de mineurs** coordonnée par le National Cancer Institute aux USA (23) et dont fait partie l'étude française, a permis

d'établir une estimation de risque plus précise car estimée sur 2620 décès par cancer du poumon (tableau 19).

Les onze études épidémiologiques diffèrent sur le mode d'exploitation minière, sur la durée et l'importance de l'exposition des individus au radon, sur les méthodes d'évaluation et sur le statut vis-à-vis du tabac. Cependant, cette analyse **confirme que l'excès de risque de cancer du poumon s'accroît de façon linéaire** avec l'exposition cumulée au radon.

Localisation	Type de mine	Effectif	Suivi moyen (années)	Personnes -années	Exposition moyenne (WLM)	Décès par cancer du poumon	Excès de risque relatif moyen (%/WLM)
Chine	Etain	13 649	10	135 357	277	936	0,16[0,1-0,2]
Tchécoslovaquie	Uranium	4 284	25	103 652	199	656	0,34[0,2-0,6]
Colorado (61)	Uranium	3 347	25	75 032	807	327	0,42[0,3-0,7]
Ontario	Uranium	21 346	18	319 701	31	282	0,89[0,5-1,5]
Terre neuve	Fluorine	1 751	23	35 029	367	112	0,76[0,4-1,3]
Suède	Fer	1 294	26	32 452	81	79	0,95[0,1-4,1]
Nouveau Mexique	Uranium	3 457	17	46 797	110	68	1,72[0,6-6,7]
Beaverlodge (CA)	Uranium	6 895	14	68 040	17	56	2,21[0,9-5,6]
Port Radium (CA)	Uranium	1 420	25	31 454	243	39	0,19[0,1-0,6]
Radium Hill (AU)	Uranium	1 457	22	25 549	8	32	5,06[1,0-1,3]
France (22)	Uranium	1 769	25	39 487	69	45	0,36[0,0-1,3]
TOTAL		60 570	17	908 983	162	2 620	0,49[0,2-1,0]

Tableau 19 : Radon et cancer du poumon dans 11 cohortes de mineurs, d'après Lubin J.H. et al. 1994
(l'excès de risque relatif moyen correspond à une valeur normalisée, c'est à dire rapportée à une unité de WLM).

L'excès de risque relatif moyen obtenu dans cette analyse est de **0,49 %** et il **diminue** en fonction :

- de l'âge atteint
- et du temps écoulé depuis la fin de l'exposition.

Il apparaît alors que le risque associé à une exposition reçue il y a plus de trente ans est très faible, la majeure partie du risque étant expliquée par l'exposition reçue dans les 5 à 15 ans précédant le décès par cancer du poumon.

En tenant compte du tabagisme, l'excès de risque relatif de cancer propre au radon dans cette analyse est **deux fois supérieur chez les non-fumeurs** que chez les fumeurs ou ex-

fumeurs. L'explication proposée est que les fumeurs seraient protégés par les lésions de la bronchite chronique.

Cette analyse conjointe suggère également l'existence « **d'un effet inverse du débit de dose** », c'est à dire que pour une même dose cumulée de radon, une exposition prolongée à de faibles niveaux de concentration serait plus nuisible qu'une exposition brève à de fortes concentrations.

→ Une nouvelle analyse de la cohorte des mineurs d'uranium français a été effectuée sur **une cohorte élargie** incluant plus de 5000 mineurs suivis pendant une durée moyenne de 26 ans. Le but de cette étude, terminée en 1994, était d'augmenter la puissance statistique de l'analyse des données. Les résultats ont fait l'objet de plusieurs publications (24, 25).

Cette analyse **confirme l'augmentation du risque** de cancer du poumon pour une exposition moyenne au radon égale à 37 WLM ; l'**excès de risque relatif** estimé est de **0,8 %**.

Ces travaux **n'ont pas permis d'observer « l'effet inverse du débit de dose »** comme le suggérait l'analyse conjointe internationale. Au contraire, à ces niveaux proches des expositions domestiques, le risque relatif de cancer du poumon augmente quand le débit d'exposition s'accroît.

→ En 2003, dans le cadre du cinquième programme européen de recherche et de développement, une étude conjointe a été menée sur **les cohortes de mineurs d'uranium de France et de République Tchèque**. Par rapport à l'analyse conjointe internationale, cette étude concerne un groupe de mineurs (10 000) avec un faible niveau d'exposition au radon (la moyenne étant de 47 WLM) et avec une durée de suivi de plus de 24 ans.

L'étude rapporte 574 décès par cancer du poumon et **confirme une augmentation du risque avec l'exposition au radon**, même à ces faibles niveaux d'exposition. Les facteurs modifiant cette relation sont principalement la période d'exposition (avant/après 1956) et le délai depuis l'exposition (26, 27).

Toutes ces études épidémiologiques chez les mineurs ont permis de démontrer une association significative entre le risque de cancer pulmonaire et l'exposition au radon avec une relation dose-effet linéaire.

B) Etude du risque de cancer lié à l'inhalation du radon pour le public exposé dans les habitations

Le problème potentiel de santé publique posé par le radon est lié au risque de l'exposition résidentielle. Différentes approches sont possibles pour évaluer ce risque :

- extrapoler les estimations de risque obtenues dans les études sur les mineurs pour déterminer l'importance du risque lié à l'inhalation de radon, à faible concentration, dans les habitations ;
- comparer les taux de cancer du poumon dans les régions à forte et faible radioactivité naturelle ;
- procéder à des études épidémiologiques sur le terrain afin d'évaluer la part du radon comparativement à d'autres facteurs pouvant intervenir dans la cancérogenèse pulmonaire (21).

a) Extrapolation à partir des données chez les mineurs

Le risque de cancer du poumon lié à l'exposition domestique au radon a d'abord été estimé par extrapolation à la population générale des résultats observés en milieu professionnel. Ces estimations ont été réalisées par des comités d'experts internationaux. Cette approche d'extrapolation comporte cependant des limites (28) :

→ **une absence de données chez les femmes et chez les enfants.** Une seule étude sur les mineurs d'étain en Chine en 1993 (29) a pu inclure un nombre non négligeable de jeunes exposés avant l'âge de 15 ans. Les auteurs concluent que l'exposition au radon pendant l'enfance ne semble pas entraîner un risque de cancer du poumon plus élevé que pour la même exposition pendant l'âge adulte ;

→ **des incertitudes sur les effets du débit d'exposition** au radon. L'effet « inverse du débit de dose » n'est pas retrouvé chez les mineurs français, ni dans une analyse réalisée en 1997 par Lubin J.H. dont l'étude chez les mineurs, exposés sur de longues périodes, est restreinte aux faibles expositions (30). Ces résultats sont de plus confirmés par les études récentes réalisées chez les animaux faiblement exposés (31) ;

→ **une absence de données sur le tabagisme actif** dans la majorité des études chez les mineurs ;

→ **et une insuffisance du contrôle des facteurs de confusion présents dans les mines** et absents dans les habitations comme les poussières d'uranium à demi-vie longue ou les rayonnements gamma dus à l'irradiation externe.

b) Les études géographiques descriptives

La démarche la plus simple pour étudier un risque en fonction d'un facteur caractérisant une zone géographique est celle **d'une comparaison** des taux de cancer dans les **régions à forte et à faible exposition** au radon.

Les données utilisables sont celles disponibles au niveau d'une région telles que la moyenne des mesures d'activité volumique du radon et le taux moyen de décès par cancer du poumon. Cependant l'utilisation de ces valeurs **est discutable** : le cancer bronchique lié à une exposition donnée ne s'exprime qu'après un temps de latence de 10 à 20 ans, or les personnes décédant dans une région donnée, et qui est à la base du calcul du taux annuel, n'ont pas forcément vécu très longtemps dans cette région (32).

La principale critique apportée à ces études est celle **d'une mauvaise prise en compte** d'un facteur de risque important qui peut masquer complètement l'effet du radon : **le tabac, cancérigène puissant par rapport au radon**. Il est constaté dans la plupart des pays que les régions ayant un sol riche en uranium, et par conséquent ayant un potentiel d'habitations à concentrations élevées en radon, se situent dans les zones rurales connues pour présenter un taux de décès par cancer pulmonaire plus faible que les zones citadines (5). Cette observation s'explique essentiellement par la plus forte consommation de tabac dans les villes. C'est ainsi qu'une **relation inverse** entre l'exposition au radon et le risque de cancer du poumon a été observée dans certaines études écologiques aux Etats-Unis (33) et a généré un combat scientifique acharné.

Le tableau 20 résume les principales études géographiques publiées, caractérisées par des puissances inégales : sept études montrent une association positive entre radon et cancer, sept autres montrent une absence de relation et trois montrent une association négative. De nombreux biais méthodologiques sont en cause : **le facteur confondant tabac et l'âge au début du tabagisme** (qui ne peut pas être pris en compte dans une étude géographique car évalué uniquement à partir d'un questionnaire individuel), **la variabilité de la concentration de radon, et les erreurs de mesure.**

Année	Pays	Méthode	Radon domestique (a)	Nombre d'unités	Cancer du poumon	Tabac	Résultat (b)	Puissance (c)
1981	États-Unis	comparaison	-	2 (316)	incidence	-	+	+
1982	États-Unis	comparaison	-	3 (28)	incidence	-	+	0
1982	Suède	corrélation	-	24	mortalité	-	+	0
1983	États-Unis	régression	-	16	mortalité	-	+	-
1983	Canada	régression	+	18	mortalité	% fumeurs	0	-
1985	France	comparaison	-	2	mortalité	-	0	-
1985	Italie	comparaison	-	2 (31)	mortalité	ventes/an	0	-
1985	Chine	comparaison	-	2	mortalité	-	0	-
1986	États-Unis	comparaison	-	3 (151)	incidence	-	+	+
1987	États-Unis	comparaison	-	3 (33)	mortalité	-	+	0
1987	Norvège	régression	+	75	incidence	nbre cig./ jour	+	+
1988	Royaume-Uni	régression	+	55	mortalité	dépense/foyer	-	+
1988	France	comparaison	-	7	mortalité	-	0	-
1990	États-Unis	comparaison	+	3 (3 000)	incidence	-	0	-
1991	Finlande	régression	+	18	incidence	% fumeurs	0	-
1992	Japon	comparaison	-	2	mortalité	-	-	0
1995	États-Unis	régression	+	1 601	mortalité	vente + % fum.	-	++

(a) Mesure de l'exposition. + : mesure directe de la concentration de radon domestique ; - : estimation par mesure indirecte.

(b) Résultats de l'étude. + : association positive ; 0 : pas d'association ; - : association négative.

(c) Estimation de la puissance de l'étude. ++ : bonne ; + : moyenne ; 0 : faible ; - : insuffisante.

D'après Stidley *et al.*, 1993, complété par des données récentes, Cohen, 1995.

Tableau 20 : Etudes géographiques descriptives du risque de cancer du poumon associé à l'exposition au radon

Un groupe d'expert de l'OMS a préconisé **de ne pas recourir à ce type d'étude dans le cas du radon domestique à cause des faiblesses inhérentes à ce type de démarche.**

Pour quantifier le risque de cancer du poumon dans la population générale, la réalisation d'études épidémiologiques sur le terrain était par conséquent nécessaire.

c) Les études cas-témoins

Ces études analytiques **comparent l'exposition cumulée au radon dans un groupe de « malades » et dans un groupe de personnes n'ayant pas été atteintes de cette maladie.** Le principe de cette démarche est basé sur l'hypothèse que si une relation existe entre l'exposition et une maladie donnée, le niveau de cette exposition doit être plus élevé dans le groupe de « malades ». L'exposition est évaluée **de façon rétrospective** (le plus souvent au moyen d'un questionnaire) et est dépendante de la mémoire des personnes « cas » ou témoins interrogées. Ces études ont été mises en place afin de vérifier sur le terrain si les résultats obtenus en milieu minier sont transposables à l'habitat. De plus ces études tiennent compte de co-facteurs pouvant intervenir dans la cancérogenèse pulmonaire, comme le tabagisme actif ou passif, et l'estimation directe du risque de cancer pour la population féminine (34).

A ce jour, une trentaine d'études cas-témoins a été publiée dans le monde. Les premières études publiées dès 1979 reposaient sur une évaluation indirecte de l'exposition au radon à partir des caractéristiques de l'habitation, des matériaux de construction ou de la géologie sous-jacente. Ces études ne permettaient pas de mettre en évidence un risque de cancer lié au radon du fait de ces incertitudes. Depuis 1990, des mesures directes des concentrations de radon ont été effectuées dans les habitations.

La difficulté majeure de ce type d'étude est d'évaluer rétrospectivement et le plus précisément possible l'exposition passée au radon en tenant compte : d'une part de la mobilité des sujets, et d'autre part de la concentration en radon qui varie au sein de l'habitation en fonction de la saison, du temps, de l'étage de la pièce, de son type de chauffage et d'aération (4). **D'autres biais existent**, comme les incertitudes liées à la mesure ou les données manquantes, mais le niveau individuel de l'étude permet un gain de précision dans le calcul de l'exposition mais aussi dans la précision du diagnostic. Ces études individuelles permettent une diminution importante des erreurs de classement.

→ Bilan des études cas-témoins publiées

Le tableau 21 résume les différentes études publiées en Europe, au Canada, aux USA et en Chine ainsi que leurs résultats. Toutes ces études ont analysé le risque de cancer du poumon en mesurant les concentrations de radon domestique sur 15 voire 30 ans. Certaines ont apprécié le risque chez les femmes, et d'autres chez les non-fumeurs, incluant ainsi des informations sur le tabagisme passif.

Si l'on désigne le risque relatif par RR :

- si $0 < RR < 1$: le facteur de risque est dit protecteur ;
- si $RR = 1$: il n'y a pas de relation entre le facteur de risque et la maladie ;
- si $RR > 1$: le risque de la maladie est augmenté par le facteur de risque.

On constate une certaine discordance entre les conclusions de ces différentes études même si l'intervalle de confiance laisse planer une incertitude sur le constat de ces travaux. Des études suédoises [Pershagen 1992, 1994], des études américaines [Schoenberg 1990 ; Alavanja 1999] et des études récentes, britannique [Darby 1998] et chinoise [Wang 2002] **montrent une augmentation significative** du risque de cancer du poumon en fonction de l'exposition domestique au radon (32).

Par contre, l'étude canadienne (Letourneau 1994), les deux études finlandaises (Ruosteenoja 1991 ; Auvinen 1996) et l'étude américaine du Missouri (Alavanja 1994) **ne mettent pas en évidence une augmentation du risque** de cancer pulmonaire en fonction de l'exposition cumulée au radon.

Pour les autres études, des imprécisions peuvent altérer la capacité à mettre un risque en évidence. Au Canada par exemple, du fait de changement fréquent de résidence, une période de 30 ans d'étude conduit à mesurer le radon dans au moins cinq maisons d'où des incertitudes. En Allemagne, l'étude menée dans la partie ouest (35), bien que très vaste, montre également une absence d'augmentation du risque relatif sauf si l'on considère des zones géographiques à forte émanation de radon. Cette étude, qui inclut un nombre très important de maisons à faible exposition, n'avait probablement pas la capacité de mettre en évidence un risque lié au radon.

Enfin, une analyse américaine menée dans le Missouri en 1999 (36) a posé le problème lié aux erreurs de mesure. Les auteurs comparent des mesures effectuées grâce à des

dosimètres « traditionnels » à des mesures effectuées sur des objets en verre (moniteur de surface détectant le plomb 210). Les estimations de risque sont plus élevées en utilisant le moniteur de surface (64).

Auteurs	Sujets inclus	Durée de la mesure du radon	Caractéristiques	Résultats (RR)
Axelson <i>et coll.</i> Suède 1988	177 cas 677 témoins	2 mois	Ruraux/citadins Ajustement tabac	+ ruraux/ - citadins
Schoenberg <i>et coll.</i> Etats Unis 1990 *	433 cas 402 témoins	1 an	Femmes Ajustement tabac	+ (1,49)
Blot <i>et coll.</i> Chine 1990 *	308 cas 356 témoins	1 an	Femmes Ajustement tabac	0 (0,95)
Ruosteenoja <i>et coll.</i> Finlande 1991 *	238 cas 434 témoins	2 mois	Hommes, ruraux Ajustement tabac	0
Pershagen <i>et coll.</i> Suède 1992 *	210 cas 493 témoins	1 an	Femmes Ajustement tabac	+ (1,16)
Letourneau <i>et coll.</i> Canada 1994 *	750 cas 750 témoins	1 an	Témoins de la Population	0 (0,98)
Pershagen <i>et coll.</i> Suède 1994 (38)*	1 360 cas 2 847 témoins	3 mois	Etude nationale	+ (1,10)
Alavanja <i>et coll.</i> Etats Unis 1994 *	538 cas 1 183 témoins	1 an	Femmes Non-fumeuses	0
Auvinen <i>et coll.</i> Finlande 1996 (65) *	517 cas 517 témoins	1 an	Ajustement tabac Et âge	0
Darby <i>et coll.</i> Angleterre 1998	982 cas 3 185 témoins	6 mois	Ajustement tabac Age et sexe	+
Alavanja <i>et coll.</i> Etats Unis 1999	512 cas 553 témoins	1 mois	Femmes Ajustement tabac	- (a) (0,85) + (b) (1,63)
Kreienbrock <i>et coll.</i> Allemagne Ouest 2001	1 449 cas 2 297 témoins	1 an	- ajustement tabac	- (c) (0,97) + (d) (1,09)
Wang <i>et coll.</i> Chine 2002	768 cas 1 659 témoins	1 an	- ajustement tabac	+ (1,19)
Kreuzer <i>et coll.</i> Allemagne Est 2003	1 192 cas 1 640 témoins	1 an	- ajustement tabac	+ (1,08)

Tableau 21 : Bilan des études cas-témoins dans la population ; (a) analyse fondée sur des dosimètres traditionnels ; (b) analyse fondée sur des mesures sur des objets en verre ; (c) ensemble de la région d'étude ; (d) régions à fort potentiel d'exhalation de radon. * Etudes reprises dans la méta analyse de Lubin.

Cependant, en dépit de ces différentes sources d'incertitudes, les estimations de risque obtenues à partir de ces études cas-témoins **suggèrent une augmentation de risque de cancer du poumon** en fonction de l'exposition au radon avec **un risque relatif global estimé à 1,06** (IC 95 % = [1,01-1,10]) pour une augmentation de 100 Bq/m³ (30).

Mais chaque étude isolée n'a pas une puissance statistique suffisante pour mettre en évidence une tendance positive et significative entre l'excès de risque par cancer du poumon et l'exposition au radon.

→ **Ainsi en 1997, une méta-analyse effectuée par JH. Lubin et Boice** (37) a essayé de tirer des conclusions concernant huit études réparties en Europe, Amérique et Asie, et publiées entre 1990 et 1996. Cette approche essentielle a permis de réunir 4263 cas de cancers du poumon et 6612 cas témoins.

Etudes	Risque Relatif	Intervalle confiance 95 %
Finlande I	1,30	1,09-1,55
Finlande II	1,01	0,94-1,09
New Jersey (E.U)	1,83	1,15-2,90
Shenyang (Chine)	0,84	0,78-0,91
Winnipeg (Canada)	0,96	0,86-1,08
Stockholm (Suède)	1,83	1,34-2,50
Suède (<i>Pershagen</i>)	1,20	1,13-1,27
Missouri (E.U)	1,12	0,92-1,36
Combinées	1,14	1,01-1,30

Tableau 22 : *Risque Relatif pour une augmentation de l'exposition au radon de 150 Bq/m³*

Une méta-analyse se distingue d'une analyse conjointe par le fait que seuls les résultats sont analysés et non toutes les données initiales.

Cette méta-analyse **montre une tendance positive des risques relatifs** en fonction de la dose (tableau 22) : **pour une augmentation de 150 Bq/m³ pendant 25 ans, le risque relatif est de 1,14** (avec intervalle de confiance 95 % = [1,01 – 1.30]).

La **relation radon-tabac** a été étudiée et donne des résultats plutôt en faveur **d'un effet multiplicatif** de l'association des risques : l'effet combiné des deux expositions est

supérieur à l'addition des effets de chaque exposition considérée isolément. **Cependant il faut noter une grande variabilité des estimations** d'une étude à l'autre. Cette estimation globale de risque est fortement tributaire d'une seule étude, **l'analyse suédoise de Pershagen et al.** qui montre un excès significatif très élevé de cancer bronchique (risque relatif = 32,5) pour les fumeurs de plus de 10 cigarettes par jour et exposés à des concentrations de radon supérieures à 400 Bq/m³ (38).

Notons que d'autres études cas-témoins ne permettent pas de confirmer cette interaction entre radon et tabac (36, 39).

En Europe, un effort de collaboration internationale soutenu par l'union européenne a permis la mise en place de vastes études cas-témoins afin d'obtenir une puissance statistique suffisante pour une estimation précise du risque (41). Toutes ces études répondent à un même protocole. Une étude française a été effectuée dans ce cadre de collaboration.

→ **L'étude française** (42, 43) porte sur 486 cas (malades atteints de cancer du poumon) et 984 témoins. Cette étude a été menée, de 1992 à 1998, dans quatre régions caractérisées par de fortes concentrations en radon : l'Auvergne, la Bretagne, Le Languedoc-Roussillon et le Limousin. Le tabagisme de chaque sujet a été pris en compte de manière détaillée ainsi que les habitudes professionnelles. La dosimétrie du radon a été effectuée dans chaque habitation occupée par le sujet au cours des trente années précédant l'étude. Deux dosimètres détecteurs de trace Kodalpha LR 115 sont installés dans chaque habitation pendant 6 mois.

Exposition Au radon	Risque Relatif (avec intervalle de confiance à 95 %)
< 50 Bq/m ³	1,00
50-99 Bq/m ³	0,85 (0,59-1,22)
100-199 Bq/m ³	1,19 (0,81-1,77)
200-399 Bq/m ³	1,04 (0,64-1,67)
> 400 Bq/m ³	1,11 (0,59-2,09)

Tableau 23 : Risque Relatif de cancer du poumon en fonction de l'exposition au radon

L'exposition moyenne au radon est de 146 Bq/m³ chez les cas et 140 Bq/m³ chez les témoins. Après ajustement sur l'âge, le sexe, le tabagisme, et les expositions éventuelles à d'autres cancérigènes, **le risque de cancer du poumon est de 1,04** [intervalle de confiance à 95 % compris entre 0,99-1,11] pour une augmentation de l'exposition au radon de 100 Bq/m³ soit une augmentation de 4%. **Ce résultat indique une tendance faible mais positive en fonction de l'exposition domestique au radon** (figure 10). De plus il est cohérent avec l'estimation obtenue dans les autres études cas-témoins, avec celle obtenue par l'extrapolation des résultats des mineurs d'uranium, et avec celle obtenue dans la vaste analyse conjointe européenne (44).

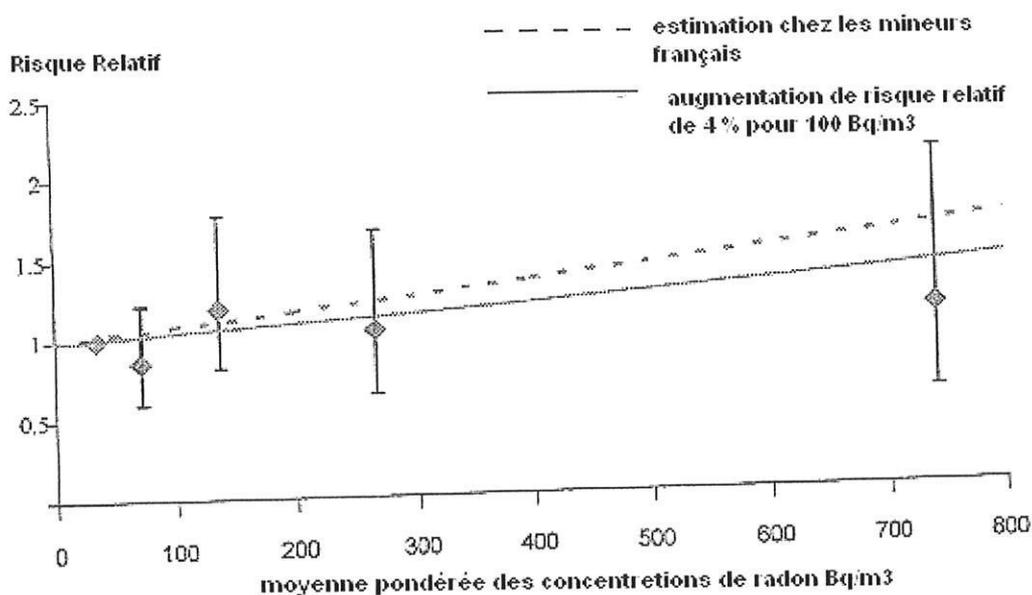


figure 10 : Risque relatif de cancer pulmonaire en fonction de la concentration de radon d'après l'étude française

→ Une analyse conjointe à l'échelle européenne a regroupé plusieurs milliers de cas appariés avec leurs témoins (41) et a donc une puissance statistique plus importante. Treize études de neuf pays réunissant l'Allemagne, l'Autriche, l'Espagne, la Finlande, la Grande-Bretagne, l'Italie, la République Tchèque, la Suède et la France, ont été analysées en reprenant les données individuelles de chaque étude nationale. La dosimétrie du

radon a été effectuée chez 7 148 patients atteints de cancer bronchique primitif et 14 208 témoins pendant au moins quinze ans. La moyenne de la concentration de radon est respectivement de 104 Bq/m³ et 97 Bq/m³. Après ajustement de l'incertitude liée au dosage du radon, **le risque relatif est de 1,08** (intervalle de confiance à 95 % compris entre 1,03-1,16) pour une augmentation de 100 Bq/m³. **Cette relation est dose dépendante et sans seuil, même pour de faibles expositions (< 200 Bq/m³).**

Les résultats de cette analyse concernant l'interaction radon-tabac (pour des patients âgés de plus de 75 ans) semblent plus en faveur d'une **action synergique, sub-multiplicative** de ces deux agents carcinogènes pulmonaires. Grâce à son effectif élevé, cette étude a pu donner une bonne estimation du risque chez les non-fumeurs (11%).

En conclusion, les auteurs estiment que **l'exposition au radon domestique en Europe est responsable de 9 % des décès liés au cancer du poumon et de 2 % de tous les cancers.**

Les résultats de cette étude européenne sont concordants avec les résultats de **deux études chinoises** regroupées (45) et d'une **analyse conjointe** de données provenant d'**études nord-américaines récentes** (46). Ces dernières études sont en faveur d'une relation dose-effet linéaire entre l'exposition domestique au radon et le cancer bronchique primitif, les résultats retrouvant un faible excès de risque lié au radon domestique.

d) Risque attribuable à l'exposition domestique

Des modèles de risque sont donc utilisés par les organismes nationaux et/ou internationaux pour l'étude des effets cancérigènes du radon ; ces modèles se basent sur la complémentarité constatée entre les études réalisées chez les mineurs et les études cas-témoins lors de l'exposition domestique au radon.

En 1999, **les experts du sixième Comité sur les Effets Biologiques des Radiations Ionisantes** (BEIR VI) ont utilisé deux paramètres pour estimer par modélisation le nombre de cancers du poumon liés à l'exposition domestique au radon, en 1993, aux Etats-Unis : l'exposition en fonction de l'âge et de la concentration, et l'exposition en fonction de l'âge et de la durée d'exposition (47).

D'après ce modèle, sur une base d'une concentration moyenne de 24,8 Bq/m³ par maison, le risque attribuable pour la population américaine est estimée entre 10 et 14 %. Le risque attribuable est la différence entre les taux de la maladie chez les individus exposés et non exposés.

Le tableau 24 résume les risques attribuables en fonction des concentrations en radon domestique et indique le pourcentage d'habitations concernées.

Exposition domestique Bq/m ³	Pourcentage d'habitations Concernées	Modèle Exposition-âge Concentration	Modèle Exposition-âge Durée d'exposition
		Risque attribuable %	Risque attribuable %
0-25	49,9	12,8	12,8
26-50	23,4	18,5	18,4
51-75	10,4	14,2	14,2
76-100	5,4	10,5	10,5
101-150	5,2	13,9	13,9
151-200	2,4	9,2	9,2
201-300	1,8	9,6	9,7
301-400	0,7	5,2	5,3
401-600	0,4	4,5	4,6
601 +	0,4	1,5	1,6
TOTAL	100,0	100,0	100,0

Tableau 24 : Distribution du risque attribuable au radon domestique en fonction des concentrations d'après le modèle du BEIR VI

D'après ce tableau, 13% du risque attribuable serait la conséquence d'une exposition de 25 Bq/m³ pour 50 % des habitations et environ 30 % du risque attribuable serait dû à des expositions supérieures à 148 Bq/m³, niveau d'action proposé par l'Environmental Protection Agency (EPA) aux Etats Unis. Donc d'après ces données, si la réduction des concentrations de radon s'effectuait dans les habitations dont l'activité volumique est supérieure à 148 Bq/m³, 3 à 4 % de l'ensemble des tumeurs observées pourraient être évitées, soit 1/3 des cancers attribuables au risque radon.

Le tableau 25 montrent les principaux résultats concernant l'estimation du nombre de morts par cancers du poumon attribués à l'exposition domestique au radon d'après le BEIR VI : aux Etats-Unis en 1993, environ 157 400 décès par cancer du poumon ont été répertoriés

dont 95 400 chez les hommes et 62 000 chez les femmes. Selon ce modèle, chez les non fumeurs, 2 900 ou 2 100 cancers du poumon sur 21 800 ou 15 400 seraient liés au radon domestique (2).

Population	Nombre de décès par cancer du poumon	Décès par cancers du poumon attribuable au radon domestique	
		Modèle 1 Exposition-âge- concentration	Modèle 2 Exposition-âge durée d'exposition
Total hommes ♣	95 400	12 500	8 800
Fumeurs	90 600	11 300	7 900
Non fumeurs	4 800	1 200	900
Total femmes ♣♣	62 000	9 300	6 600
Fumeuses	55 800	7 600	5 400
Non-fumeuses	6 200	1 700	1 200
Total hommes et Femmes	157 400	21 800	15 400
Fumeurs	146 400	18 900	13 300
Non-fumeurs	11 000	2 900	2 100

Tableau 25 : Estimations du nombre de morts par cancers du poumon aux Etats-Unis en 1993 attribués à l'exposition domestique au radon d'après BEIR VI.

♣ 95 % des cancers du poumon sont observés chez des fumeurs.

♣♣ 90 % des cancers du poumon sont observés chez des fumeuses.

Le Comité conclut dans son rapport que l'exposition au radon reste un facteur étiologique important du cancer bronchique dans la population générale.

Ces évaluations de risque ont été également réalisées en Grande Bretagne et en France et ces études estiment un risque attribuable à l'exposition domestique variant entre 6,5 % et 19 % (41, 48).

2) Autres risques

Chez les mineurs de fond, une analyse sur l'ensemble des cancers autres que le cancer du poumon n'a pas démontré de risque en fonction de l'exposition cumulée de radon (50).

A partir de certaines études écologiques réalisés depuis les années 90, quelques auteurs ont suggéré une relation entre l'exposition au radon et un risque accru de leucémie chez l'homme. Les études cas-témoins et les études de cohorte sur les mineurs d'uranium réalisées n'ont pas confirmé l'existence de cette relation. D'autres part, une étude critique a été effectuée en 2001 (51) ; les auteurs concluent que l'ensemble des résultats épidémiologiques actuellement disponibles **ne fournit pas de support à l'hypothèse d'une relation causale entre le risque de leucémie et l'exposition au radon.**

Au total, les résultats des études menées chez les mineurs et la plupart des études récentes sur le risque de cancer pulmonaire en relation avec l'exposition domestique au radon **sont en faveur d'un effet cancérigène de ce radionucléide.** Mais ce risque est faible comparativement au risque auquel expose le tabagisme actif.

Pour les non fumeurs, le risque est difficile à préciser du fait de leur faible nombre dans les cohortes de mineurs ainsi que dans les études cas-témoins où ils ne représentent que 5 à 10 % des cas de cancers. Par contre, pour les fumeurs et ex-fumeurs, le risque absolu de cette exposition est très augmenté par rapport aux non-fumeurs et le radon aurait un effet plus qu'additif sur ce facteur cancérigène majeur qu'est le tabac.

L'ensemble des données épidémiologiques actuellement disponible montre que l'exposition au radon accroît le risque de cancer du poumon dans une proportion comparable à celle du tabagisme passif (28).

Ces résultats doivent faire envisager un principe de précaution dans la gestion du risque radon domestique.

VI - PREVENTION DU RISQUE RADON

Pour évaluer l'importance des enjeux de santé publique liés au radon, une bonne connaissance de l'exposition du public est indispensable.

1) La législation

A) En France

La législation en France concerne actuellement uniquement le radon **dans les établissements recevant du public** (53). Il n'existe au sein de l'habitat privé ni de texte réglementaire ni aucune norme obligatoire en matière de radon. La Commission Européenne préconise une action quand l'activité volumique du radon dans l'air dépasse 400 Bq/m^3 dans les maisons existantes et une action au-dessus de 200 Bq/m^3 pour les nouvelles habitations (54).

a) Les textes réglementaires

Les pouvoirs publics ont mis la priorité sur des zones cibles comme les lieux ouverts au public, écoles ou hôpitaux, et sur les lieux de travail.

→ **La publication de la circulaire conjointe des secrétaires d'Etat chargés de la santé** (Direction Générale de la Santé - DGS) **et du logement** (Direction Générale de l'Urbanisme, de l'Habitat et de la Construction - DGUHC) **du 27 janvier 1999** constitue le point de départ officiel des actions menées par les pouvoirs publics pour réduire le risque lié au radon. Trois niveaux ont été distingués :

- 1. en dessous de 400 Bq/m^3 , la situation ne justifie pas d'action correctrice particulière,**
- 2. entre 400 et 1000 Bq/m^3 , il est souhaitable d'entreprendre des actions correctrices simples,**
- 3. au-delà de 1000 Bq/m^3 , des actions correctrices doivent être impérativement conduites à bref délai.**

Pour les nouvelles constructions, une valeur guide de 200 Bq/m^3 est préconisée (53).

→ **La circulaire ministérielle n°DGS/VS5/99/289 du 20 mai 1999** définit les modalités de l'interprétation sanitaire des mesures de concentration de radon.

→ **La circulaire ministérielle n°DGS/2001/303 du 2 juillet 2001** définit les modalités de gestion du risque lié au radon dans les établissements recevant du public (ERP).

Le ministère de l'emploi et de la solidarité demande aux préfets :

- de s'assurer de la réalisation de campagnes de mesure de radon dans les ERP dans 31 départements prioritaires,
- de vérifier que les actions ont été entreprises dans les ERP où la concentration est supérieure à 400 Bq /m³,
- d'identifier les principales zones potentielles de risque radon dans les autres départements et de mener des campagnes de mesures dans les ERP de ces zones (53).

Les catégories de lieux ouverts au public concernés sont les établissements d'enseignement, y compris les bâtiments d'internat ; les établissements sanitaires et sociaux disposant d'une capacité d'hébergement ; les établissements thermaux et les établissements pénitentiaires.

→ **La transposition de la directive Euratom 96/29** fixant les normes de base relatives à la protection de la population et des travailleurs contre les dangers des rayonnements ionisants a permis d'introduire par voie d'ordonnance (**ordonnance n° 2001-270 du 28 mars 2001**) un nouvel article dans le code de la santé publique (55). **Cet article L.1333-10** traite des questions relatives à l'exposition aux rayonnements naturels. Il introduit l'obligation pour les propriétaires de lieux ouverts au public, de « *mettre en œuvre des mesures de surveillance de l'exposition, lorsque celle-ci est de nature à porter atteinte à la santé du public* ».

→ En application de l'article L.1333-10, **le décret n°2002-460 du 4 avril 2002** du ministère de l'emploi et de la solidarité **relatif à la protection des personnes** contre les rayonnements ionisants (articles R.43-10 et R.43-11 du code de la santé publique) apporte les précisions suivantes :

- dans les zones géographiques où le radon d'origine naturelle est susceptible d'être mesuré en concentration élevée dans les lieux ouverts au public, les propriétaires de ces lieux sont tenus de faire procéder à des mesures de radon dans les locaux où le public est susceptible de séjourner pendant des durées significatives ;
- les mesures doivent être réalisées par des organismes agréés par le ministre chargé de la santé.

Deux arrêtés d'application suivent ce décret :

→ **L'arrêté du 15 juillet 2003** définit les conditions d'agrément des organismes habilités à procéder aux mesures d'activité volumique du radon dans les lieux ouverts au public. Les organismes seront agréés selon deux critères principaux qui sont la mise en place d'un système d'assurance qualité et la formation ou la qualification du personnel pour la mesure du radon.

→ **L'arrêté du 23 octobre 2003** porte nomination à la Commission nationale d'agrément des organismes habilités à procéder aux mesures d'activité volumique du radon dans les lieux ouverts aux publics.

→ **Le décret n° 2003-296 du 31 mars 2003 relatif à la protection des travailleurs** contre les dangers des rayonnements ionisants introduit une nouvelle disposition pour prendre en compte le risque lié au radon dans les établissements relevant du code du travail. **Cet article R.231-115** précise que dans les établissements mentionnés à l'article L.231-1, le chef d'établissement a l'obligation de procéder à des mesures de l'activité de radon et de mettre en œuvre les actions nécessaires pour réduire les expositions si les résultats des mesures mettent en évidence une concentration moyenne en radon supérieur à 400 Bq/m³.

Les établissements concernés sont :

- des établissements industriels, commerciaux et agricoles et leurs dépendances, de quelque nature que ce soit, publics ou privés, laïques ou religieux, même s'ils ont un caractère coopératif, d'enseignement supérieur ou de bienfaisance, y compris les établissements où ne sont employés que les membres de la famille sous l'autorité soit du père, soit de la mère, soit du tuteur ;

- les offices publics ou ministériels, les professions libérales, les sociétés civiles, les syndicats professionnels, les associations et groupement de quelque nature que ce soit ;
- les établissements publics à caractère industriel et commercial et les établissements publics déterminés par décret qui assurent tout à la fois une mission de service public à caractère administratif et à caractère industriel et commercial, lorsqu'ils emploient du personnel dans les conditions du droit privé.

Ne sont pas soumises aux dispositions de l'article L.231-1 :

- les mines et carrières et leurs dépendances,
- les entreprises de transport par fer, par route, par eau et par air dont les réglementations particulières ont été fixées par voie statutaire.

→ **L'arrêté du 22 juillet 2004** relatif aux modalités de gestion du risque lié au radon dans les lieux ouverts au public définit :

- les zones géographiques ainsi que les lieux concernés,
- la nouvelle procédure pour les modalités de gestion du risque radon (annexe 3).

→ **L'arrêté du 20 août 2004** porte agrément d'organismes habilités à procéder aux mesures d'activité volumique du radon dans les lieux ouverts au public (56).

b) la mesure du radon

C'est généralement **l'activité volumique du radon** qui est mesurée (1) ; cependant le gaz radon n'est jamais présent sans ses descendants. Dans un bâtiment, le mélange varie au fur et à mesure de la désintégration des radionucléides et de l'arrivée de radon « neuf ». **La mesure est donc une photographie du mélange à un instant donné.** Le rapport radon/descendant est essentiel et il est déterminé par **le facteur d'équilibre**. Lorsque la décroissance radioactive est la seule cause de variation du mélange, l'équilibre s'instaure entre le radon et ses descendants au bout de quelques heures et le facteur d'équilibre est égal à 1. Dans la pratique, en raison des phénomènes de dépôt et d'élimination par renouvellement d'air qui affectent moins le radon que ses descendants, l'équilibre entre les activités est toujours

rompu au détriment des descendants. **En conséquence le facteur d'équilibre est généralement pris égal à 0,4.**

La mesure de la concentration de radon s'effectue à l'aide d'un « dosimètre » ; elle est fondée à la fois sur le prélèvement d'un volume d'air représentatif de l'atmosphère étudiée, et sur la détection des rayonnements dont l'émission accompagne les désintégrations radioactives successives des isotopes du radon et de leurs descendants (1). Trois types de mesures sont à distinguer :

- **La mesure intégrée**, requise par les circulaires ministérielles, effectuée sur une période de l'ordre de deux mois pour donner un résultat représentatif de la valeur moyenne annuelle ;
- **La mesure ponctuelle**, effectuée sur un laps de temps très bref, de l'ordre de quelques secondes à une minute maximum, qui fournit une « photographie » de la situation à un moment donné ;
- **Les prélèvements en continu** qui permettent de suivre, comme sur un film, l'évolution de la concentration en fonction du temps (1).

Pour la réalisation de ces mesures, le recours à des méthodes normalisées (AFNOR) est rendu obligatoire. Le choix de l'implantation et le nombre de prélèvement dépendent de l'objectif de la mesure. Il est préférable d'effectuer ces mesures dans les pièces les plus proches des sols occupées afin qu'elles soient représentatives de l'exposition d'un individu.

c) Les normes

Les normes relatives à la mesure de l'activité volumique du radon et de ses descendants sont éditées par l'AFNOR (Association Française de Normalisation) depuis 1997 sur proposition du Bureau National des Equipements nucléaires (BNEN) et de la commission M60-3 chargée de la « Mesure de la radioactivité dans l'environnement ». A ce jour huit normes ont été élaborées et sont déclinées sous la terminologie « NF M60 » suivie d'un numéro. Elles exigent que le résultat de toute mesure d'une activité volumique de radon soit accompagné de l'indication du type d'appareil utilisé, de la durée de la mesure, du type de prélèvement, de la date et du lieu. Le résultat d'une mesure effectuée sans respecter les normes ne peut pas être interprété. Le contenu de ces normes en vigueur est donné en annexe 4.

d) Les programmes

→ **Depuis 1982**, de nombreuses mesures d'activité volumique du radon dans l'habitat sont recueillies par l'Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire (IPSN) dans le cadre de campagnes nationales afin d'estimer l'exposition moyenne des populations des départements mesurés.

→ **Entre 1982 et 1990**, 38 départements ont fait l'objet de mesures ; ces départements étaient choisis en fonction des caractéristiques géologiques des sols, favorables à priori à l'émission de radon. 2678 mesures ont été effectuées (57).

→ **En 1992** est relancée la **Campagne de mesure du radon dans l'habitat, menée par l'IPSN en collaboration avec les DDASS** (Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales) **et la DGS** afin de mesurer l'exposition domestique au radon dans les 58 départements non mesurés entre 1982 et 1990. L'objectif est de couvrir l'ensemble du territoire afin d'établir une cartographie du radon dans l'habitat et de constituer une base de données pour l'évaluation et la gestion du risque. La concentration de radon est mesurée à l'aide d'un dosimètre passif disposé pendant deux mois au minimum dans l'une des pièces les plus fréquentées.

→ **En 1996**, l'IPSN et la DGS lancent une nouvelle campagne de mesure dans 22 départements qui ont fait l'objet de mesures antérieurement à 1992. Ces 22 départements ont été choisis pour leurs zones à fort potentiel radon et pour leurs mesures en nombre insuffisant. Seize départements ont effectué la totalité des mesures, les six autres sont encore en cours. Au total 2 034 mesures ont été réalisées.

→ **Le 1^{er} janvier 2000** est édité le rapport de la campagne de mesure réalisée par l'IPSN. 12 641 mesures ont été effectuées dans 10 013 communes et couvrent tous les départements métropolitains. **La moyenne des activités volumiques du radon domestique en France s'élève à 90 Bq/m³** mais les disparités régionales sont importantes, certains départements ayant des moyennes supérieures à 150 Bq/m³ comme l'illustre la figure 11 (Massif Armoricaïn, Massif central, Massif Jurassien et la Corse). La France se situe à un niveau trois fois plus élevé que celui des Pays-Bas ou du Royaume - Uni mais plus faible que celui de la Finlande ou de la Suède.

En exploitant les données de cette campagne et en supposant que l'échantillon de mesures soit représentatif de la distribution au niveau de l'habitat individuel français, l'extrapolation conduit à l'estimation suivante (1) :

- Environ 75 000 habitations individuelles en France auraient une activité volumique dépassant 1 000 Bq/m³,
- environ 370 000 dépasseraient 400 Bq/m³,
- et environ 1 450 000 auraient une activité inférieure à 200 Bq/m³.

Pour ce qui est de l'habitat collectif, en extrapolant directement la distribution observée, il y aurait 200 000 logements collectifs au-dessus de 200 Bq/m³ et 40 000 au-dessus de 400 Bq/m³ (1).

En pondérant les moyennes arithmétiques obtenues par département par le nombre d'habitants, **la population française est en moyenne exposée à une activité volumique de 68 Bq/m³**. Ainsi les habitations dont l'activité volumique est supérieure à 1 000 Bq/m³ représentent 7 % de l'exposition collective, celles où elle est supérieure à 400 Bq/m³ en représentent 20 % et celles où elle dépasse 200 Bq/m³ correspondent à 37 % de cette exposition collective. **Au total, la réduction des concentrations de radon les plus élevées, justifiée au regard du risque individuel des occupants des maisons concernés ne permettrait pas de réduire sensiblement l'exposition collective.**

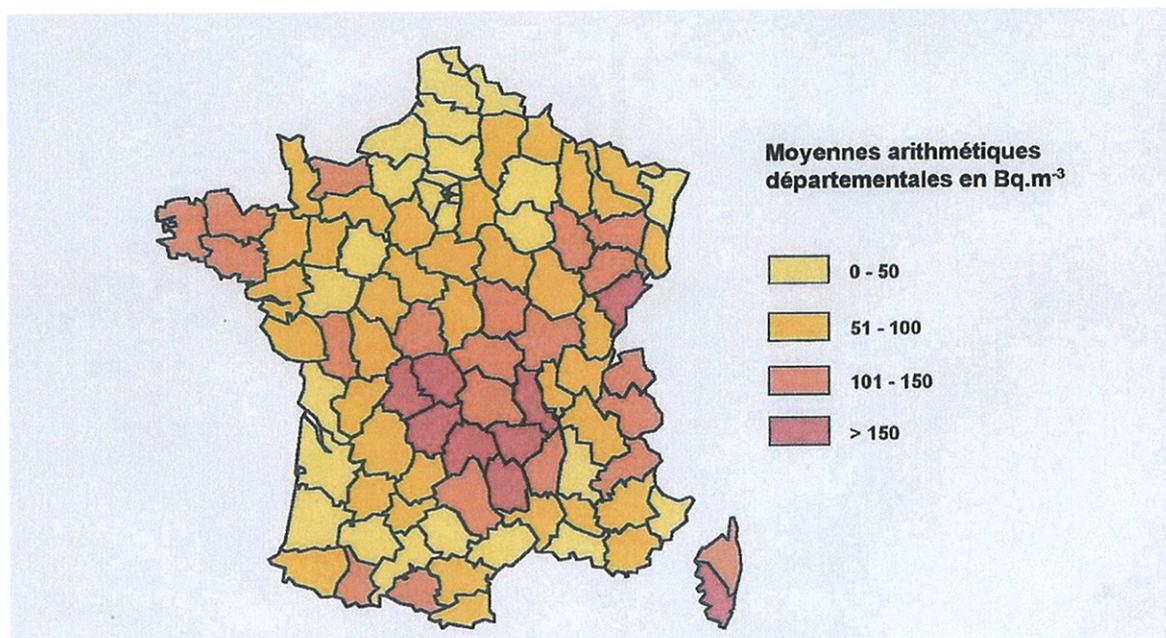


figure 11 : Moyennes départementales des activités volumiques du radon dans l'habitat français (d'après M.C. Robé. Etude et traitement des situations impliquant du radon)

→ en 2004 est publié le rapport de la Commission d'Orientation du Plan National Santé Environnement (58) :

- « Les connaissances sur la distribution des expositions au radon dans l'habitat son encore incomplètes. Si elles étaient affinées, elles pourraient permettre de définir des zones prioritaires, non plus au niveau du département, mais au niveau du canton »,
- « Les effets de l'exposition durant l'enfance sont mal documentés »,
- « Les impacts sur la santé résultant d'interactions entre le radon et d'autres polluants de l'air intérieur sont à étudier »,
- « La perception des risques, les attitudes et les comportements adoptés par les différents acteurs à l'égard du radon et de sa gestion, qui ont commencé à être étudiés par l'IRSN sont nécessaires pour orienter des campagnes d'information ».

→ Concernant les établissements recevant du public, une campagne de mesure est lancée en 1999, jusqu'en 2003, sous l'autorité des préfets et coordonnée par la DGS. Les mesures systématiques de radon sont effectuées dans les établissements de 31 départements classés comme prioritaires, dont la moyenne départementale était supérieure ou égale à 100 Bq/m³ (déterminée sur la base des résultats de la campagne de mesure du radon menée par l'IPSN et les DDASS en 1992). Les résultats de ces mesures permettent de classer les établissements par rapport au niveau d'action fixés par la circulaire du 27 janvier 1999. En 2003, 8 % sont situés entre 400 Bq/m³ et 100 Bq/m³, 4 % dépassent 1000 Bq/m³ (55).

B) Inter-comparaison dans différents pays

Tous les pays ayant défini une politique nationale pour la gestion du risque lié au radon se sont dotés de niveaux de référence, appelés « niveaux d'action » en France (55). Ces niveaux ont des valeurs différentes selon les pays et perçoivent des conceptions variées allant d'une simple incitation à une obligation.

Comme le montre le tableau 26, les valeurs diffèrent selon que l'on considère l'habitat existant, les établissements publics ou les lieux de travail. De plus, un niveau de référence peut correspondre à une simple incitation (Etats-Unis) ou à une obligation (Suisse). Certains

pays ont choisi un système à double niveau (comme la Suède, l'Allemagne, les Etats-Unis) : la valeur la plus élevée est celle au-dessus de laquelle il est conseillé d'agir, la valeur la plus basse est celle qu'il faut essayer d'atteindre lorsque sont engagées des actions pour diminuer la concentration de radon.

Ces différents niveaux de référence montrent que leur établissement répond à deux contraintes, d'une part ne pas fixer un niveau trop bas pour éviter d'avoir un nombre de cas trop important à régir (entraînant des coûts très élevés pour la société) et d'autre part ne pas établir un niveau trop haut pouvant entraîner un risque individuel élevé.

C'est ainsi que la Commission Internationale de Radioprotection, dans son rapport n°65 (CIPR 65), préconise de fixer une valeur permettant d'avoir un nombre significatif mais non ingérable de bâtiments à prendre en compte (59).

Organisations internationales (date de publication des recommandations)			Niveaux de référence (niveaux obligatoires en rouge)		
			Habitat existant	Ecoles	Lieux de travail
OMS (1987)			200 à 600	Pas de valeur définie	1000
CEE (1990)			400	Pas de valeur définie	Pas de valeur définie
CIPR (1993)			200 à 600	200 à 600	500 à 1500
Pays (date de fixation des niveaux)	Concentration moyenne de radon dans l'habitat (Bq/m ³)	Dominante de la politique publique			
Etats-Unis (1988)	50	Incitation	150 75	150 (qq. Etats)	Pas de valeur
Allemagne	50	Incitation	1000 250	Pas de valeur	Pas de valeur
Angleterre (1990)	20	Incitation	200	400	1000 400
Finlande (1992)	123	Incitation	400	400	400
Suède (1993)	100	Obligation	400 200	400	400
Suisse (1994)	70	Obligation	1000 400	400	3000
France (1999-2003)	90	Obligation	Pas de valeur	1000 400	400

tableau 26 : Différents niveaux de référence

(d'après l'IPSN « Politiques publiques de gestion du risque radon : analyse de cas internationaux, décembre 1996)

2) Les techniques de réduction du radon dans les habitations

La concentration de radon dans un bâtiment peut être diminuée par la mise en place de solutions techniques adaptées. Le choix de ces techniques dépendra des caractéristiques du bâtiment mais aussi de son coût.

L'aération dans les bâtiments est souvent trop faible pour chasser le radon. Il est alors nécessaire de recourir à des actions visant soit à réduire la pénétration du radon dans le bâtiment, soit à augmenter son évacuation lorsqu'il a réussi à franchir l'interface sol-bâtiment (1).

En pratique il existe deux groupes de techniques de réduction du radon :

- les techniques passives (sans ventilateur) :
 - étanchéification de l'interface sol-bâtiment (mise en place de membrane sur le sol, obturation des fissures),
 - aération du sous-sol ou du vide sanitaire ;
- les techniques actives (avec ventilateur) :
 - mise en dépression du sol ou du vide sanitaire par rapport à la cellule habitée,
 - mise en surpression de la cellule habitée par rapport au sol.

A) Les techniques de réduction passive

a) L'étanchéification

Les actions correctives consistent à **supprimer des voies de transfert** et à procéder à une étanchéification du bâtiment ; mais un colmatage impeccable des voies d'entrée est irréalisable.

Les matériaux les plus utilisés sont les pâtes en polyuréthanes, les membranes de poly chlorure de vinyle (PVC) ou de polyéthylène, les peintures époxy ou « waterproof ».

Dans le cas des sols en terre battue, la solution la plus efficace consiste à déposer une couverture qui peut être constituer d'une membrane, d'une couche de gravillons puis d'une dalle en béton (figure 12).

Cette technique d'étanchéification peut se révéler insuffisante **mais elle est un préalable indispensable** pour que les autres techniques éventuellement mises en place soient efficaces (1).

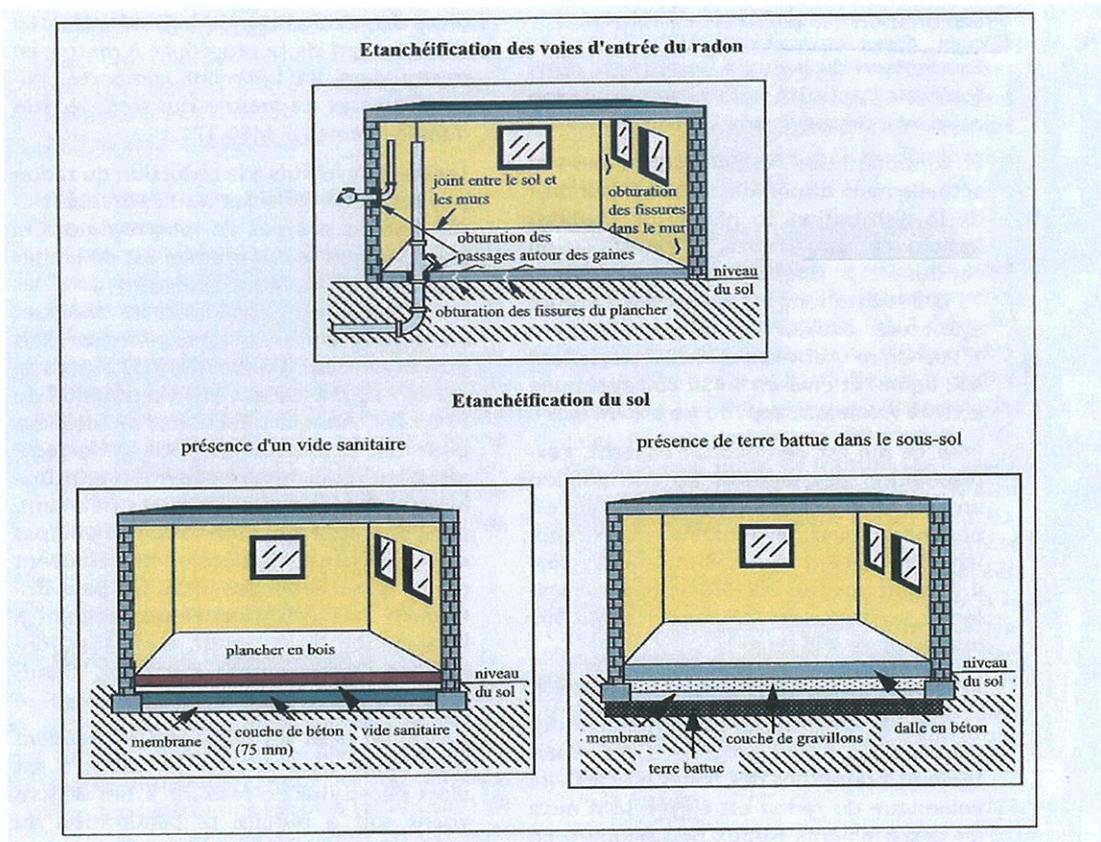


Figure 12 : Techniques passives de réduction du radon

(d'après « Etude et traitement des situations impliquant du radon ». M.C Robé. Contrôle 2003)

b) Aération naturelle

L'aération, remplacement de l'air intérieur par de l'air venant de l'extérieur, est caractérisée **par un taux de renouvellement d'air** (correspond à la fraction du volume total de la pièce renouvelée en une heure). La réglementation en vigueur recommande un taux de 1 renouvellement d'air par heure ; dans la plupart des habitations ce taux varie entre 0,3 et 1,5 h⁻¹. Ce taux de renouvellement d'air joue un rôle important sur les niveaux de radon dans l'atmosphère intérieure.

L'aération naturelle peut être assurée par des conduits spécifiques, par **l'ouverture des fenêtres** ou par la **suppression du calfeutrement autour des fenêtres**.

Cette méthode de réduction a l'avantage de permettre une mise en œuvre rapide et d'un coût d'installation minime ; mais elle induit un coût de fonctionnement lié au besoin d'accroître le chauffage et elle peut occasionner une diminution du confort de vie de l'occupant (1).

B) Les techniques actives

Ces méthodes adoptées pour réduire les niveaux de radon intérieurs reposent sur deux principes (figure 13) :

- **la dilution du radon** : elle se produit en augmentant le taux de renouvellement d'air dans le bâtiment par des moyens mécaniques ;
- **l'inversion du rapport de pression entre l'intérieur et l'extérieur** : l'intérieur du bâtiment est naturellement en dépression par rapport au sol. Par conséquent, la technique de réduction du radon doit inverser le phénomène naturel pour que la pression à l'intérieur du bâtiment soit supérieure à celle dans le sol.

Ces deux principes sont en général combinés pour obtenir la réduction de radon (1).

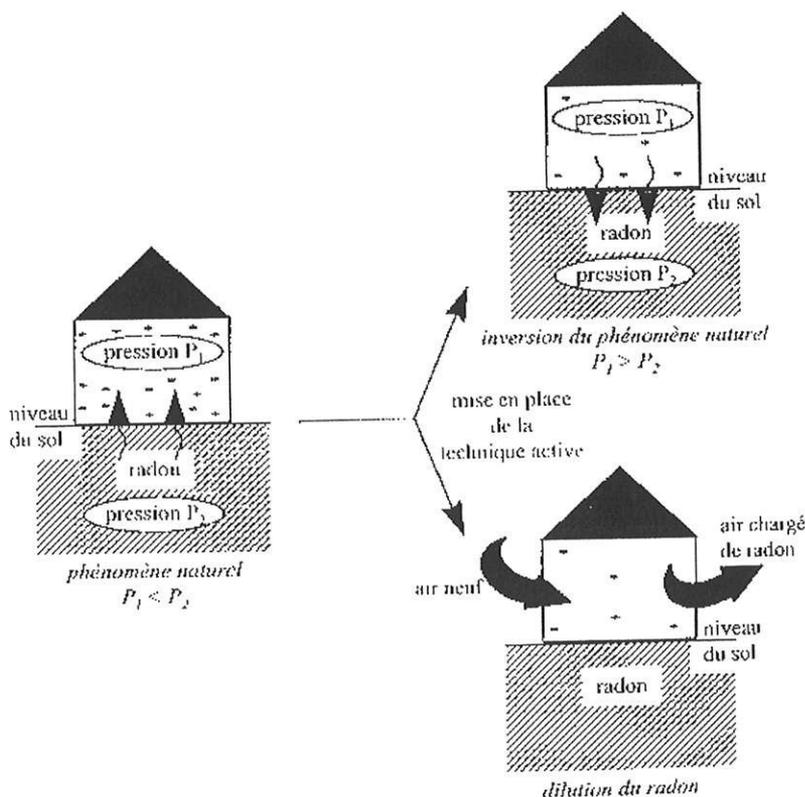


Figure 13 : Effet de la mise en place de la technique active
(d'après Métivier H., Robé M.C. Le radon de l'environnement à l'homme. 1998)

a) Ventilation créant une mise en surpression de la cellule habitée

La ventilation est assurée par un ventilateur soufflant de l'air frais à l'intérieur de la pièce. L'air intérieur est ensuite évacué par une fenêtre ou une ouverture sur un mur adjacent ou opposé (figure 14). Cette ventilation forcée permet d'augmenter le taux de renouvellement d'air de 0,5 à 1,5 h⁻¹ mais les pertes énergétiques sont inévitables.

Un ventilateur avec échangeur de chaleur permet de diminuer ces pertes énergétiques mais l'investissement nécessaire pour l'installation s'avère plus élevé que précédemment. Ce type de ventilation est plus adapté aux bâtiments publics qu'aux habitations (1).

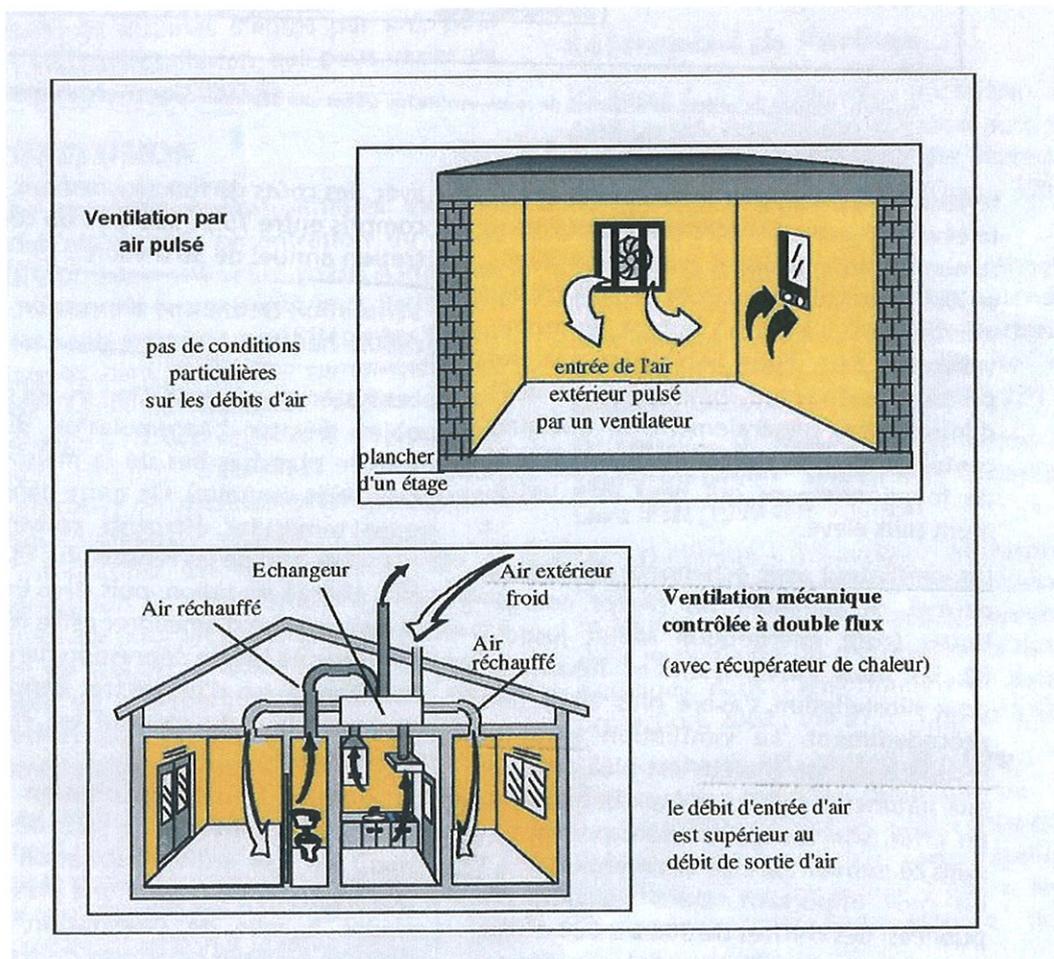


Figure 14 : ventilation créant une surpression de la cellule habitée par rapport au sol. (d'après « Etude et traitement des situations impliquant du radon ». M.C Robé. Contrôle 2003)

b) Ventilation créant une dépression sous la cellule habitée

Les systèmes de ventilation du sol ont pour objet d'éviter l'accumulation de radon sous le plancher de la maison. On traite dans un premier temps les éléments constituant le plancher afin de les rendre plus étanches à l'air chargé en radon, puis dans un second temps on crée une légère dépression dans le sous-sol (figure 15).

Le système de dépressurisation du sol a pour objet d'inverser le sens de l'écoulement de l'air entre l'habitation et le sol. Le sol étant à une pression inférieure à celle du bâtiment, la force motrice qui était à l'origine du transfert de radon entre le sol et l'habitat est ainsi éliminée. Ce système est l'un des plus efficace et son coût de fonctionnement et d'entretien est faible (1).

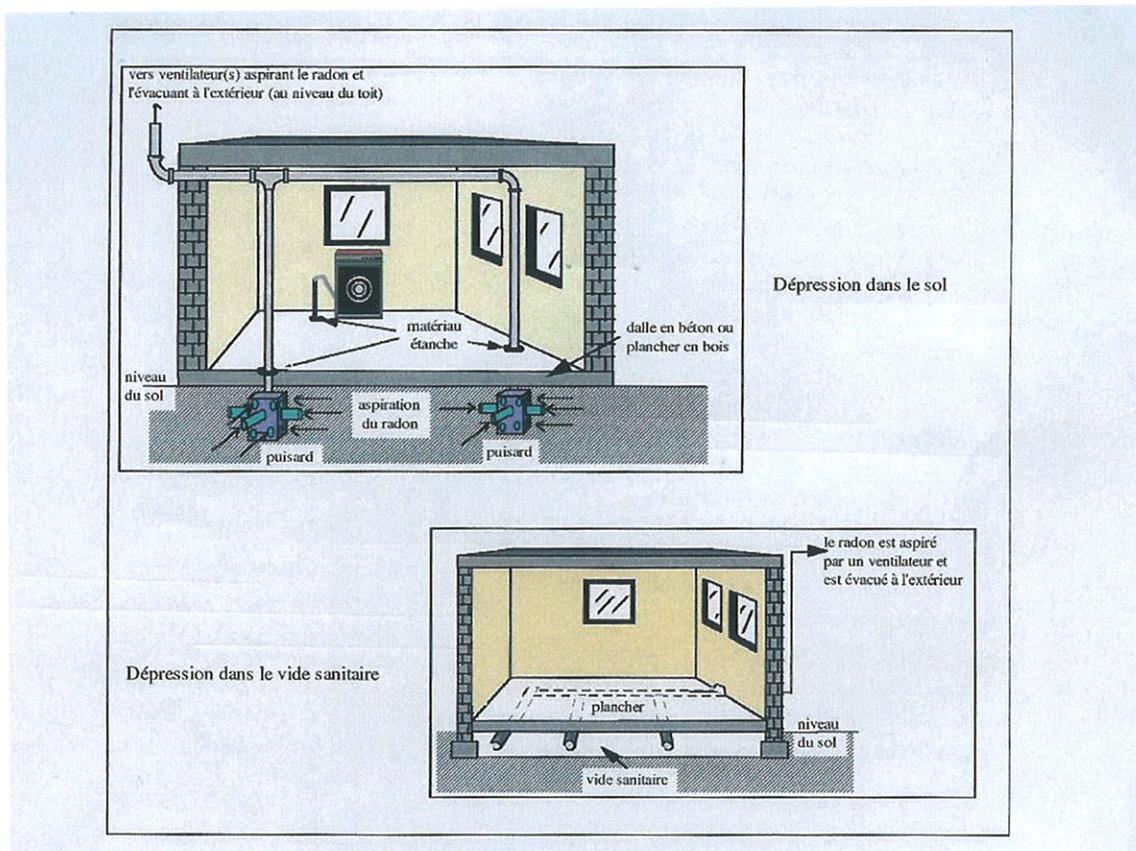


Figure 15 : Ventilation créant une dépression sous la cellule habitée.
(d'après « Etude et traitement des situations impliquant du radon ». M.C Robé. Contrôle 2003)

La combinaison d'une technique passive avec une technique active réduit le coût de fonctionnement de l'installation : la technique passive réduit le radon dans le bâtiment et

donc diminue aussi le débit de ventilation nécessaire, débit dont dépend le coût de fonctionnement de l'installation (5).

La mise en place d'une technique de réduction doit être complétée par une mesure d'activité volumique de radon en vue de vérifier son efficacité. De même, il est nécessaire de contrôler régulièrement sa tenue dans le temps.

L'intégration de ces solutions dès la conception du bâtiment offre une bonne efficacité pour un coût marginal. L'objectif est de réduire le radon mais il est impossible de le réduire totalement.

Des mesures relativement aisées et peu onéreuses permettent aujourd'hui une meilleure connaissance de l'exposition domestique au radon. Une action rapide au niveau de la source d'émanation du radon permettrait de diminuer la quantité de descendants du radon inhalés et donc de diminuer le risque en rapport avec cette exposition.

VII – CONCLUSION

A partir des résultats de l'expérimentation animale conduite dans le Laboratoire de Pathologie Pulmonaire Expérimentale et des études épidémiologiques, nous avons tenté de faire une synthèse des connaissances à propos du retentissement de l'inhalation de radon sur la santé et l'environnement.

L'expérimentation animale a permis de conclure :

- que le radon et ses produits de filiation sont bien, par leur seule action, inducteurs de cancer pulmonaire,
- que les effets délétères de l'inhalation de fumée de cigarettes et de l'inhalation de radon se potentialisent lorsqu'elles sont associées.

Elle a fourni également un modèle animal de cancer du poumon qui permet l'étude des mécanismes de la cancérogenèse et de tester l'efficacité de molécules à visée anticancéreuse.

Les études épidémiologiques, qu'il s'agisse de suivi de cohortes ou d'études cas-témoins, ont permis de démontrer :

- une relation significative et linéaire entre l'augmentation du risque de cancer pulmonaire chez les mineurs et l'exposition au radon,
- que l'exposition domestique au radon accroît le risque de cancer bronchique dans une proportion comparable à celle du tabagisme passif,
- que des mesures préventives relativement simples et peu onéreuses telles que la dosimétrie du rayonnement α , la suppression ou la réduction d'une source d'émanation de radon et l'installation de systèmes de ventilation, doivent être mises en œuvre.

Ces résultats permettent d'ouvrir de nouvelles perspectives de recherche sur le tabagisme et la co-exposition domestique au radon, sur l'influence des faibles débits de dose et de mieux apprécier le risque de l'association de faibles quantités de tabac, qu'il s'agisse d'un tabagisme actif très léger ou d'un tabagisme passif, à de faibles doses de radon et à des polluants extérieurs.

VIII - BIBLIOGRAPHIE

1. Robé M-C.

Etude et traitement des situations impliquant du radon. Revue de l'autorité de sûreté nucléaire n°153. Juin 2003.

http://www.asn.gouv.fr/publications/dossiers/c153/controle_153.asp

2. Melloni B., Vergnenègre A., Lagrange P., Bonnaud F.

Radon et exposition domestique au radon. Rev. Mal. Respir., 2000; 17 : 1061-71.

3. Masse R.

Le radon, aspects historiques et perception du risque. Dossier : le radon : évaluation et gestion du risque. Revue de l'autorité de sûreté nucléaire n°153. Juin 2003.

4. Ménard O., Scheid P., Anthoine D. et al.

Radon et cancer bronchique primitif. Rev. Mal. Respir., 1994;11 :531-45.

5. Métivier H., Robé M.C.

Le radon de l'environnement à l'homme. Collection EDP science, Institut de protection et de sûreté nucléaire, 1998.

6. COGEMA.

Radon. Trente ans de recherches sur ses effets biologiques à doses élevées.

7. Bonnaud F.

Tumeurs expérimentales. Modifications anatomopathologiques pulmonaires et lymphoïdes engendrées chez le rat par des inhalations de radon 222 et ses produits de filiation. Thèse de doctorat en Médecine. Limoges, 1976, n°26 ; 60 p.

8. Bonnaud F., Melloni B.

Actualités 2003. Laboratoire de Pathologie Pulmonaire Expérimentale.

9. Akla B.

Cinétique d'induction des cytochromes P450 1A1 au cours de la cancérogenèse pulmonaire radon-induite chez le rat. Diplôme d'étude approfondie. 1999.

10. Akla B., Melloni B., Bonnaud F. et al.

Cinétique de l'induction du cytochrome P450 1A1 dans les poumons de rats exposés au radon. Communication orale à la Société de Pneumologie de Langue française, Nice, 26-29 janvier 2000. Rev. Mal. Resp., 2000; 17 : 1S64.

11. Clavel M.

Induction du cytochrome P450 1A1 dans les poumons de rats exposés au radon. Thèse de doctorat en médecine. Limoges, 1996.

12. Lepetit H.

Activité télomérasique dans des pneumocytes de type II isolés à partir de poumons de rats exposés au radon. Mémoire de stage. Maîtrise de biochimie. 1998.

13. Melloni B., Lepetit H., Bonnaud F. et al.

Alveolar epithelial cells: radio-sensitivity and dose-response following radon inhalation in rats. Am. J. Resp. Crit. Care., 1999; 155 : A740.

14. Lagrange P., Melloni B., Bonnaud F.

Prolifération des pneumocytes alvéolaires de type II isolés à partir de poumon de rats exposés au radon. Rev. Mal. Resp., 1999;16 : 1S122.

15. David S.

Expression du gène *c-erb-2* dans le poumon de rat exposé *in vivo* au radon. Mémoire de stage. Maîtrise de biochimie. 2000.

16. Monchaux G., Morlier J-P., Morin M. et al.

Carcinogenic and co-carcinogenic effects of radon and radon daughters in rats. Environ Health Perspect, 1994; 102 : 64-73.

17. Morlier J-P., Morin M., Monchaud G. et al.

Lung cancer incidence after exposure of rats to low dose of radon: influence of dose rate. Radiat. Prot. Dosimetry, 1994; 56 ; 93-97.

18. Masse R., Morlier J.P., Morin M. et al.
Animals exposed to radon. *Radiat. Prot. Dosim.*, 1992; 45 : 603-609.
19. Morlier J.P., Petitot F., Chevillard S. et al.
Early effects in rat lungs after radon exposure. *Radiation Research*, 1999 ;152 : S159-S71.
20. Baysson H., Billon S., Catelinois O et al.
Radon et cancer du poumon. *Environnement, Risques et Santé*, 2004; 3(6) : 368-74.
21. Tirmarche M.
Exposition au radon et risque de cancer. *Radioprotection*, 1994; 29(3) : 101-114.
22. Tirmarche M., Raphalen A., Allin F. et al.
Mortality of a cohort of French uranium miners exposed to relatively low radon concentrations. *British Journal of Cancer*, 1993; 67 : 1090-7.
23. Lubin J.H., Boyce J.D., Edling C. et al.
Lung cancer in radon-exposed miners and estimations of risk from indoor exposure. *J. Natl. Cancer Institute*, 1995; 87 : 817-27.
24. Rogel A., Laurier D., Tirmarche M. et al.
Lung cancer risk in the French cohort of uranium miners. *J. Radiol. Prot.*, 2002; 22 : A101-6.
25. Laurier D., Tirmarche M., Mitton N. et al.
An update of cancer mortality among the French cohort of uranium miners: extended follow-up and new source of data for causes of death. *Eur. J. Epidemiol.*, 2004; 19(2) : 139-46.
26. Tomasek L., Tirmarche M., Laurier D.
Risk of lung cancer death among the Czech and French Uranium Miners: effect of low radon exposure . 13th International Conference of the International Society for Environmental Epidemiology, Garmisch-Partenkirchen (Germany), Sept 2001.

27. Tomasek L., Tirmarche M., Laurier D.

Epidemiology of Czech and French uranium miners. Lung cancer risk linked to low radon exposure. IRPA (International Radiation Protection Association) Regional Congress on Radiation Protection in Central Europe. Dubrovnik (Croatia), 20-25 may 2001.

28. Baysson H., Tirmarche M., Tymen G. et al.

Exposition domestique au radon et risque de cancer du poumon: les résultats d'une étude épidémiologique menée en France. Rev. Mal. Respir., 2005; 22 : 587-94.

29. Xiang-Zhen X., Lubin J.H., Jun-Yae L. et al.

A cohort study in Southern China of tin miners exposed to radon and radon decay products. Health Physics, 1993; 64 : 120-31.

30. Lubin J.H., Tomasek L., Edling C. et al.

Estimating lung cancer mortality from residential radon using data for low exposures of miners. Radiat. Res., 1997; 147(2) : 126-134.

31. Monchaux G., Morlier J.P.

Influence of exposure rate on radon-induced lung cancer in rats. J. Radiol. Prot., 2002; 22 : 81-7.

32. Tirmarche M..

Evaluation du risque de cancer lié à l'inhalation de radon. Revue de l'autorité de sûreté nucléaire. Juin 2003.

http://www.asn.gouv.fr/publications/dossiers/c153/controle_153.asp

33. Cohen B.L.

Test of the linear-no threshold of radiation carcinogenesis for inhaled radon decay products. Health Physics, 1995; 68 : 157-74.

34. Baysson H., Tirmarche M.

Exposition domestique au radon et risque de cancer du poumon: bilan des études cas-témoins. Rev. Epi. Santé Pub., 2004; 52 :161-171.

35. Kreienbrock L., Kreuzer M., Gerken M. et al.
Case-control study on lung cancer and residential radon in western Germany. *Am. J. Epidemiol.*, 2001; 153 : 42-52.
36. Alavanja M., Lubin J.H., Mahaffrey J.A. et al.
Residential radon exposure and risk of lung cancer in Missouri. *Am. J. Public Health*, 1999; 89 : 1042-8.
37. Lubin J.H., Boice Jr J.D.
Lung cancer risk from residential radon: meta-analysis of eight epidemiologic studies. *J. Natl. Cancer Instit.*, 1997; 89 : 49-57.
38. Pershagen G., Akerblom G., Axelson O. et al.
Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. *N. Engl. J. Med.*, 1994; 330 : 159-64.
39. Darby S., Whitley E., Silcocks P. et al.
Risk of lung cancer associated with residential radon exposure in south-west England: a case control study. *Br. J. Cancer*, 1998; 78 : 394-408.
40. Darby S., Hill D., Doll R.
Radon: a likely carcinogen at all exposures. *Annals of Oncology*, 2001; 12 : 1341-51.
41. Darby S., Hill D., Auvinen A. et al.
Radon in homes and risk of lung cancer. *B. M. J.*, 2005; 330 : 223-7.
42. Baysson H., Tirmarche M., Tymen G. et al.
Indoor radon and lung cancer in France. *Epidemiology*, 2004; 15 : 709-16.
43. Baysson H., Tirmarche M., Tymen G. et al.
Exposition domestique au radon et risque de cancer du poumon. Les résultats d'une étude épidémiologique menée en France. *Rev. Mal. Respir.*, 2005; 22 : 587-94.
44. Bonnaud F., Melloni B.
Le radon: un agent carcinogène. *Rev. Mal. Respir.*, 2005; 22 : 571-5.

45. Lubin J.H., Wang Z.Y., Boice J.D. et al.
Risk of lung cancer and residential radon in China : pooled results of two studies. *Int. J. Cancer*, 2004; 109 : 132-7.
46. Krewski D., Lubin J.H., Zielinski J.M. et al.
A combined analysis of North American case-control studies of residential exposure to radon gaz and lung cancer. *Epidemiology*, 2005; 16 : 137-45.
47. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR VI).
Health effects of exposure to radon, February 19, 1998. [Http://www.epa.gov/iaq/radon](http://www.epa.gov/iaq/radon)
Washington, DC : National Academy Press, in press.
48. Pirard Ph., Hubert Ph.
Le radon en Bretagne: évaluation de l'exposition et du risque associé. IPSN. Note technique DPHD/SEGR/00-79 – indice 1. Mai 2001.
49. Mossmann K.L.
Guest Editorial: is indoor radon a public health hazard? The Beir VI report. *Radiat. Protect. Dos.*, 1998; 80(4) : 357-60.
50. Darby S.
Radon and lung cancers other than lung cancer in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1995; 87 : 378-384.
51. Laurier D., Valenty M., Tirmarche M.
Radon exposure and the risk of leukaemia: a review of epidemiological studies. *Health Physics*, 2001; 81(3) : 425-6.
52. De Brouwer C., Lagasse R.
Le principe de précaution appliqué au risque de cancer du poumon causé par le radon domestique. *Revue Epidemiol. Santé Pub.*, 2002 ; 50 : 147-57.

53. LIMAIR. La surveillance de l'air en Limousin.
Le risque radon et ses remédiations. www.limair.asso.fr
54. Pavia M., Bianco A., Pileggi C et al.
Meta-analysis of residential exposure to radon gas and lung cancer. Bulletin of The World Health Organisation, 2003; 81 : 732-38.
55. Godet J. L., Rougy C.
La stratégie de gestion des risques liés au radon en France. Dossier : le radon : évaluation et gestion du risque. Revue de l'autorité de sûreté nucléaire n°153. Juin 2003.
56. Réglementation. <http://www.radon-france.com/Reglementation.html>
57. « dossier : le Radon » <http://www.irsn.fr>
58. AFSSE (Agence Française de Sécurité Sanitaire Environnementale).
Rapport de la Commission d'Orientation du Plan Santé Environnement, 12 février 2004.
<http://www.premier-ministre.gouv.fr/ressources>
59. International Commission on Radiological Protection (ICRP).
Protection against radon 222 at home and at work, ICRP Publication 65, Elsevier Science Ltd, Oxford, 1993.
60. Sugier A., Hubert P.
Dans le domaine des radiations ionisantes, les données dosimétriques existantes sont elles suffisantes ? Rev. Epi. Santé Pub., 2002; 50 : 13-26.
61. Moolgavkar S.H., Luebeck E.G., Krewski D. et al.
Radon, cigarette smoke, and lung cancer: a reanalysis of the Colorado Plateau uranium miner's data. Epidemiol., 1993; 4 : 204-17.
62. Mendez D., Warner K.E., Courant P.N.
Effects of radon mitigation vs smoking cessation in reducing radon-related risk of lung cancer. Am. J. Public Health, 1998; 88 : 811-2.

63. Samet J.M.
Epidemiologic studies of ionising radiation and cancer: post success and future challenges.
Environ Health Perspect, 1997; 105(4) : 833-89.
64. Lagarde F., Falk R., Almren K. et al.
Glass-based radon-exposure assessment and lung cancer risk. Expo. Anal. Environ.
Epidemiol., 2002; 12 : 344-54.
65. Auvinen A., Makelainen I., Hakama M. et al.
Indoor radon exposure and risk of lung cancer: a nested case-control study in Finland. Journal
of the National Cancer Institute, 1996; 88: 966-72.
66. Samet J., Stolwijk J., Rose S.L.
Summary: International workshop on residential radon-epidemiology. Health Phys., 1991; 60
: 223-7.
67. Hollstein M. Bartsch H., Wesch H. et al.
p53 gene mutation analysis in tumors of patients exposed to alpha-particles. Carcinogenesis,
1997; 18 : 511-16.
68. Yngveson A. Williams C., Hjerpe A. et al.
p53 mutations in lung cancer associated with residential radon exposure. Cancer Epidemiol.
Biomark Prev., 1999; 18 : 511-16.
69. Ford E., Kelly A. Teutsch S.M. et al.
Radon and lung cancer: A cost-effectiveness analysis. Am. J. Public Health, 1999; 89 : 351-
70. Tirmarche M.
Radon et risque de cancer : Etudes épidémiologiques après exposition professionnelle ou
domestique. Rev. Epi. Santé Pub., 1995; 43 : 451-60.
71. Baysson H., Billon S., Laurier D. et al.
Seasonal correction factors for estimating radon exposure in dwellings in France. Radiat. Prot.
Dosimetry, 2003; 104: 254-52.

72. Lubin J.H.

Studies of radon and lung cancer risk in North America and China. Radiat. Protect. Dos.,
2003; 4 : 315-9.

73. Tubiana M., Dautray R.

La radioactivité et ses applications. Que sais-je. Presse universitaire de France, 1996.

74. Paucard A.

La mine et les mineurs de l'Uranium français – III – Le temps des grandes aventures (1959 –
1973). Ed Parquet, 1996.

IX - ANNEXES

Annexe 1

Classification histologique des tumeurs pulmonaires, adaptée pour le rat

Classification au niveau cellulaire

Les lésions étaient classées en trois catégories : les cancers, les tumeurs bénignes et les lésions pré-tumorales.

Cancers

Chez le rat, des tumeurs mésoenchymateuses et épithéliales ont été observées. Pour les tumeurs épithéliales, une classification très proche de celle préconisée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) était utilisée :

- Cancers dont l'origine est l'épithélium bronchique :
 - carcinomes épidermoïde (type I de l'OMS),
 - carcinomes bronchogéniques (type II),
 - carcinomes anaplasiques à grandes cellules (type IV),
 - carcinomes mixtes épidermoïde et bronchogéniques (type V).

- Cancers dont l'origine est bronchiolaire :
 - carcinomes bronchioloalvéolaires (type III),
 - carcinomes alvéolaires (non classés par l'OMS).

Tumeurs bénignes

- dont l'origine est l'épithélium bronchique :
 - papillomes épidermoïde,
 - adénomes à cellules bronchiques.

- dont l'origine est bronchiolaire :
 - adénomes bronchioloalvéolaires.

- dont l'origine est alvéolaire :
 - adénomes alvéolaires.

Lésions pré-tumorales

- dont l'origine est l'épithélium bronchique :
 - métaplasie malpighienne,
 - adénomatose bronchogénique.

- dont l'origine est bronchiolaire :
 - adénomatose bronchioloalvéolaire.

(d'après le Livre « Radon. Trente ans de recherches sur ses effets biologiques à doses élevées ». COGEMA)

Annexe 2

CLASSIFICATION DES TUMEURS TNMP DES TUMEURS PULMONAIRES

Classification adaptée pour le rat, basée sur les tissus et l'organisme, dérivée de la classification TNM humaine

TAILLE

T décrit la taille en quatre classes :

T1 tumeur dont le diamètre est inférieur à 2 mm.

T2 tumeur dont le diamètre est compris entre 2 et 5 mm.

T3 tumeur dont le diamètre est compris entre 5 et 10 mm (tumeur occupant tout un lobe pulmonaire) .

T4 tumeur dont le diamètre est supérieur à 10 mm (tumeur infiltrant un des deux poumons gauche ou droit).

N (NODES)

N décrit l'invasion lymphatique :

N = 0 pas d'invasion.

N = 1 invasion.

METASTASES

M décrit les métastases (de la tumeur primitive du poumon) :

M = 1 métastase(s) en dehors de la cavité thoracique.

M = 2 métastase(s) intrapulmonaire(s) d'une même tumeur

M= 3 association de M1 et M2

PLEVRE

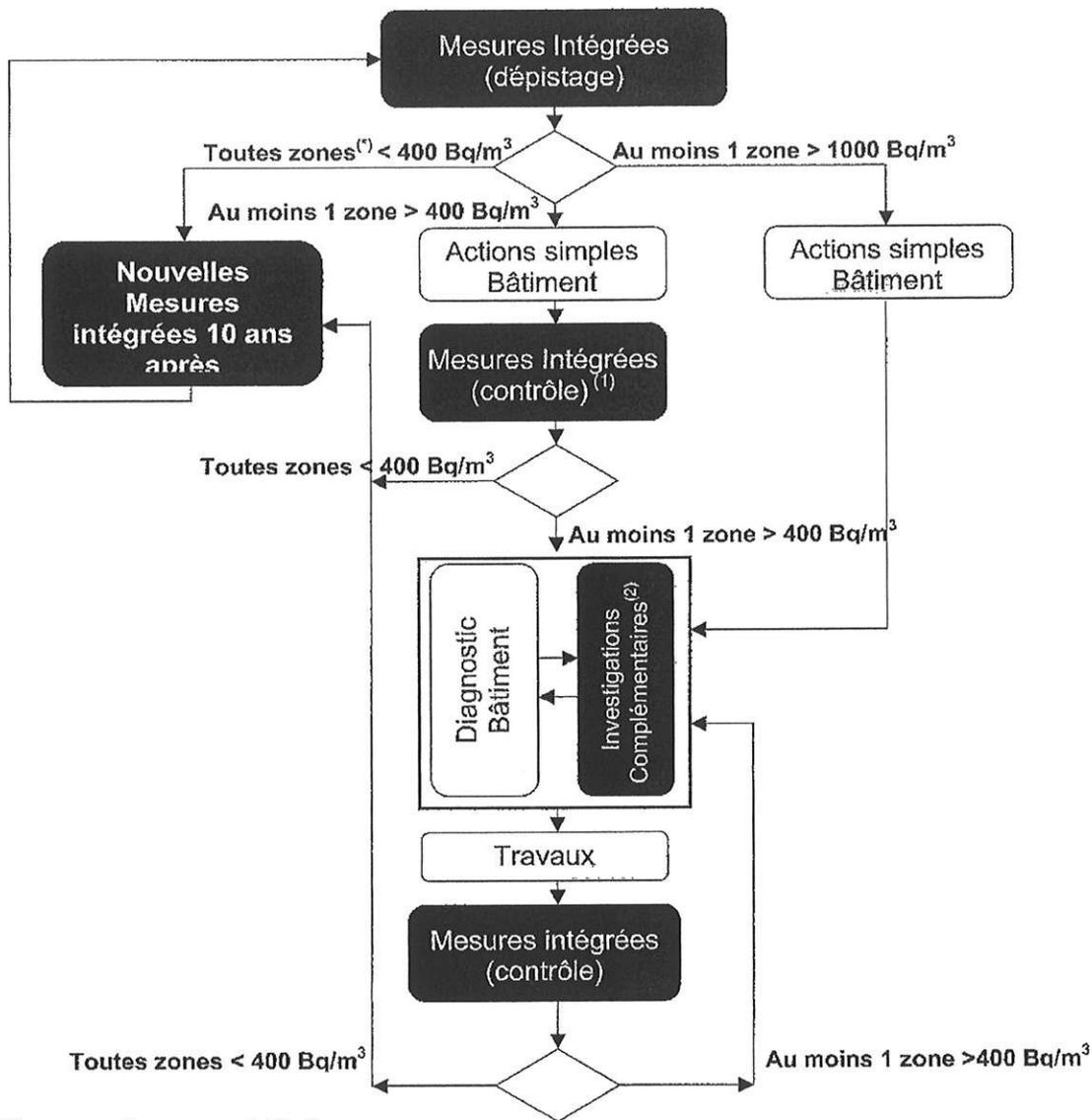
P décrit l'invasion pleurale

P = 0 pas d'invasion

P = 1 invasion

(d'après le Livre « Radon. Trente ans de recherches sur ses effets biologiques à doses élevées ». COGEMA)

Annexe 3 : schéma méthodologique de la gestion du risque lié au radon dans le bâtiment



(1) ces nouvelles mesures intégrées peuvent être précédées de mesures à plus court terme permettant d'avoir une idée plus rapide de l'efficacité des actions simples engagées.

(2) à réaliser pour des bâtiments où les voies d'entrées du radon ne sont pas identifiables par une simple inspection visuelle.

(*) zone = zone homogène, voir norme AFNOR NF

■ Mesures de radon

□ Actions sur le bâtiment

Actions simples sur le bâtiment

La nouvelle procédure pour la gestion du risque lié au radon propose des actions de remédiation itératives, progressives, et proportionnées à l'ampleur des dépassements des niveaux d'actions. La mise en œuvre d'actions simples est destinée à essayer de réduire significativement le niveau de radon sans avoir recours à des travaux beaucoup plus importants. Pour des niveaux de radon situés entre 400 Bq/m³ et 1000 Bq/m³, ces actions peuvent être suffisantes pour ramener le niveau de radon en dessous de 400 Bq/m³. Elles peuvent consister à réaliser des étanchements pour limiter les entrées de radon dans le bâtiment (portes, entrée de canalisation...), à aérer par ouverture des fenêtres, à vérifier l'état de la ventilation et rectifier des dysfonctionnements éventuels (obturation d'entrée ou de sortie d'air, encrassement, défaillance de ventilateurs...) ou à améliorer ou rétablir l'aération naturelle du soubassement.

Investigations complémentaires

Elles sont destinées à déterminer plus précisément la source, les voies d'entrée et de transfert du radon dans le bâtiment afin d'apporter des éléments pour la définition des travaux de remédiation. Ces mesures de radon supplémentaires ne sont pas nécessaires pour les bâtiments où il est possible d'avoir une idée suffisante de la source, des voies d'entrée et de transfert du radon pour guider les travaux, par une simple inspection visuelle. Elles ne seront réalisées que pour des bâtiments où cette détermination est plus complexe.

Diagnostic bâtiment

Le diagnostic d'un bâtiment correspond à une inspection méthodique du bâtiment et de son environnement immédiat de façon à pouvoir, d'une part, définir les causes de la présence de radon dans le bâtiment et, d'autre part, donner les éléments nécessaires à l'élaboration de solutions de remédiation. Le choix de ces solutions doit tenir compte de leur impact global sur le bâtiment.

Travaux

Les travaux doivent être définis sur la base du diagnostic du bâtiment défini ci-dessus et des investigations complémentaires si elles ont été réalisées. De façon générale, les solutions à mettre en œuvre font appel aux deux principes suivants : limiter l'entrée du radon en assurant l'étanchéité du bâtiment vis à vis des entrées du radon ou en traitant le soubassement et diluer la concentration en radon en augmentant le renouvellement d'air à l'intérieur des pièces habitées.

Annexe 4

Les normes AFNOR

- **La norme NF M60-763** appelée norme « chapeau » décrit les origines du radon et expose les grands principes de sa mesure et de celle de ses descendants.
- **Les normes NF M60-764 et 765** précisent les méthodes de mesure de l'énergie alpha potentielle des descendants à vie courte dans l'atmosphère :
 - 60-764 : mesure intégrée,
 - 60-765 : mesure ponctuelle.
- **Les normes NF M60-766, 767 et 769** décrivent les méthodes de mesure de l'activité volumique du radon dans l'air
 - 60-766 : mesure intégrée
 - 60-767 : mesure en continu
 - 60 769 : mesure ponctuelle
- **La norme NF M60-768** présente la méthode d'estimation du flux surfacique d'exhalation du radon aux interfaces avec l'atmosphère.
- **La norme NFM60-771** présente les méthodologies appliquées au dépistage et aux investigations complémentaires dans les bâtiments, applicables depuis le 21 juillet 2001.

C'est cette norme qui doit être utilisés pour les mesures dans les établissements recevant du public en application du décret n° 2002-460 du 4 avril 2002.

Quatre normes sont à paraître :

- **La norme NF M60-763** précisera les origines et les méthodes de mesure du radon et de ses descendants à vie courte dans l'environnement atmosphérique.
- **Les normes NF M60-764PR, 765PR, 766PR** décriront les méthodes de mesure de l'énergie alpha potentielle volumique des descendants à vie courte du radon dans l'environnement atmosphérique :
 - 60-764 : mesure intégrée
 - 60-765 : mesure en continu
 - 60-766 : mesure ponctuelle.

TABLE DES MATIERES

<u>I – Introduction</u>	12
<u>II – Généralités sur le radon</u>	14
1) <u>Origine du radon</u>	15
2) <u>Historique – Mise en évidence du pouvoir carcinogène du radon</u>	17
3) <u>Devenir du radon inhalé et conséquences cellulaires de l’irradiation</u> ..	18
4) <u>La migration du radon du sol à l’atmosphère</u>	19
5) <u>Unité de mesure et d’exposition</u>	22
<u>III – La création du laboratoire</u>	24
1) <u>Les différents types d’installation</u>	25
A) <i>L’appareil d’inhalation de poussière</i>	25
B) <i>Premier dispositif d’inhalation de radon</i>	26
C) <i>Première chambre d’inhalation de radon</i>	27
D) <i>Dernières installations</i>	29
E) <i>Dispositif d’inhalation de fumées de tabac</i>	29
F) <i>Dispositif d’inhalation de vapeurs chimiques</i>	30
G) <i>Dispositif d’inhalation de gaz d’échappement diesel</i>	30
2) <u>Les différents travaux effectués au laboratoire</u>	31
A) <i>Action pulmonaire non cancérigène du radon</i>	31
a) <i>Silicose et radon</i>	31
b) <i>Epuration pulmonaire et radon</i>	33
B) <i>Etude de la relation entre la dose de radon et l’effet cancérigène</i>	35
a) <i>Le rôle du gaz radon</i>	35
b) <i>Etude de l’action des doses sur l’effet carcinogène</i>	37

b) Etude de l'action des doses sur l'effet carcinogène.....	37
<i>C) Recherche sur la carcinogenèse pulmonaire et sur les mécanismes au niveau tissulaire.....</i>	<i>41</i>
a) Histologie des tumeurs.....	41
b) Le rôle initiateur du radon.....	42
c) Le radon et le système immunitaire.....	43
d) Etude de prévention.....	43
e) Cancers induits extra-pulmonaires.....	43
<i>D) Etudes de cancérogenèse associant radon et autres facteurs de risque</i>	<i>44</i>
a) Synergie avec la fumée de tabac.....	44
b) Polluant provenant de diverses mines.....	46
c) Amiante et fibres minérales.....	47

IV – Deuxième période : de 1992 jusqu'à la fermeture du laboratoire en 2001.....49

<u>1) Les travaux de recherche réalisés.....</u>	<u>50</u>
<i>A) Etude du cytochrome P450 1A1 dans la genèse des cancers expérimentaux broncho-pulmonaires induits par le radon et la β naphthoflavone.....</i>	<i>50</i>
<i>B) Etude de la prolifération épithéliale alvéolaire.....</i>	<i>52</i>
<i>C) Etude de l'expression du gène c-erB-2, oncogène impliqué dans la cancérogenèse pulmonaire.....</i>	<i>53</i>
<u>2) Les différents projets scientifiques envisagés.....</u>	<u>54</u>
<i>A) Risque de l'exposition combinée au radon et à la fumée de cigarette blonde à bout filtre.....</i>	<i>55</i>
<i>B) Influence du débit de dose sur l'apparition des tumeurs après inhalation de radon : effets des faibles doses.....</i>	<i>56</i>
<i>C) Prévention du cancer bronchique par les corticoïdes inhalés et les inhibiteurs de la cyclooxygénase-2 (Cox-2).....</i>	<i>57</i>
<u>3) Projet associé en cancérogenèse humaine pulmonaire.....</u>	<u>58</u>

V – Etudes épidémiologiques et évaluation du risque de cancer lié à l'inhalation de radon.....61

1) Etude du risque de cancer du poumon.....62	62
<i>A) Etude des effets de l'exposition au radon chez les mineurs.....62</i>	62
<i>B) Etude du risque de cancer lié à l'inhalation du radon pour la population générale67</i>	67
a) Extrapolation à partir des données chez les mineurs.....67	67
b) les études géographiques descriptives.....68	68
c) Les études cas-témoins.....70	70
d) Risque attribuable à l'exposition domestique.....76	76
2) Autres risques.....79	79

VI – Prévention du risque radon.....80

1) Législation.....81	81
<i>A) En France.....81</i>	81
a) Les textes réglementaires.....81	81
b) La mesure du radon.....84	84
c) Les normes.....85	85
d) Les programmes.....86	86
<i>B) Inter-comparaison dans différents pays.....88</i>	88
2) Les techniques de réduction du radon dans les habitations.....90	90
<i>A) Les techniques de réduction passive.....90</i>	90
a) Etanchéification.....90	90
b) Aération naturelle.....91	91
<i>B) Les techniques actives.....92</i>	92
a) Ventilation créant une mise en surpression de la cellule habitée.....93	93
b) Ventilation créant une dépression sous la cellule habitée.....94	94

VII – Conclusion.....96

VIII – Bibliographie.....98

IX – Annexes.....108

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 tous 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.

DUDOGNON (Sylvie, Anne - Marie). _ Le Radon, Environnement et santé. Bilan d'activité du Laboratoire de Pathologie Pulmonaire Expérimentale de Razès. _ 118 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Médecine ; Limoges ; 2006)

Résumé :

Le radon et ses descendants constituent un facteur de risque important en matière de cancérogenèse pulmonaire.

Les différents travaux effectués au Laboratoire de Pathologie Pulmonaire Expérimentale de Razès ont permis de démontrer que l'inhalation de radon et ses produits de filiation sont à l'origine de cancers pulmonaires chez le rat. L'expérimentation animale a fourni également un modèle qui permet d'étudier la synergie avec d'autres carcinogènes pulmonaires et qui peut collaborer à l'étude de molécules à visée anticancéreuse.

Sur le plan épidémiologique, l'ensemble des données actuellement disponible confirme que le risque de cancer bronchique chez les mineurs s'accroît de façon linéaire avec l'exposition cumulée au radon. Le risque lié à l'exposition domestique existe, reste faible et inférieur à celui induit par le tabagisme actif mais est comparable au risque auquel expose le tabagisme passif.

Il est indispensable de poursuivre les campagnes de réduction de l'exposition au radon dans les habitations existantes et à venir par des moyens simples, peu onéreux et efficaces telles que l'aération par ouverture des fenêtres et la vérification de l'état de la ventilation.

Titre en anglais : The Radon : Environment and Health. Balance of activity of the Laboratory of Experimental Lung Pathology of Razès.

Discipline: Doctorat en Médecine Générale.

Mots clés :

- Radon
- Cancer pulmonaire
- Expérimentation animale
- Epidémiologie

UNIVERSITE DE LIMOGES

2 rue du Docteur Marcland

87 025 LIMOGES CEDEX
