



HAL
open science

Relations entre l'exposition au radon et les effets sur la santé : revue de la littérature, méta-analyse, et analyse au sein de la cohorte CONSTANCES

Afi Mawulawoe Sylvie Henyoh

► To cite this version:

Afi Mawulawoe Sylvie Henyoh. Relations entre l'exposition au radon et les effets sur la santé : revue de la littérature, méta-analyse, et analyse au sein de la cohorte CONSTANCES. Médecine humaine et pathologie. Université Paris-Saclay, 2025. Français. ⟨NNT : 2025UPASR018⟩. ⟨tel-05579306⟩

HAL Id: tel-05579306

<https://theses.hal.science/tel-05579306v1>

Submitted on 3 Apr 2026

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Copyright - All rights reserved

Relations entre l'exposition au radon et les effets sur la santé : revue de la littérature, méta-analyse, et analyse au sein de la cohorte CONSTANCES

Relationships between radon exposure and late health outcomes: a literature review, meta-analysis, and analysis within the CONSTANCES cohort

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 570, Santé Publique (EDSP)
Spécialité de doctorat : Epidémiologie
Graduate School : Santé Publique. Référent : Faculté de médecine

Thèse préparée
dans le **Laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants** (ASNR),
sous la direction de **Olivier LAURENT**, PhD, HDR,
et le co-encadrement de **Enora CLERO**, PhD

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 29 octobre 2025, par

Afi Mawulawoe Sylvie HENYOH

Composition du Jury

Membres du jury avec voix délibérative

Philippe GLORENNEC

Professeur de l'École des Hautes Etudes en Santé Publique,
Université de Rennes

Président

Bénédicte JACQUEMIN

Directrice de Recherche, INSERM-U1085, Université de
Rennes

Rapportrice
&
Examinatrice

Nora FENSKE

Chercheuse, Bureau Fédéral de Radioprotection
(Bundesamt für Strahlenschutz) Ludwig-Maximilians
Universität München, Allemagne

Rapportrice
&
Examinatrice

Pascal GUENEL

Chercheur émérite, Inserm, Université Paris-Saclay

Examineur

Titre : Relations entre l'exposition au radon et les effets sur la santé : revue de la littérature, méta-analyse, et analyse au sein de la cohorte CONSTANCES.

Mots clés : Rayonnement ionisant ; Radon ; Cancer ; Cohorte CONSTANCES ; Inférence causale ; Analyse de survie.

Résumé : Le radon, gaz radioactif d'origine naturelle, constitue la principale source d'exposition aux rayonnements ionisants à l'échelle mondiale du fait de sa présence ubiquitaire. L'ensemble de la population est exposé au radon tout au long de la vie, à des niveaux variables selon les zones géographiques d'habitation. Son effet cancérigène pulmonaire est solidement établi, tant dans le cadre d'expositions professionnelles chez les travailleurs de mines que dans le cadre d'expositions résidentielles dans la population générale. En revanche, son implication potentielle dans le développement de cancers d'autres localisations ou de pathologies non cancéreuses demeure incertaine à ce jour. Cette thèse a pour objectif de contribuer à l'amélioration des connaissances sur les effets sanitaires de l'exposition chronique au radon, dans une perspective d'aide à l'expertise et la décision. Elle s'est articulée autour de trois objectifs spécifiques. Le premier objectif était de mener une synthèse qualitative de l'ensemble de la littérature disponible sur les effets sanitaires du radon autres que le cancer du poumon, afin d'identifier les forces, limites et lacunes de la littérature actuelle. Le deuxième objectif était de réaliser une synthèse quantitative des résultats issus d'études fournissant des données originales de qualité suffisante parmi la liste des études identifiées en objectif 1. Ces deux premiers objectifs ont constitué la première partie de la thèse. Enfin le troisième et dernier objectif était d'étudier de manière approfondie le risque de plusieurs cancers potentiellement associés à l'exposition résidentielle au radon en population générale, en s'appuyant sur les données longitudinales de 62 448 participants de la cohorte CONSTANCES. Ce dernier objectif a

constitué la seconde partie de la thèse. Une attention particulière a été portée sur le risque de cancer à l'âge adulte en lien avec les expositions cumulées au radon durant l'enfance, mais aussi plus largement sur le rôle de l'âge au moment de l'exposition, ainsi que sur les interactions potentielles entre le radon et d'autres facteurs de risque de cancer. Cet objectif a nécessité la reconstitution de l'exposition résidentielle au radon sur la vie entière dans la population étudiée, l'identification des événements de santé d'intérêt à partir de différentes sources (auto-questionnaires et bases de données médico-administratives nationales), et l'application d'approches analytiques avancées d'inférence causale visant à réduire les biais potentiels dans l'estimation des risques de cancer selon leur localisation. La première partie de la thèse a permis de mettre en évidence l'hétérogénéité, les limites méthodologiques et les manques de connaissance dans la littérature existante, dont certains ont été spécifiquement explorés dans la partie 2. Dans l'ensemble, les résultats obtenus ne permettent pas de conclure à l'existence d'associations robustes. L'association bien établie entre le radon et le cancer du poumon n'est toutefois pas remise en cause. Cependant, les résultats obtenus soulignent la nécessité de poursuivre les recherches au sein de larges cohortes suivies sur plusieurs décennies. Ce travail de thèse invite également à approfondir l'étude du rôle de l'âge à l'exposition, en particulier à partir de l'adolescence, période au cours de laquelle des signaux, bien que non robustes à ce stade, semblent émerger pour plusieurs localisations cancéreuses.

Title: Relationships between radon exposure and late health outcomes: a literature review, meta-analysis, and analysis within the CONSTANCES cohort.

Keywords: Ionizing radiation; Radon; Cancer; CONSTANCES cohort; Causal inference; Survival analysis.

Abstract: Radon, a natural radioactive gas, represents the main source of exposure to ionizing radiation worldwide given its ubiquity. The entire population is exposed to radon throughout life, at varying concentrations depending on the geographic area of residence. Its lung carcinogenic effect has been consistently demonstrated, both following occupational exposures among underground mine workers and residential exposures in the general population. However, its potential role in other cancers and in non-cancer health outcomes remains unclear. This thesis aimed to fill some knowledge gaps regarding the health effects of chronic exposure to low doses of radon, in order to support expertise and decision-making. It was structured around three specific objectives. The first objective was to conduct a qualitative synthesis of all available literature on the potential health effects of radon other than lung cancer, in order to identify the strengths, limitations, and gaps in the current body of research. The second objective was to carry out a quantitative synthesis of the results from studies providing original data of sufficient quality among those identified in Objective 1. These first two objectives constituted the first part of the thesis. The third and last specific objective was to thoroughly study the risk of several cancers potentially associated with residential radon exposure in the general population, using longitudinal data from 62,448 participants of the CONSTANCES cohort (second part of the thesis). Particular attention was given to cancer risk in

adulthood in relation with cumulative radon exposure during childhood, as well as, more broadly, to the role of age at exposure and potential interactions between radon and other cancer risk factors. This objective required reconstructing lifetime residential radon exposure for each member of the study population, retrieving information on the cancer(s) they developed over the life course from various sources (self-administered questionnaires and national medico-administrative databases), and applying advanced causal inference methods to reduce potential biases when estimating site-specific cancer risks.

The literature review highlighted the heterogeneity, methodological limitations, and knowledge gaps that prevail in the existing literature, some of which were specifically covered in the epidemiological analysis in CONSTANCES. Overall, the results obtained so far did not reveal robust associations, without questioning the well-established causal link between radon and lung cancer. Nevertheless, the findings of this doctoral thesis underscore the need for further research in large cohorts with extended follow-up. They also encourage deeper investigation of the role of age at exposure, particularly from adolescence onward, a period during which signals, though not robust, appeared to emerge for several cancer sites.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier sincèrement Olivier LAURENT et Enora CLERO pour m'avoir ouvert les portes de la thèse, alors que j'étais salariée au CHU de Poitiers et malgré mon âge limite pour les recrutements en thèse à l'IRSN, qui m'avaient fait croire, à un moment donné, que je devrais faire le deuil du besoin de faire une thèse. Vous m'avez encadrée avec qualité et rigueur en toute bienveillance, et j'en ressors enrichie. Si c'est à refaire, ce qui me semble toutefois utopique, je le ferais avec vous. Merci Olivier pour ta grande réactivité, qui défie tous les stéréotypes associés à un directeur de thèse, tant sur le plan de l'encadrement scientifique que sur le plan humain. Ton soutien en cette fin de thèse notamment a dépassé mon entendement. Un grand merci à toi Enora pour tes conseils et ton appui tout au long de la thèse. Ton agenda s'est alourdi en cette fin de thèse avec le cumul de la fonction de cheffe de laboratoire par intérim, mais cela n'a rien enlevé à ta présence dévouée pour le bon déroulement de la fin de thèse.

Je tiens, par ces mots, à exprimer ma profonde gratitude aux membres de mon jury de thèse, qui m'ont consacré de leur temps en acceptant d'évaluer ce travail, sans lequel cette thèse n'aurait jamais pu être accomplie. Je remercie Bénédicte JACQUEMIN et Nora FENSKE qui ont accepté d'être rapportrices de cette thèse. Je remercie Pascal GUENEL qui a accepté de siéger dans le jury de ma thèse et de challenger mes travaux en sa qualité d'examineur. Je remercie également Philippe GLORENNEC de m'avoir fait l'honneur d'assurer la présidence du jury.

Je remercie les membres de mon CSI, Béatrice FERVERS, Claire DEMOURY, et Maud MARSOT, pour le temps qu'elles m'ont accordé et les conseils prodigués, qui m'ont guidée dans le choix de la direction et des priorités à suivre dans mes travaux.

Je tiens à remercier l'EDSP et l'Université Paris-Saclay pour avoir autorisé mon inscription et mes réinscriptions en tant que doctorante, ainsi que pour avoir mis en place un cadre me permettant de bénéficier des formations qui m'ont été utiles durant la réalisation de cette thèse.

Je ne saurais suffisamment remercier RadoNorm, qui a financé cette thèse dans son intégralité, et sans qui elle n'aurait peut-être jamais vu le jour. Merci au coordonnateur John Warren, aux membres du Work Package 4, ainsi qu'aux autres doctorants et postdoctorants de RadoNorm, avec lesquels j'ai partagé d'excellents moments lors de la rencontre annuelle de 2023 en Ustroń, en Pologne.

J'adresse un immense merci à l'Equipe CONSTANCES de l'UMS011 de l'Inserm, qui a accepté de mettre à ma disposition les données de la cohorte CONSTANCES, utilisées pour répondre à l'un des objectifs majeurs de cette thèse. Merci à Marie ZINS, responsable de la cohorte et à Marcel GOLDBERG. Merci à Betül DEMIR BICAT et à Sofiane KAB pour les extractions des données du SDND. Merci à Emmanuel WIERNIK

pour m'avoir donné l'opportunité de présenter une partie de mes travaux au Séminaire des Jeunes Chercheurs de la Cohorte CONSTANCES, au cours duquel j'ai pu bénéficier des conseils et avis critiques des membres de l'Equipe CONSTANCES, contribuant ainsi à l'amélioration de cette thèse. Merci à Emeline LEQUY-FLAHAULT pour ta disponibilité et le rôle que tu as joué dans la faisabilité de l'étude sur les données de la cohorte CONSTANCES, notamment sur la reconstitution de l'exposition au radon.

Je remercie le BERAD de l'ASNR pour avoir mis à ma disposition les données sur les estimations de l'exposition moyenne annuelle au radon par commune en France métropolitaine, utilisées pour répondre à l'un des objectifs majeurs de cette thèse.

Je remercie Valérie SALMON, du service du SEARCH de l'IRSN/ASNR, pour l'aide précieuse qu'elle m'a apportée dans la construction de la requête bibliographique en vue de la réalisation de la revue systématique de la littérature, suivie de la méta-analyse.

Merci à Sophie ANCELET d'avoir trouvé du temps dans son agenda, même à une période un peu difficile, pour me conseiller sur certains aspects méthodologiques en général et statistiques en particulier de ma thèse.

Une mention spéciale à toi, Choisie MUKAKALISA, pour ton soutien dans l'exploitation des données du SNDS. Merci également d'avoir été un véritable appui pour moi tout au long de cette thèse.

C'est un privilège d'être doctorante à l'IRSN/ASNR pour les avantages et le cadre scientifique, pédagogique, et culturel qu'il offre, mais c'est une véritable grâce d'être doctorante au LEPID. Je souhaite prendre le temps de remercier ici toute l'Equipe du LEPID pour l'accueil chaleureux et l'esprit de bienveillance qui y règnent, créant un environnement qui éveille l'enthousiasme de se lever et de venir travailler en présentiel chaque matin. Merci à Corinne MANDIN, ancienne cheffe du LEPID, pour tes conseils précieux et ton esprit critique enrichissant. Ta disponibilité remarquable, notamment pour les relectures de dossiers même sans lien direct avec la thèse, m'a été d'une grande aide. Merci également à Estelle RAGE et Marie-Odile BERNIER pour vos avis éclairés à certaines étapes de ma thèse, qui ont contribué à son enrichissement.

Je remercie l'ADIN/ADORA ainsi que tous les doctorants de l'IRSN/ASNR pour les moments que j'ai pu partager avec vous, qui m'ont permis de rencontrer des personnes formidables telles que Sabine LAM, Alexandre PIGNARD et Maïwenn DESFEUX.

Je remercie tous les anciens et actuels doctorants du LEPID : Kossi Antoine ABALO, Anaïs FOUCAULT, Julie LOPES, Théo SILVESTRE et Justine SAUCE, ma collègue de bureau sans pareille.

Je remercie Thi Van Trinh TRAN et Sara SCHONFELD pour le mentorship dont elles m'ont fait bénéficier.

Merci à toute la famille de la Porte Ouverte de Paris 13, et tout particulièrement à l'équipe de l'Ecodim, pour vos prières et vos messages d'encouragement qui m'ont soutenue tout au long de cette fin de thèse.

Je remercie infiniment tous mes ami.es, sans exception, qui m'ont entourée d'amour et n'ont cessé de me témoigner leur précieux soutien, qui m'a portée tout au long de cette thèse. Merci tout particulièrement à Farial, Frida, Inda, Delphine, Nutifafa, Zita, Choisie, Charlotte, Gertrude, Basile, Edo, Bernus.

Je ne peux clore ce chapitre sans adresser mes remerciements à ma Famille. Merci, N'da, ton sacrifice a tellement de valeur à mes yeux ; sans toi, je n'aurais pas pu accomplir ce chemin jusqu'ici. Merci à toi, papa. Merci également à vous, mes sœurs et mon frère, Edem, Hola, Débora, Blessing, pour vos mots d'encouragement et votre présence.

Publications

a. Dans le cadre du travail de thèse

1. **Henry AMS**, Laurent O, Mandin C, Cléro E. Radon exposure and potential health effects other than lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2024; 12: 1439355. doi:10.3389/fpubh.2024.1439355.
2. **Henry AMS**, Lequy E, Cléro E, Gréau C, Vignaud C, Ancelet S, Mukakalisa C, Ribet C, Coeuret-Pellicer M, Kab S, Mandin C, Sauce J, Ielsch G, Goldberg M, Zins M, Laurent O. First Analysis of Associations between Residential Radon Exposure and Cancer Risks in the CONSTANCES Cohort. (*Article rédigé, transmis aux coauteurs de l'équipe Inserm UMS11 pour relecture en vue d'une soumission en aout 2025 dans la revue Radiation Environment and Biophysics*).

b. En dehors du travail de thèse

1. Sauce J, Renaud P, Chaikh A, Métivier JM, Ribet C, Michel C, Mandin C, **Henry AMS**, Coeuret-Pellicer M, Saey L, Goldberg M, Blanchardon E, Gréau C, Vignaud C, Broggio D, Isambert A, Huet C, Ancelet S, Cléro E, Trompier F, Ielsch G, Bernier MO, Zins M, Lequy E, Laurent O. Reconstruction of the Radiological Component of the Exposome in the CONSTANCES Cohort. (*Article soumis dans le journal Science of the Total Environment, en juillet 2025, STOTEN-D-25-08686*).

Communication orale

1. **Henry AMS**, Laurent O, Mukakalisa C, Lequy E, Goldberg M, et al. Relationships between residential radon exposure during childhood and late health effects at adult age, in the Constances cohort, Séminaire Jeunes Chercheurs de la Cohorte Constances, Mai 2025, Villejuif CESP, France.
2. **Henry AMS**, Cléro E, Laurent O. Potential health effects of radon other than lung cancer: A systematic review and meta-analysis & Relationships between residential radon exposure during childhood and late health effects at adult age, in the Constances cohort, Journées des thèses ASNR, Autorité de Sûreté Nucléaire et de Radioprotection, Avril 2025, La Grande-Motte, France.
3. **Henry AMS**, Laurent O, Mukakalisa C, Lequy E, Goldberg M, et al. Relationships between residential radon exposure during childhood and late health effects at adult age, in the Constances cohort. ISEE Europe Young and Early Career Researchers Conference, IRSET, Juin 2024, Rennes EHESP, France. (hal-04967573)
4. **Henry AMS**, Mandin C, Laurent O, Cléro E. Potential health effects of radon other

than lung cancer: A systematic review and meta-analysis. RadoNorm Annual Meeting, RadoNorm, Septembre 2023, Ustron, Pologne. <hal-04967449>

5. **Henry AMS**, Laurent O, Renaud P, Broggio D, Blanchardon E, et al. Radiological component of the exposome and risks of chronic diseases in the Constances cohort (CORALE). International Society for Radiation Epidemiology and Dosimetry ISoRED 2023, ISGLOBAL, Mai 2023, Sitges (Barcelona), Spain. <hal-04967610>

6. **Henry AMS**, Cléro E, Laurent O. Relationships Between Residential Radon Exposure during Childhood and Late health effects in adulthood in the Constances Cohort. Journées des thèses IRSN, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Mar 2023, La Grande-Motte, France. <hal-04967514>

Communication affichée

1. **Henry AMS**, Lequy E, Laurent O, Gréau C, Mukakalisa C, et al. Residential radon exposure and risks of various cancers in adulthood in the Constances cohort. ISEE Conference, K.I.T. Group GmbH, Aoutt 2025, Atlanta, Georgie (Etats-Unis).

2. **Henry AMS**, Laurent O, Mandin C, Cléro E. A systematic review and meta-analysis on radon exposure and potential health effects other than lung cancer. ISEE Conference, K.I.T. Group GmbH, Aoutt 2025, Atlanta, Georgie (Etats-Unis).

3. **Henry AMS**, Laurent O, Renaud P, Broggio D, Blanchardon E, et al. Radiological component of the exposome and risks of chronic diseases in the Constances cohort (CORALE). International Society for Radiation Epidemiology and Dosimetry ISoRED 2023, Mai 2023, Sitges (Barcelone), Espagne. <hal-04967677>

4. **Henry AMS**, Cléro E, Laurent O. Relationships Between Residential Radon Exposure during Childhood and Late health effects in adulthood in the Constances Cohort. Journées des thèses IRSN, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Mar 2023, La Grande-Motte, France. <hal-04967514>

Résumé accepté pour communication orale

1. **Henry AMS**, Lequy E, Laurent O, Gréau C, Mukakalisa C, et al. Residential radon exposure and risks of various cancers in adulthood in the Constances cohort. ISoRED Conference, IARC, Septembre 2025, Lyon, France.

Résumé accepté pour communication affichée

1. **Henry AMS**, Laurent O, Mandin C, Cléro E. A systematic review and meta-analysis on radon exposure and potential health effects other than lung cancer. International Society for Radiation Epidemiology and Dosimetry ISoRED, IARC, Septembre 2025, France.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	4
VALORISATIONS SCIENTIFIQUES	7
TABLE DES MATIÈRES	9
TABLE DES FIGURES	12
LISTE DES TABLEAUX	14
LISTE DES ABREVIATIONS	16
1 INTRODUCTION GENERALE	20
1.1 Problématique scientifique	20
1.2 Objectifs de la thèse.....	22
2 INTRODUCTION AUX RAYONNEMENTS IONISANTS ET AU RADON	26
2.1 Les rayonnements ionisants	26
2.1.1 Qu'est-ce qu'un rayonnement ionisant ?	26
2.1.2 Quels sont les différents types de rayonnements ionisants ?	27
2.1.3 Quelles sont les principales sources d'exposition aux rayonnements ionisants ?.....	28
2.2 Le radon – un gaz omniprésent.....	30
2.3 Quels sont les déterminants de la concentration en radon dans l'habitat ?	31
2.4 Le cancer du poumon, effet sanitaire avéré de l'exposition au radon	32
2.4.1 Effets de l'exposition professionnelle au radon chez les travailleurs de mines.....	33
2.4.2 Effets de l'exposition résidentielle au radon chez les adultes en population générale.....	35
2.5 Quels sont les effets sanitaires encore débattus de l'exposition au radon ?	37
3 REVUE SYSTEMATIQUE ET META-ANALYSE SUR LES POTENTIELS EFFETS SANITAIRES AUTRES QUE CANCER DU POUMON DE L'EXPOSITION AU RADON	39
3.1 Définitions d'une revue systématique et d'une méta-analyse	39
3.2 Questions de recherche.....	40
3.3 Méthodologie	41
3.3.1 Sources d'information et stratégie de recherche	42
3.3.2 Critères d'éligibilité	43
3.3.3 Sélection des études et processus d'extraction des données	44
3.3.4 Évaluation de la qualité des études sélectionnées	46
3.3.5 Méta-analyse	47

3.4	Resultats.....	53
3.4.1	Analyses qualitatives : revue systématique de la littérature.....	53
3.4.2	Analyses quantitatives : méta-analyse.....	57
3.5	Discussion de la revue et de la méta-analyse	79
4	ANALYSE DE RISQUES DE CANCERS EN LIEN AVEC L'EXPOSITION RESIDENTIELLE AU RADON AU SEIN DE LA COHORTE CONSTANCES	87
4.1	Objectifs	87
4.2	Population source : la cohorte CONSTANCES	88
4.3	Population sélectionnée pour étudier les effets du radon : critères d'éligibilité.....	89
4.4	Identification des cas de cancer	92
4.4.1	Identification des diagnostics de cancer via les bases de données issues des auto-questionnaires médicaux de la cohorte CONSTANCES	93
4.4.2	Identification des diagnostics de cancer via le système national des données de santé	96
4.4.3	Fusion des données d'auto-questionnaires médicaux de la cohorte Constances et du SNDS	99
4.5	Méthodologie de reconstitution de l'exposition au radon dans la cohorte constances	100
4.5.1	Origine des estimations moyennes annuelles par commune de la concentration en radon en France	101
4.5.2	Estimation de l'exposition moyenne annuelle au radon sur la vie entière pour la population d'étude	107
4.6	Méthodologie de quantification d'une potentielle association entre l'exposition résidentielle au radon et le risque de survenu de cancer.....	112
4.6.1	Inférence causale	112
4.6.2	Méthode de sélection des variables d'ajustement ou covariables.....	113
4.6.3	Gestion des covariables fixes, temporelles et autres variables supplémentaires.....	116
4.6.4	Analyse descriptive de la population d'étude.....	118
4.6.5	Analyse de risque	118
4.7	Résultats.....	122
4.7.1	Résultats descriptifs	122
4.7.2	Résultats d'analyses de risque	128
4.8	Discussion de l'étude menée dans la cohorte CONSTANCES	135
5	DISCUSSION GENERALE.....	144
5.1	Synthèse	144
5.1.1	Revue systématique et méta-analyse	144
5.1.2	Analyse de risque de cancer en lien avec l'exposition résidentielle au radon, au sein de la cohorte CONSTANCES.....	146
5.2	Limites	148
5.2.1	Revue systématique et méta-analyse	148
5.2.2	Analyse de risque au sein de la cohorte CONSTANCES.....	149
5.3	Conclusion et perspectives	150
6	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	154

TABLE DES FIGURES

Figure 2-1 Schéma d'un atome d'hélium.....	26
Figure 2-2 Les différents types de rayonnements ionisants et leur pouvoir de pénétration	28
Figure 2-3 Répartition de l'exposition moyenne annuelle aux rayonnements ionisants dans la population générale en France.....	29
Figure 2-4 Chaîne de désintégration radioactive de l'uranium 238.....	30
Figure 2-5 Schéma d'entrée du radon et ses descendants dans l'arbre respiratoire....	32
Figure 3-1 Niveau de preuve scientifique selon le schéma d'étude en épidémiologie	40
Figure 3-2 Diagramme de flux PRISMA de la revue systématique et méta-analyse	54
Figure 3-3 Répartition des études incluses dans la revue systématique, par zone géographique et par type d'exposition	56
Figure 3-4. Analyse d'influence pour le metaRR de décès par cancer de l'intestin et du rectum combinés parmi les travailleurs de mines	70
Figure 3-5. Analyse d'influence pour le metaRR de cancers lymphohématopoïétiques parmi les enfants.....	72
Figure 4-1 Diagramme de flux de la sélection de la population incluse dans l'étude de la relation entre exposition au radon et cancers dans la cohorte CONSTANCES.....	91
Figure 4-2 Répartition des 62 448 participants par commune de naissance sur le territoire français	92
Figure 4-3 Extrait d'un auto-questionnaire médical d'inclusion de la cohorte Constances.....	94
Figure 4-4 Extrait d'un auto-questionnaire médical de suivi annuel de la cohorte Constances.....	95
Figure 4-5 Extrait d'un auto-questionnaire médical d'inclusion et de suivi de la cohorte Constances.....	95
Figure 4-6 Structure simplifiée du Système National des Données de Santé.....	96
Figure 4-7 Couverture spatiale du territoire français par les 10 843 mesures de l'activité volumique de radon utilisées pour la construction du modèle géostatistique de prédiction des concentrations en des lieux dépourvus de mesures (z).....	103
Figure 4-8 Dosimètre Radon-Kodalpha.....	103
Figure 4-9 Histogramme des 10 843 mesures de l'activité volumique du radon en France métropolitaine	105
Figure 4-10 Potentiel radon géogénique à cinq classes.....	106
Figure 4-11 Estimation de l'activité volumique du radon à l'intérieur de l'habitat réalisées par cokrigeage.....	107
Figure 4-12 Distribution du taux de couverture de données d'estimations de l'exposition moyenne annuelle au radon parmi les 62 519 participants ayant au moins 80 % de données disponibles sur la vie entière, après reconstitution de l'exposition au radon	110
Figure 4-13 Diagramme causal spécifique au cancer du poumon	115

Figure 7-1 Funnel plots pour les estimations de SIR ou SMR chez les travailleurs de mines par événement de santé étudié..... 351

Figure 7-2 Funnel plots pour les estimations de Risk Ratio par événement de santé étudié 367

Figure 7-3 Diagramme causal spécifique à chaque localisation ou groupe de localisation de cancer 373

Figure 7-4 Distribution de l'âge au diagnostic par localisation de cancer 382

Figure 7-5 Evaluation de la déviation de la fonction de risque par rapport à la log linéarité en utilisant le B-Spline avec trois nœuds automatiques 385

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2-1 Résumé de risques de cancer du poumon associés au radon à partir d'études conjointes internationales ou de méta-analyse.....	37
Tableau 3-1 Requête bibliographique et moteur de recherche consulté.....	43
Tableau 3-2 Répartition des études incluses selon le type d'exposition et la population d'étude	55
Tableau 3-3 Résultats de méta-analyses de taux d'incidence et de mortalité par maladies cancéreuses et non-cancéreuses parmi les travailleurs de mines en utilisant un modèle à effet aléatoire de DerSimonian & Laird	60
Tableau 3-4 Résultats de méta-analyses sur les associations entre exposition au radon et risques d'événements de santé autres que le cancer du poumon parmi les enfants et adultes en population générale, et parmi les travailleurs de mines, en utilisant un modèle à effet aléatoire de DerSimonian & Laird.....	74
Tableau 4-1 Liste de localisations et groupes de localisations de cancer identifiés dans le SNDS, ainsi que codes CIM 10/ATC correspondants.....	99
<i>Tableau 4-2 Caractéristiques de la sous-population dans la cohorte CONSTANCES incluse dans l'étude de la relation entre exposition au radon et cancers, suivie jusqu'à la fin de l'année 2022.....</i>	123
<i>Tableau 4-3 Associations entre l'exposition cumulée au radon et le risque de cancer ajusté^α dans le sous-ensemble éligible de la cohorte CONSTANCES, suivi jusqu'à la fin de l'année 2022.</i>	129
<i>Tableau 4-4 Associations entre l'exposition moyenne cumulée par fenêtre d'âge à l'exposition (FAE) et le risque de cancer ajusté^α dans le sous-ensemble éligible de la cohorte CONSTANCES, suivi jusqu'à la fin de l'année 2022.....</i>	131
Tableau 7-1 Liste des études complètement exclues de la revue systématique et méta-analyses.....	181
Tableau 7-2 Résumé sur les études menées chez les enfants, adultes en population générale, et travailleurs de mines sur l'exposition au radon et le taux et/ou risque d'événement de santé d'origine maligne.....	183
Tableau 7-3 Résumé sur les études menées chez les enfants, adultes en population générale, et travailleurs de mines sur l'exposition au radon et le taux et/ou risque d'événement de santé d'origine non maligne	307
Tableau 7-4 Synthèse qualitative sur les effets sanitaires malins de l'exposition au radon chez les enfants, les adultes en population générale et les travailleurs de mines, basée sur les études ayant rapporté des taux d'incidence et de mortalité (SIR/SMR), nombre d'études [référence]	341
Tableau 7-5 Synthèse qualitative sur les effets sanitaires non-malins de l'exposition au radon chez les adultes en population générale et les travailleurs de mines, basée sur les études ayant rapporté des taux d'incidence et de mortalité (SIR/SMR), nombre d'études [référence]	344
Tableau 7-6 Synthèse qualitative sur les effets sanitaires cancérigènes de l'exposition	

au radon chez les enfants, les adultes en population générale et les travailleurs de mines, basée sur les études ayant rapporté des estimations de risque, nombre d'études (référence).....	346
Tableau 7-7 Synthèse qualitative sur les effets sanitaires non cancérogènes de l'exposition au radon chez les enfants, les adultes en population générale et les travailleurs de mines, basée sur les études ayant rapporté des estimations de risque, nombre d'études (référence).....	349
Tableau 7-8 Résultats de méta-analyses de taux d'incidence et de mortalité par maladies cancéreuses et non-cancéreuses parmi les travailleurs de mines en utilisant un modèle à effets fixes	360
Tableau 7-9 Résultats de méta-analyses sur les associations entre exposition au radon et risques d'événements de santé autres que le cancer du poumon parmi les enfants et adultes en population générale, et parmi les travailleurs de mines, en utilisant un modèle à effets fixes	369
<i>Tableau 7-10 Liste de covariables par modèle de risque spécifique à chaque cancer..</i>	381
Tableau 7-11 Associations entre l'exposition moyenne cumulée au radon et le risque de cancer ajusté ^α (avec ajustement supplémentaire sur l'alcool), dans le sous-ensemble éligible de la cohorte CONSTANCES, suivi jusqu'à la fin de l'année 2022.	397
Tableau 7-12 Associations entre l'exposition moyenne cumulée au radon et le risque de cancer ajusté ^α sans censure pour événement compétitif, dans le sous-ensemble éligible de la cohorte CONSTANCES, suivi jusqu'à la fin de l'année 2022.	398
<i>Tableau 7-13 Association entre l'exposition moyenne cumulée au radon et le risque de cancer ajusté^α, en appliquant différents temps de latence.....</i>	399
Tableau 7-14 Potentiels modificateurs d'effet de l'association entre l'exposition moyenne cumulée au radon le long de la vie et le risque de cancer résultant ajusté ^α dans le sous-ensemble éligible de la cohorte CONSTANCES, suivi jusqu'à la fin de l'année 2022.....	400

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide Désoxyribonucléique
AIC	Akaike Information Criterion
ALD	Affection de Longue Durée
ASNRS	Autorité de Sûreté Nucléaire et de Radioprotection
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical classification system
BEIR	Biological Effect of Ionizing Radiation
BIC	Bayesian Information Criterion
BPCO	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
Bq.m ⁻³	Becquerel par mètre cube
CépiDC	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CES	Centre d'Examens de Santé
CIM	Classification Internationale des Maladies
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CONSTANCES	CONSULTANTS des Centres d'Examens de Santé
CORALE	COMposante RAdioLogique de l'Exposome et risques de maladies chroniques, dans la cohorte CONSTANCES
CSP	Catégorie Socio-Professionnelle
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
DAGs	Directed Acyclic Graphs
DCIR	Données de Consommation Inter-Régimes
DDASS	Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales
DGE	Direction Générale de l'Environnement
DGS	National Institute for Health and Care Research
ERR	Excès de Risque Relatif

ET	Ecart-type
EURATOM	Communauté européenne de l'énergie atomique
FAE	Fenêtre d'Age à l'Exposition
HAD	Hospitalisation A Domicile
HR	Hazard Ratio
IC 95 %	Intervalle de Confiance à 95 %
IMC	Indice de Masse Corporelle
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IPSN	Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire
IRR	Incidence Rate Ratio
IRSN	Institut de Sûreté Nucléaire et de Radioprotection
LNH	Lymphome non hodgkinien
MCO	Médecine, Chirurgie et Obstétrique
MeSH	Medical Subject Headings
MetaRR	Mesure de l'effet moyen pondéré estimé à partir des estimations de RRs issus d'études originales
MetaSIR	Mesure de l'effet moyen pondéré estimé à partir des estimations de SIRs issus d'études originales
MetaSMR	Mesure de l'effet moyen pondéré estimé à partir des estimations de SMRs issus d'études originales
mSv	Millisievert
NIHR	National Institute for Health and Care Research
NORM	Naturally Occurring Radioactive Materials
NOS	Newcastle Ottawa Scale
NRC	National Research Council
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
PICOS	Participants, Intervention, Contrôle, Outcome, Schéma d'étude

PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
PROSPERO	Prospective systematic review register
Q1	Premier quartile
Q3	Troisième quartile
RIM-P	Réseau d'Informations Médico-Professionnelles
RR	Risk Ratio
SIR	Standardized Incidence Ratio
SMR	Standardized Mortality Ratio
SNC	Système Nerveux Central
SNDS	Système National des Données de Santé
SSR	Suite de Soins et de Réanimation
UNEP	United Nations Environment Programme
UNSCEAR	United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation
USA	United States of America
WLM	Working Level Month

1 INTRODUCTION GENERALE

1.1 PROBLEMATIQUE SCIENTIFIQUE

Le radon est un gaz radioactif d'origine naturelle. L'exposition à ce gaz peut survenir en milieu professionnel ou dans l'environnement résidentiel, où elle est généralement prolongée en raison de la présence ubiquitaire du radon, en concentration variable selon la teneur en uranium et la perméabilité des sols de la zone géographique. Ainsi, le radon représente la principale source d'exposition aux rayonnements ionisants pour la population générale, à l'échelle mondiale [1].

L'exposition professionnelle au radon concerne une population relativement restreinte, à partir de l'âge adulte, souvent à des concentrations élevées et sur des durées limitées aux heures de travail. À l'inverse, l'exposition résidentielle affecte l'ensemble de la population, dès la naissance, voire dès la conception, à des concentrations généralement plus faibles, mais sur de longues périodes. Ce caractère chronique et ubiquitaire de l'exposition, et les effets sanitaires de celle-ci sur le risque de cancer du poumon, confèrent au radon une importance majeure en santé publique.

En 1988, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé le radon parmi les cancérogènes pulmonaires certains (groupe 1) chez l'humain, sur la base d'un ensemble de résultats d'études épidémiologiques et d'expérimentations animales. Les résultats épidémiologiques proviennent d'abord d'études menées chez les travailleurs de mines, puis d'études en population générale, ayant mis en évidence une relation de causalité entre l'exposition au radon et le cancer du poumon [2].

Cependant, des incertitudes subsistent à ce jour quant à la forme de la relation dose-réponse, en particulier aux faibles et très faibles niveaux d'exposition et de dose, caractéristiques de l'exposition résidentielle [3]. De plus, hormis le tabac, la question d'un potentiel effet de modification de la relation exposition-risque par d'autres facteurs reste

posée, comme par exemple l'alcool, l'indice de masse corporel (IMC), ou autres.

Par ailleurs, la possible implication du radon dans l'étiologie d'autres cancers ou dans le développement de pathologies non cancéreuses reste à démontrer. Bien qu'un nombre croissant d'études se soient intéressées à ces effets potentiels, leurs résultats n'ont pas fait l'objet d'une synthèse systématique récente [4–10] et l'existence de tels effets demeure par conséquent incertaine.

Des données issues de la dosimétrie et de la biologie soutiennent néanmoins l'hypothèse selon laquelle une fraction du radon inhalé dans les alvéoles pulmonaires pourrait atteindre d'autres organes via la circulation sanguine. Des études expérimentales suggèrent également que des effets sanitaires non cancéreux, notamment via des mécanismes inflammatoires, seraient biologiquement plausibles, bien que ces mécanismes restent encore insuffisamment établis à ce jour [3]. La question de l'existence d'effets sanitaires potentiels du radon en dehors du cancer du poumon reste donc ouverte aux points de vue biologique comme épidémiologique.

Par ailleurs, la majorité des données existantes proviennent d'études menées en milieu professionnel, avec des niveaux d'exposition relativement élevés, ce qui limite la caractérisation des effets liés aux faibles doses. Les relations entre l'exposition au radon à différents stades de la vie (enfance, puberté, adolescence) et la survenue d'effets sanitaires à l'âge adulte restent également peu explorées.

Face à ces lacunes, le comité scientifique des Nations Unies pour l'étude des effets des rayonnements ionisants (UNSCEAR, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) a, depuis 2019, inscrit le radon parmi ses priorités scientifiques. Cette décision s'inscrit dans ses objectifs stratégiques visant à mieux comprendre les effets biologiques et sanitaires d'une exposition chronique à de faibles doses de rayonnements ionisants, afin d'informer plus efficacement les politiques de radioprotection.

Dans cette même optique, la Commission européenne, dans le cadre de la mise en œuvre de la directive 2013/59/EURATOM qui établit les

normes de sécurité fondamentales pour la protection contre les effets sanitaires des rayonnements ionisants, a financé le projet de recherche RadoNorm¹. Ce projet européen, se déroulant sur la période 2020 - 2025 vise à réduire les incertitudes scientifiques, techniques et sociétales à chaque étape du cycle de gestion du risque radiologique lié au radon et aux matériaux radioactifs d'origine naturelle (NORM, pour Naturally Occurring Radioactive Materials). Les efforts de RadoNorm se concentrent essentiellement sur :

- le renforcement des bases scientifiques et techniques,
- l'amélioration de la caractérisation des expositions,
- l'optimisation des méthodes de mesure et de dosimétrie,
- l'amélioration de l'évaluation et de la modélisation des risques pour l'humain et l'environnement,
- l'analyse et l'optimisation des stratégies de réduction de l'exposition,
- une meilleure prise en compte des aspects sociétaux.

Cette thèse fait partie intégrante du projet européen RadoNorm, et a été financée par celui-ci. Elle s'inscrit également dans la stratégie scientifique de l'Institut français de Sûreté Nucléaire et de Radioprotection (IRSN), devenu au 1^{er} janvier 2025 l'Autorité de Sûreté Nucléaire et de Radioprotection (ASNR), et répond à la question sur les effets de l'exposition à de faibles doses (Stratégie scientifique IRSN 2015).

1.2 OBJECTIFS DE LA THESE

L'objectif principal de cette thèse est d'investiguer les potentiels effets sanitaires de l'exposition au radon en termes de cancer et de maladies chroniques non-cancéreuses. Cette démarche vise à contribuer à l'amélioration des connaissances sur les effets sanitaires de l'exposition chronique au radon, dans une perspective d'aide à l'expertise et la décision. Pour ce faire, elle s'est articulée autour de trois objectifs spécifiques :

¹ <https://www.radonorm.eu/>

Objectif 1 : Conduire une revue systématique (synthèse qualitative) de l'ensemble de la littérature disponible sur les potentiels effets sanitaires autres que cancer du poumon de l'exposition au radon, permettant d'identifier les forces, limites et lacunes de la littérature actuelle ;

Objectif 2 : Réaliser une méta-analyse (synthèse quantitative) des résultats issus d'études fournissant des données originales de qualité suffisante (constituant donc un sous-ensemble des études ciblées par l'objectif 1), sur les potentiels effets sanitaires autres que le cancer du poumon de l'exposition au radon ;

Objectif 3 : Etudier de manière approfondie les risques de plusieurs localisations cancéreuses potentiellement associés à l'exposition résidentielle au radon en population générale, en s'appuyant sur les données longitudinales d'environ 62 000 participants de la cohorte CONSTANCES. Dans le cadre de cet objectif, une attention particulière a été portée au rôle de l'âge à l'exposition, ainsi que d'autres facteurs potentiellement modificateurs d'effets.

La suite de ce manuscrit est structurée comme suit :

- **Le chapitre 2** présente des connaissances générales sur les rayonnements ionisants, et sur le radon en particulier, nécessaires à la compréhension du manuscrit. Ce chapitre résume également les principaux résultats fondamentaux concernant les effets sanitaires avérés de l'exposition au radon sur le risque de cancer du poumon ;
- **Le chapitre 3** présente un état des lieux, de la manière la plus exhaustive possible, de la littérature sur les effets sanitaires suspectés du radon, à savoir tous les autres effets potentiels que le cancer du poumon. Concrètement, ce chapitre présente la revue systématique et la méta-analyse correspondant aux objectifs 1 et 2 de la thèse, annoncés ci-dessus ;
- **Le chapitre 4** est consacré à l'analyse de risque de cancer en lien avec l'exposition résidentielle au radon, au sein de la cohorte CONSTANCES. Il correspond à l'objectif 3 de la thèse, annoncé ci-dessus ;

- **Le chapitre 5** propose une discussion synthétique de l'ensemble des travaux réalisés dans le cadre de cette thèse, ainsi que des perspectives.

2 INTRODUCTION AUX RAYONNEMENTS IONISANTS ET AU RADON

2.1 LES RAYONNEMENTS IONISANTS

2.1.1 Qu'est-ce qu'un rayonnement ionisant ?

La plupart des atomes sur terre sont stables, principalement grâce à une composition équilibrée de leur noyau, formé de deux types de particules : les neutrons (sans charge électrique), et les protons (chargés positivement). Autour de ce noyau gravitent des électrons (chargés négativement). Dans un atome de charge électrique neutre, le nombre d'électrons est égal au nombre de protons. Ce nombre de protons est appelé « numéro atomique » de l'élément considéré.

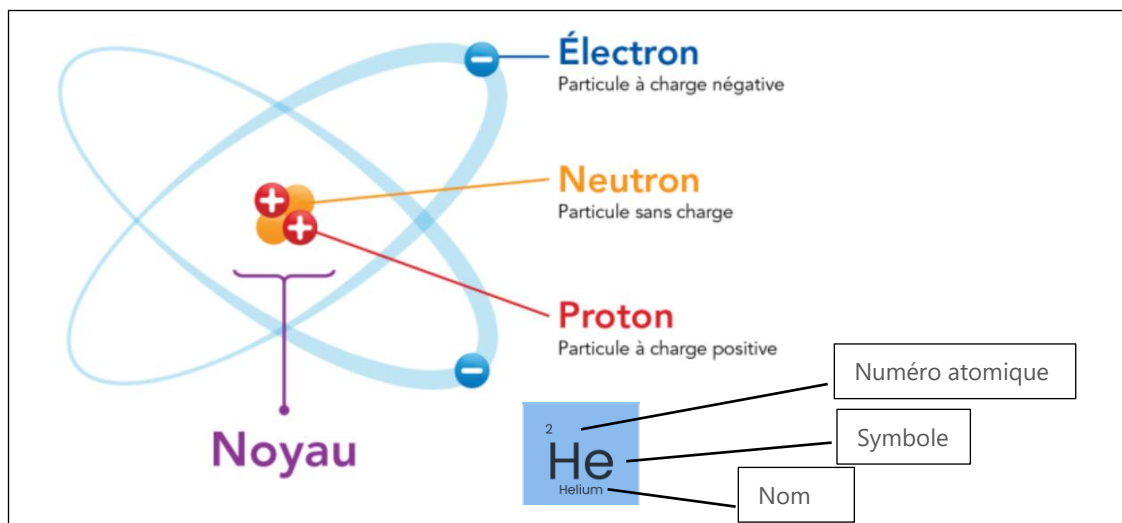


Figure 2-1 Schéma d'un atome d'hélium

Source : <https://parlonssciences.ca/ressources-pedagogiques/documents-dinformation/introduction-a-latome>

Cependant, dans certains atomes, la proportion de protons et de neutrons dans le noyau ne leur garantit pas une stabilité suffisante pour maintenir ces particules ensemble. Ces atomes instables sont appelés atomes radioactifs ou radionucléides. Dans leur quête de stabilité, les radionucléides se désintègrent en libérant de l'énergie

sous forme de rayonnements.

Les rayonnements ionisants possèdent une énergie suffisamment élevée pour détacher des électrons des atomes ou des molécules (contrairement aux rayonnements non-ionisants tels que les ondes radio, la lumière visible ou le rayonnement ultraviolet). Cette interaction provoque des modifications dues à un dépôt d'énergie lorsqu'ils traversent la matière, y compris au sein des organismes vivants. Ces modifications impliquent généralement la production d'ions (des atomes ou molécules électriquement chargés), d'où le terme rayonnements ionisants.

2.1.2 Quels sont les différents types de rayonnements ionisants ?

Les rayonnements ionisants peuvent prendre la forme de particules (par exemple : particules alpha, bêta et neutrons) ou d'ondes électromagnétiques (par exemple : rayons X ou gamma). Chacun de ces types de rayonnements ionisants se caractérise par des niveaux d'énergie différents, ce qui leur confère des pouvoirs de pénétration variés et des effets distincts sur la matière vivante.

- **Le rayonnement alpha**, composé de deux protons (chargés positivement) et de deux neutrons (énergiquement neutres), représente le type de rayonnement le plus chargé. Cette charge importante des rayonnements alpha implique qu'ils interagissent plus intensément avec les atomes environnants. En contrepartie, cette interaction réduit rapidement l'énergie de la particule et diminue ainsi son pouvoir de pénétration. Les particules alpha peuvent par exemple être arrêtées par une feuille de papier.
- **Le rayonnement bêta**, composé d'électrons (chargés négativement), porte une charge plus faible mais est plus pénétrant que le rayonnement alpha. Il peut traverser un à deux centimètres de tissu biologique.
- **Le rayonnement gamma** est composé de photons de haute énergie, qui sont des particules électriquement neutres. Ce rayonnement est plus faiblement ionisant que les rayonnements alpha et bêta, mais a une très forte capacité de pénétration dans la matière, y compris dans les tissus

biologiques.

- **Le rayonnement X**, également formé de photons, est de même nature que le rayonnement gamma mais se distingue par son origine : il est émis par le réarrangement des électrons autour du noyau, tandis que le rayonnement gamma est émis par le noyau.
- **Le rayonnement neutronique**, de nature particulaire et électriquement neutre, n'est pas directement ionisant. Cependant, du fait de sa forte masse, il peut interagir avec les noyaux des atomes, les rendant instables et déclenchant des réactions nucléaires (comme la fission, la capture radiative, etc.) qui sont elles-mêmes sources de rayonnements ionisants.

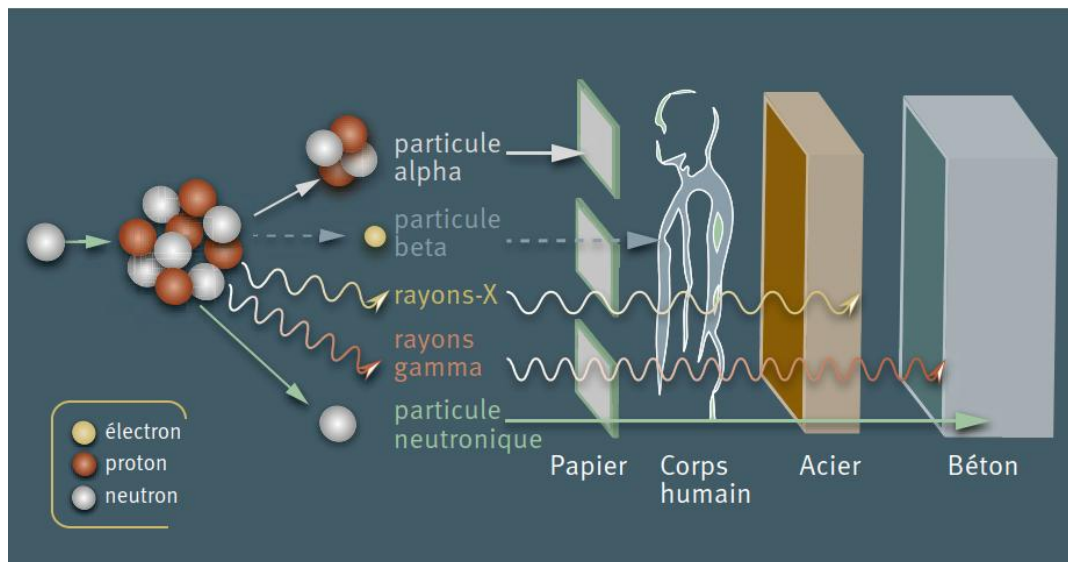


Figure 2-2 Les différents types de rayonnements ionisants et leur pouvoir de pénétration

Source : UNEP [1]

2.1.3 Quelles sont les principales sources d'exposition aux rayonnements ionisants ?

Les êtres vivants sont constamment exposés à des rayonnements ionisants provenant de sources multiples. On distingue principalement les sources naturelles (présentes de manière permanente) et les sources artificielles (créées par l'humain, depuis la découverte de la

radioactivité artificielle par Irène et Frédéric Joliot-Curie en 1934).

Les sources naturelles représentent la majorité des expositions de la population générale aux rayonnements ionisants à l'échelle mondiale, estimée à environ 80 % du total [1]. En France, la dose efficace reçue, en moyenne, par la population chaque année, entre 2014 et 2019, a été estimée à 6,5 millisievert (mSv) (Rapport IRSN /2021-00108 [11]).

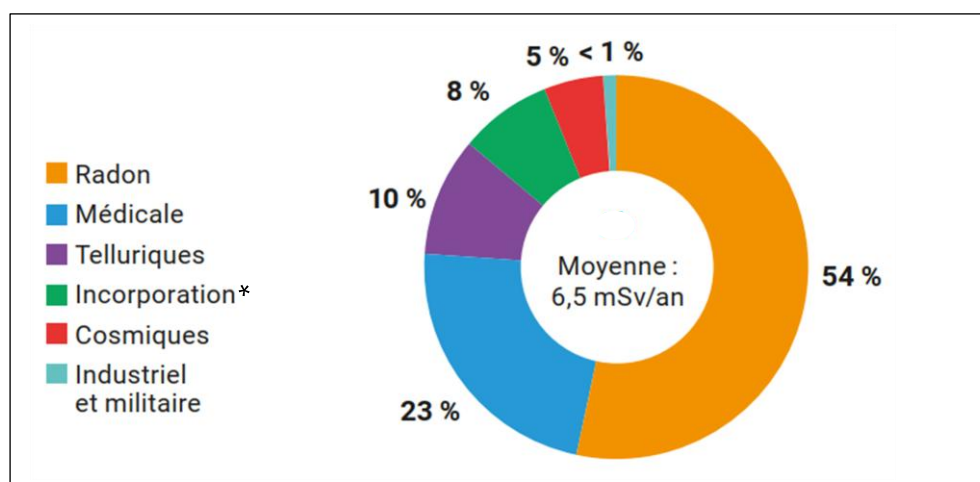


Figure 2-3 Répartition de l'exposition moyenne annuelle aux rayonnements ionisants dans la population générale en France

Source : Rapport IRSN /2021-00108 [11]

*Incorporation de radionucléides d'origine naturelle via l'alimentation

Parmi ces sources naturelles, on distingue : 1) les rayons cosmiques, en provenance de l'espace interstellaire lointain et du soleil, notamment lors d'éruptions solaires, 2) les rayonnements terrestres, émis par la croûte et le noyau terrestres, composés de radionucléides à très longue période radioactive, tels que le potassium 40, l'uranium 238 et le thorium 232 ainsi que de leurs produits de désintégration, comme le radium 226 et le radon 222 ; 3) les radionucléides naturels retrouvés dans les denrées alimentaires, par exemple le plomb 210 et le polonium 210 que l'on retrouve à des concentrations relativement élevées dans certains poissons, coquillages et crustacés.

Les sources artificielles d'exposition quant à elles sont liées aux activités humaines. Elles se sont largement développées et répandues

depuis le milieu du XXe siècle, à mesure que les scientifiques ont appris à utiliser l'énergie atomique pour de multiples applications. On distingue: 1) les expositions médicales, à visée diagnostique (ex : radiographies conventionnelles, scanners) ou thérapeutiques (radiothérapies), 2) les expositions liées à l'industrie nucléaire de routine ou accidentelles (par exemple accidents de Fukushima-Daiichi ou Tchernobyl), 3) les utilisations militaires et 4) les usages industriels extérieurs au domaine nucléaire.

2.2 LE RADON – UN GAZ OMNIPRESENT

Le radon est un radionucléide d'origine naturelle, présent dans l'atmosphère sous forme de gaz. Incolore et inodore, il émet des particules alpha. Le radon provient de la désintégration du radium 226 ou du radium 224, eux-mêmes descendants respectifs de l'uranium 238 et du thorium 232 contenus dans les roches et les sols. La désintégration du radon donne elle-même naissance à des éléments solides radioactifs (appelés descendants du radon, listés dans la Figure 2-4), puis se termine par du plomb stable.

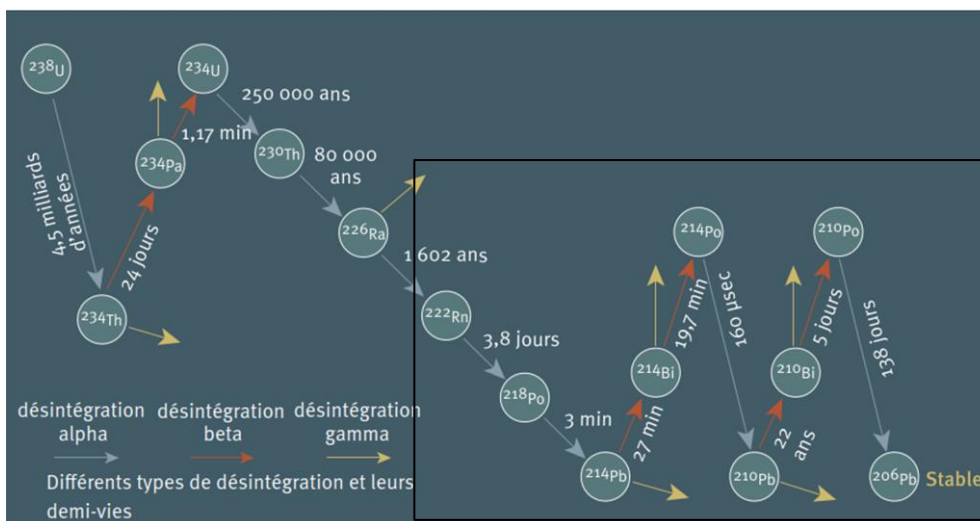


Figure 2-4 Chaîne de désintégration radioactive de l'uranium 238

Source : UNEP [1]

L'exposition au radon peut survenir dans un cadre professionnel (par exemple dans des mines, notamment d'uranium, ou d'autres espaces clos comme des cavités souterraines) ou résidentiel (en population générale). Dans le contexte d'exposition aux rayonnements ionisants en population générale, le radon constitue la principale source d'exposition à l'échelle mondiale. Il est responsable à lui seul de 42% de l'ensemble des expositions aux rayonnements ionisants [12], et de plus de 50% des expositions aux rayonnements ionisants d'origine naturelle [13].

2.3 QUELS SONT LES DETERMINANTS DE LA CONCENTRATION EN RADON DANS L'HABITAT ?

Le niveau de la concentration résidentielle en radon est influencé par plusieurs facteurs. Les premiers sont la teneur en uranium de la zone géographique où l'habitat est situé et les caractéristiques des sols, susceptibles de favoriser son exhalation vers l'atmosphère. Bien que le radon soit un gaz rare, avec une concentration très faible dans l'air extérieur, sa solubilité dans l'air et sa capacité à s'accumuler dans les lieux confinés comme l'intérieur d'un bâtiment sont non négligeables. Parmi les facteurs influençant la concentration en radon dans l'habitat figurent également le type d'habitation (maison ou appartement) et de soubassement, le matériau de construction, les étages des pièces habitées, le type de ventilation et les habitudes d'aération (ex : ouverture des fenêtres) [14].

Ainsi, dans plusieurs pays, et notamment en France, les autorités sanitaires accordent une importance au risque associé au radon, que ce soit à l'échelle nationale, régionale ou locale. Ainsi, une campagne nationale de mesure de radon a été initiée entre les années 1980 et 2000 dans un grand nombre de communes en France métropolitaine, afin de quantifier le risque radon à l'échelle nationale. D'autre part, des plans quinquennaux nationaux ont été mis en place depuis 2005 pour une meilleure gestion du risque radon. Cette gestion se traduit notamment par la mise en place d'un dispositif réglementaire et la conduite d'actions locales auprès du public et des travailleurs, et dans certains établissements recevant du public, en vue de maintenir un bas niveau d'exposition. Toutefois, le risque d'exposition à des

concentrations élevées en radon reste d'actualité et constitue une réelle menace, notamment à l'ère de la rénovation énergétique où de plus en plus de travaux d'amélioration de l'efficacité énergétique ne sont pas systématiquement accompagnés de travaux assurant une ventilation efficace de l'habitat, et par conséquent, un renouvellement suffisant de l'air intérieur.

2.4 LE CANCER DU POUMON, EFFET SANITAIRE AVÉRÉ DE L'EXPOSITION AU RADON

La voie respiratoire représente la principale voie par laquelle l'organisme humain est directement exposé au radon et à ses descendants, devant la voie digestive (par l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés) et, dans une moindre mesure, la voie transcutanée. En effet, le gaz radon et ses descendants radioactifs en suspension dans l'air peuvent se fixer aux particules fines et aux aérosols, puis être inhalés, sous forme attachée ou libre. Après inhalation, la quasi-totalité du gaz radon est rapidement exhalée, limitant son accumulation pulmonaire. En revanche, ses descendants à courte période radioactive, notamment le polonium 218 et le polonium 214, se déposent sur l'épithélium des voies respiratoires, où ils émettent des particules alpha, dotées de pouvoir ionisant élevé, qui peuvent induire des lésions significatives de l'ADN des cellules pulmonaires, en particulier lors d'expositions prolongées ou à des concentrations élevées. Ces dommages à l'ADN peuvent constituer une étape critique dans la succession d'événements biologiques qui jalonnent le processus d'oncogenèse, et conduire, à terme, au développement d'un cancer pulmonaire.

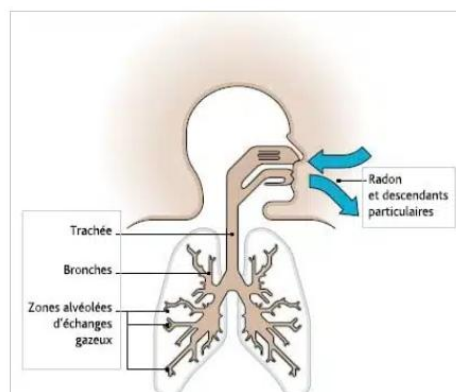


Figure 2-5 Schéma d'entrée du radon et ses descendants dans l'arbre respiratoire

Source : <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/radon/>

Comme indiqué précédemment, les études expérimentales chez l'animal, ainsi que les études épidémiologiques ont clairement démontré l'existence d'un lien causal entre l'exposition chronique au radon et l'augmentation du risque de cancer du poumon. Ainsi, en 1988, le CIRC a classé le radon parmi les cancérigènes pulmonaires certains (groupe 1) chez l'homme [2].

2.4.1 Effets de l'exposition professionnelle au radon chez les travailleurs de mines

Les premières études épidémiologiques visant à évaluer les effets sanitaires associés à l'exposition au radon ont été menées principalement chez des mineurs travaillant en profondeur dans des galeries de mines d'uranium, mais également dans des mines d'étain, de fer ou de fluorine au sein desquelles les concentrations en radon étaient particulièrement élevées.

Il s'agissait essentiellement d'études de cohortes, incluant majoritairement des hommes indemnes de cancer au moment de leur inclusion et suivis pendant de longues périodes pouvant excéder leur durée d'activité professionnelle. Au terme de la période de suivi, leur statut vital et, le cas échéant, leur date de décès étaient déterminées. Pour les personnes décédées, la cause du décès était recherchée *via* les certificats de décès ou d'autres registres, afin de pouvoir analyser ces causes de décès en lien avec leur niveau d'exposition au radon.

L'exposition professionnelle au radon était le plus souvent exprimée en working level month (WLM), unité définie comme toute combinaison des descendants à vie courte du radon présents dans un litre d'air, conduisant au total à la libération de $1,3 \times 10^5$ MeV d'énergie potentielle sous forme de particules alpha [15]. L'exposition cumulée d'un individu à cette concentration pendant un mois de travail standard de 170 heures (ou par exemple, à une concentration deux fois plus élevée pendant une durée deux fois plus courte, etc.) correspond à un WLM [16].

Ces cohortes ont d'abord été analysées une à une et ont ensuite fait l'objet d'analyses conjointes destinées à accroître la puissance des

analyses statistiques. D'après les résultats obtenus, la relation exposition-risque entre l'exposition au radon et le risque de cancer du poumon observée chez les mineurs (tout comme la relation entre l'exposition aux rayonnements ionisants et le risque de cancer solide) suit une forme linéaire sans seuil, appuyés par plusieurs arguments tirés d'études expérimentales sur les effets biologiques des particules alpha [3,17].

Plusieurs facteurs susceptibles de modifier cette relation ont été identifiés à savoir : le temps écoulé depuis l'exposition, le débit d'exposition et le tabagisme (actif). Les analyses ont mis en évidence une diminution du risque relatif avec l'âge atteint et le temps depuis l'exposition, un effet inverse du débit de dose (un risque plus élevé en cas d'exposition chronique à un débit plus faible comparé à une exposition cumulée équivalente mais délivrée plus rapidement), ainsi qu'une interaction sub-multiplicative entre le radon et le tabac [18]. L'excès de risque relatif (ERR) de décès par cancer du poumon estimé à partir des 11 cohortes était de 0.59 par 100 WLM. En 1999, ces résultats ont servi de base au National Research Council (NRC) des Etats-Unis d'Amérique, dans son VI^e rapport sur les effets biologiques des rayonnements ionisants (Biological Effect of Ionizing Radiation, BEIR VI), pour extrapoler les risques observés chez les travailleurs de mines à la population générale. [19].

Par la suite, en 2019, l'UNSCEAR a réalisé une revue systématique, suivie d'une méta-analyse du risque de cancer lié à l'exposition au radon, incluant les études publiées entre 2006 et 2012. Au total, 21 études sur le risque de cancer du poumon associé à l'exposition professionnelle au radon ont été prises en compte. Un ERR de 0,60 (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,34–0,87) par 100 WLM a été mis en évidence. L'ERR par 100 WLM était toutefois plus élevé (1,53 ; IC 95 % : 1,11–1,94) lorsqu'il était estimé dans le sous-groupe des mineurs recrutés sur des périodes plus récentes, bénéficiant d'une estimation plus précise de l'exposition et exposés à des niveaux cumulatifs plus faibles [15].

Outre les facteurs modificateurs de la relation dose-réponse ou exposition-risque précédemment évoqués, une récente étude conjointe nommée PUMA (Pooled Uranium Miners Analysis)

regroupant les données originales de sept cohortes de mineurs d'uranium de fond, d'Amérique du Nord et d'Europe, soit 119 709 hommes exposés professionnellement au radon, a également montré que le risque de cancer du poumon variait en fonction de l'âge au moment de l'exposition. Les estimations les plus élevées ont été observées chez les travailleurs exposés à un âge plus avancé [20].

2.4.2 Effets de l'exposition résidentielle au radon chez les adultes en population générale

L'accumulation de preuves attestant du rôle causal du radon dans la survenue du cancer du poumon chez les travailleurs de mines souterraines exposés à de fortes concentrations a suscité de nombreuses interrogations et préoccupations quant au risque sanitaire que l'exposition au radon pouvait représenter pour la population générale.

À partir des années 1980, un nombre croissant d'études épidémiologiques a été conduit en Europe, en Amérique du Nord et en Asie afin d'examiner l'association entre l'exposition résidentielle au radon et le risque de cancer du poumon en population générale. Il s'agissait, pour l'essentiel, d'études cas-témoins, dont le principe consiste à comparer l'exposition estimée des sujets décédés d'un cancer du poumon à celle de témoins indemnes, appariés selon certaines variables sociodémographiques. Le plus souvent, des mesures directes de radon, réalisées sur quelques jours à plusieurs mois, ont été utilisées pour reconstituer l'exposition cumulée au cours des 25 à 35 années précédentes, bien que les variations saisonnières n'aient généralement pas été prises en compte. L'exposition résidentielle au radon est exprimée en becquerels par mètre cube ($\text{Bq}\cdot\text{m}^{-3}$), unité correspondant au nombre de désintégrations radioactives par seconde dans un mètre cube d'air. L'exposition cumulée sur une période donnée est quantifiée en $\text{Bq}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{années}$.

Prises individuellement, ces études n'ont majoritairement pas mis en évidence d'association statistiquement significative entre le radon et le risque de cancer du poumon, en raison notamment d'effectifs limités et d'incertitudes importantes, relatives à la reconstitution rétrospective

de l'exposition, limitant ainsi leur puissance statistique pour mettre en évidence un risque associé au radon.

En revanche, trois analyses conjointes des études cas-témoins européennes [21], nord-américaines [22], et chinoises [23] ont permis d'établir de manière robuste que l'exposition résidentielle au radon contribue à la survenue d'un nombre non négligeable de cancers du poumon en population générale [21]. Ces travaux suggèrent également qu'un risque accru de cancer du poumon ne peut être écarté même pour des concentrations inférieures à 200 Bq.m⁻³, seuil au-delà duquel des mesures de remédiation sont actuellement préconisées dans de nombreux pays.

Plus récemment, une revue systématique et une méta-analyse ont été réalisées sur 24 études cas-témoins. Au total, 2 341 cas non-fumeurs de cancer du poumon, 8 967 témoins non-fumeurs, 9 937 cas fumeurs de cancer du poumon et 12 463 témoins fumeurs ont été inclus. Les ERR ajustés pour une augmentation de 100 Bq.m⁻³ étaient estimés à 0,15 (IC 95 % : 0,06–0,25) chez les non-fumeurs et à 0,09 (IC 95 % : 0,03–0,16) chez les fumeurs, confirmant que le radon constitue l'un des principaux facteurs de risque du cancer du poumon en population générale, surtout chez les non-fumeurs [24].

Tableau 2-1 Résumé de risques de cancer du poumon associés au radon à partir d'études conjointes internationales ou de méta-analyse

Référence	Nombre d'études incluses	Nombre de cas de cancer du poumon	Nombre de témoins	Période d'exposition	Excès de risque /100 Bq.m ³ (%) (IC 95 %)
<i>Analyses conjointes</i>					
Europe (Darby et al. 2006 [21])	13	7 148	14 208	5-35	8 (3 ; 16)
Amérique du nord (Krewski et al. 2005 [22])	7	3 662	4 966	5-30	11 (0 ; 28)
Chinoises (Lubin et al. 2004 [23])	2	1 050	1 995	5-30	13 (1 ; 36)
<i>Méta-analyse d'études originales</i>					
République Tchèque, Espagne, USA (UNSCEAR 2019 [15])	24	12 278	21 430	-	13

En 2012, la médiane de la fraction attribuable populationnelle de la mortalité par cancer du poumon, imputable au radon était estimée à 16,5%, selon le modèle exposition–âge–concentration issu du rapport BEIR VI [19], sur la base des données recueillies lors d'enquêtes nationales, représentatives, dans 66 pays [25]. En France, cette fraction de cancer du poumon attribuable au radon a été estimée à environ 10% en mortalité (en 2012) et en incidence (en 2015), correspondant à environ 1,2% de l'ensemble des nouveaux cas de cancer, toutes localisations confondues, à cette période [26,27].

2.5 QUELS SONT LES EFFETS SANITAIRES ENCORE DEBATTUS DE L'EXPOSITION AU RADON ?

Le chapitre 3 est entièrement consacré à la question des effets sanitaires encore débattus de l'exposition au radon, en particulier les risques d'autres cancers que le cancer pulmonaire, et de pathologies chroniques non cancéreuses.

3 REVUE SYSTEMATIQUE ET META-ANALYSE SUR LES POTENTIELS EFFETS SANITAIRES AUTRES QUE CANCER DU POUMON DE L'EXPOSITION AU RADON

Dans ce chapitre, je présente l'état des lieux de la littérature sur les effets sanitaires potentiels du radon autres que le cancer du poumon, qui sont des effets suspectés de l'exposition au radon. Après un rappel des principes d'une revue systématique et d'une méta-analyse, ainsi que de la question de recherche centrale, je détaille : (1) les étapes clés de la méthodologie adoptée, depuis l'identification des références bibliographiques à partir des moteurs de recherche jusqu'à leur inclusion dans les analyses qualitatives et quantitatives ; (2) les principaux résultats obtenus ; et enfin (3) je discute des forces et limites de l'étude dans son ensemble, ainsi que de l'interprétabilité des résultats au regard de la méthodologie appliquée et de la qualité des études incluses.

3.1 DEFINITIONS D'UNE REVUE SYSTEMATIQUE ET D'UNE META-ANALYSE

Une revue systématique est une approche de recherche qui consiste à faire une synthèse des études disponibles dans la littérature en vue de répondre à une question de recherche spécifique. Ces études doivent répondre à un certain nombre de critères prédéfinis par les investigateurs autour de cinq points clés communément résumés par l'acronyme PICOS, signifiant : 1) Participants, 2) Intervention (qui peut être alternativement une exposition d'intérêt), 3) Comparateur (groupe contrôle au regard de l'intervention ou de l'exposition), 4) Outcome (événement de santé d'intérêt), et 5) Schéma de l'étude. La synthèse peut aller d'une simple narration sur la base d'analyses purement qualitatives des différentes études sélectionnées et de leurs résultats (revue narrative), jusqu'à la quantification d'un effet moyen pondéré à partir des résultats issus des différentes études sélectionnées, sur la base d'analyses statistiques quantitatives (méta-analyse). Une telle quantification d'effet moyen pondéré est possible lorsque les études sélectionnées sont suffisamment homogènes au regard des

méthodologies et des mesures d'effets utilisées. Lorsqu'elles sont conduites selon les lignes directrices du Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [28,29] qui est un ensemble minimal d'éléments basé sur des niveaux de preuves à rapporter dans les revues systématiques et méta-analyses, et qui constitue la référence (« gold standard ») pour leur réalisation, et lorsqu'elles incluent des études de bonne qualité, une revue systématique suivie d'une méta-analyse possèdent un niveau de preuve intermédiaire à élevé dans la hiérarchie des preuves scientifiques en épidémiologie (Figure 3-1).

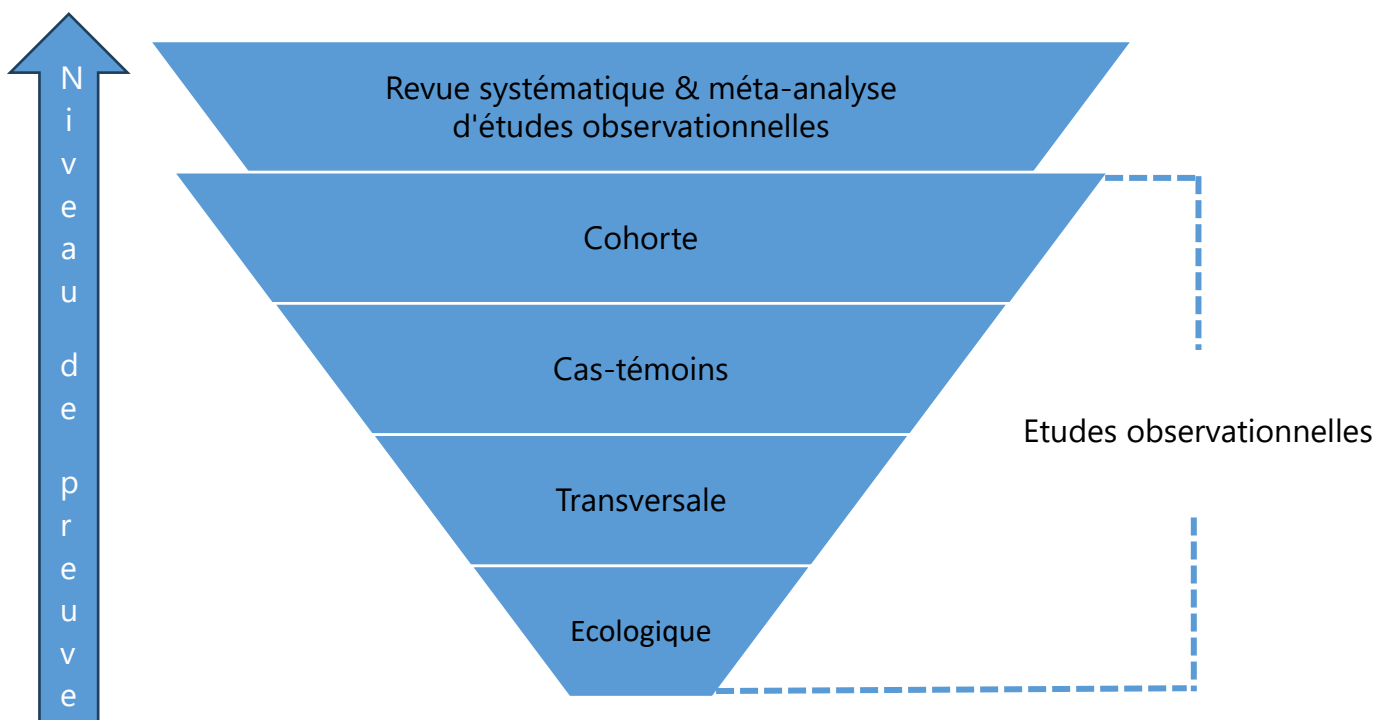


Figure 3-1 Niveau de preuve scientifique selon le schéma d'étude en épidémiologie

3.2 QUESTIONS DE RECHERCHE

Suite à la publication durant les dernières décennies d'un nombre croissant d'études conduites sur l'exposition au radon et le risque de maladies autres que le cancer du poumon, plusieurs études conjointes et méta-analyses ont examiné ces potentiels effets sanitaires en se

basant sur des données individuelles et sur des résultats issus d'études originales, respectivement [30–34]. Généralement, les études individuelles ne permettaient pas d'aboutir à des résultats concluants [35–37]. Les précédentes revues systématiques et méta-analyses ont porté sur une ou très peu de maladies, en lien avec une exposition professionnelle au radon (chez les travailleurs de mines) ou bien avec une exposition résidentielle (en incluant soit des enfants soit des adultes en population générale, et rarement les deux à la fois). Ces études se sont soldées par des résultats non concluants.

Durant cette thèse, il a été jugé pertinent de réaliser un état des lieux approfondi, actualisé et exhaustif de la littérature sur la question des potentiels autres effets sanitaires du radon, en conduisant une revue systématique et méta-analyse, couvrant à la fois l'exposition professionnelle et résidentielle au radon, les populations d'enfants et d'adultes, pour un large éventail de cancers et de maladies chroniques non cancéreuses, à l'exception du cancer du poumon pour lequel le lien causal avec l'exposition au radon est déjà solidement établi.

3.3 METHODOLOGIE

Dans un souci de transparence et de clarté, ce travail a été mené et rapporté en conformité avec les lignes directives PRISMA [28,29]. Préalablement au démarrage de l'étude, j'ai enregistré le protocole de l'étude sur PROSPERO² sous le numéro d'identification CRD42023474542. PROSPERO est un registre international de revues systématiques produit par le Centre for Reviews and Dissemination (CRD) et financé par le National Institute for Health and Care Research (NIHR), qui vise à promouvoir la transparence et la science ouverte, réduire les biais de publication et aider à prévenir la duplication involontaire. Il offre un accès facile à des informations clés concernant les revues prévues, en cours ou terminées. Étant donné que cette étude n'incluait pas de données individuelles, mais uniquement des données agrégées ou des résultats d'analyses extrait(e)s de publications portant sur des données individuelles, l'obtention d'un consentement éclairé

² <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>

n'était pas nécessaire. L'approbation d'un comité d'éthique n'était pas non plus nécessaire.

3.3.1 Sources d'information et stratégie de recherche

Une étape déterminante dans la stratégie de recherche est le choix des mots clés qui serviront à construire une requête bibliographique garantissant l'exhaustivité et la précision des études identifiées en lien avec la question de recherche traitée. Ainsi, j'ai travaillé en amont avec une bibliothécaire de l'ASNR afin de définir les mots clés adéquats, puis construire une requête bibliographique de sorte à identifier de la manière la plus large possible toutes les études publiées sur le radon. Nous avons fait le choix de ne pas spécifier le nom des maladies ainsi que les MeSH (Medical Subject Headings) termes correspondants afin de permettre l'identification des articles publiés sur toutes les maladies, malignes ou non, en lien avec l'exposition au radon. Une fois construite, la requête bibliographique a été exécutée en mars 2023 dans les moteurs de recherches suivants : PubMed, ScienceDirect, Scopus, ScieLo et HAL. Lorsque cela était possible, je filtrais sur la langue et la période de publication pour limiter l'identification aux études publiées en langue française ou anglaise, entre le 1^{er} janvier 1990 et le 13 mars 2023, date à laquelle la recherche bibliographique a été effectuée (Tableau 3-1).

Tableau 3-1 Requête bibliographique et moteur de recherche consulté

Requête bibliographique	Moteur de recherche	Restriction (filtre)
("Radon exposure") OR ("Exposure to radon") OR ("Exposure of radon") OR ("Exposure to Rn") OR ("Exposure of Rn") OR ("Exposed to radon") OR ("Residential radon") OR ("Radon concentration") OR ("Working level month") OR ("WLM")	PubMed	Text availability (Full text available) Publication date (01/01/1990 to 31/03/2023) Specie (Humans) Language (English; French) Publication type (classical article)
	Scopus	Subject area Publication date (1990 to 2023) Language (English; French) Publication type (classical article)
	ScienceDirect	Subject area restriction Publication date (1990 to 2024) Publication type (research article)
	ScieLo	Document type (Article)
	HAL	Content type (Article; Thèse; Pré-publication)

3.3.2 Critères d'éligibilité

Afin d'inclure des études en lien avec la question de recherche, j'ai défini des critères d'éligibilité en amont de la recherche bibliographique. Les études étaient incluses lorsqu'elles respectaient l'ensemble des critères suivants :

- 1) Population et exposition à l'étude : travailleurs de mines exposés professionnellement au radon, ou adultes et enfants en population générale exposés au radon dans un contexte résidentiel (via l'eau de boisson ou l'air inhalé). Les études étaient exclues lorsqu'il manquait des données spécifiques à l'historique de l'exposition au radon ou lorsque l'intérêt de la recherche était porté sur l'ensemble des sources de rayonnement ionisant, sans la possibilité de distinguer l'exposition au radon de l'exposition à d'autres sources de rayonnement ionisant ;

- 2) Groupe contrôle ou de comparaison (lorsque cela est applicable) : Personnes ayant des niveaux d'exposition au radon plus faibles (idéalement, minimales dans le cas d'un groupe contrôle interne à la population d'étude) ou une population de référence spécifique (par exemple, les travailleurs de mines d'un pays comparés à la population nationale du même pays) ;
- 3) Outcome ou événement de santé d'intérêt : morbidité (incidence/prévalence) ou mortalité due à toute maladie maligne et chronique non maligne, à l'exclusion du cancer du poumon. Les études/résultats étaient exclu(e)s lorsque l'événement de santé d'intérêt était « tout cancer combiné », c'est-à-dire, cancer du poumon inclus ;
- 4) Schéma de l'étude : étude originale, individuelle ou conjointe, de type cohorte, cohorte de cas, cas-témoins, transversale ou écologique. Les études de cas, les revues systématiques et/ou méta-analyses utilisant des résultats issus d'études originales ainsi que les études ayant analysé des données simulées uniquement étaient exclues.

Lorsque plusieurs études portaient sur la même population (avec chevauchement total ou partiel), seule l'étude ayant la période de suivi la plus longue ou la taille d'échantillon la plus importante était retenue. De plus, les études conjointes sur données individuelles de différentes populations géographiques (internationales) étaient privilégiées comparées aux études individuelles.

3.3.3 Sélection des études et processus d'extraction des données

Les références bibliographiques identifiées ont été ensuite exportées sous forme de bases de données au format .txt, .bib ou .ris vers le site internet RAYYAN³, qui est une plateforme conçue pour les chercheurs effectuant des revues systématiques de la littérature dans laquelle toute la partie d'identification des doublons et une partie de la sélection (examen des titres et résumés) ont été gérées. L'un des avantages dont dispose RAYYAN est qu'elle offre la possibilité de

³<https://www.rayyan.ai/>

pouvoir mener des revues collaboratives et une sélection des études en double aveugle.

La sélection des études a été réalisée à plusieurs (par trois investigateurs : EC pour Enora Cléro ; OL pour Olivier Laurent ; et moi-même) et en aveugle, afin de minimiser la subjectivité dans l'examen de l'éligibilité des études selon les critères d'inclusion et d'exclusion mentionnés précédemment. Après suppression des doublons, EC et moi-même avons examiné de manière indépendante les titres et, si nécessaire, les résumés au regard des critères d'éligibilité. Les références manifestement non pertinentes ont été exclues. Les désaccords à cette étape ont été résolus par discussions. Lorsque cela s'avérait nécessaire, l'avis du troisième investigateur (OL) a été sollicité. Par la suite, j'ai récupéré et examiné avec attention les textes intégraux des études restantes potentiellement éligibles afin de statuer sur leur inclusion ou leur exclusion définitive. En cas d'incertitude, les autres investigateurs (EC et OL) ont été consultés. Les motifs d'exclusion à ce stade sont rapportés en Figure 3-2 et en annexe, Tableau 7-1).

Enfin, j'ai réalisé une extraction des informations pertinentes ci-dessous des articles sélectionnés :

- 1) Données de publication (premier auteur, année de publication), contexte géographique et période d'étude ;
- 2) Schéma d'étude ;
- 3) Autres caractéristiques de la population d'étude (travailleurs de mines, enfants ou adultes en population générale, âge moyen/médian) et taille de l'échantillon ;
- 4) Caractéristiques de l'évaluation de l'exposition au radon ;
- 5) Covariables d'ajustement incluses dans les modèles de régression en vue de contrôler les biais potentiels ;
- 6) Événement(s) de santé étudié(s) ;
- 7) Nombre de cas et, le cas échéant, nombre de témoins ;
- 8) Principaux résultats.

Si une étude rapportait à la fois des données d'incidence et de mortalité, les deux ont été extraites. Les résultats issus de modèles multivariés/entièrement ajustés (moins parcimonieux) ont été privilégiés aux résultats issus de modèles bruts ou plus parcimonieux.

Les résultats pour l'ensemble de la population d'étude ont été privilégiés aux résultats stratifiés (par exemple, les résultats par sous-groupe de population). Lorsque plusieurs événements de santé étaient étudiés et/ou plusieurs mesures d'effet étaient rapportées dans une même étude, chacun des résultats a été extrait, en veillant à éviter toute duplication ou tout chevauchement avec d'autres études.

3.3.4 Évaluation de la qualité des études sélectionnées

J'ai évalué la qualité des études incluses en utilisant deux outils d'évaluation à la fois :

- 1) L'échelle Newcastle Ottawa (NOS)⁴ pour les études de cohorte, cas-témoins et transversales ;
- 2) Un outil d'évaluation proposé par UNSCEAR dans son rapport de 2017 [38].

L'outil de l'UNSCEAR aborde des questions méthodologiques spécifiques aux études épidémiologiques dans le domaine des radiations et s'applique à toutes les études incluses dans la revue, y compris les études écologiques qui ne sont pas prises en compte par l'échelle NOS. Afin de limiter les biais de subjectivité potentiels, une session d'entraînement et de validation a été initiée entre EC et moi-même. A cette occasion, nous avons évalué de manière indépendante, la qualité de quatre études sélectionnées aléatoirement, de sorte que chacune corresponde à un type de schéma d'étude distinct. Les scores/niveaux de qualité globaux et sous-dimensionnels ont été comparés, et toute discordance a fait l'objet de discussions approfondies, pour établir des règles de décision harmonisées et consolidées pour la suite de l'évaluation.

Le score NOS global varie de 0 à 9 pour les études de cohorte et cas-témoins, et de 0 à 10 pour les études transversales. Les études qui avaient obtenu un score NOS global d'au moins 6 (ou d'au moins 7 pour les études transversales) ont été considérées comme de qualité « élevée ». Celles avec un score NOS global de 4-5 (ou 5-6 pour les

⁴ https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

études transversales) ont été considérées de qualité « moyenne », sinon elles ont été considérées de qualité « faible ».

L'outil de l'UNSCEAR pour l'évaluation de la qualité des études distingue huit domaines pour lesquels une étude est évaluée et jugée de qualité « très faible, faible, modérée ou élevée », à savoir :

- 1) Méthodes de sélection des participants à l'étude ;
- 2) Méthodes d'évaluation de l'exposition ;
- 3) Méthodes de certification de l'événement de santé d'intérêt ;
- 4) Sources de biais spécifiques au schéma d'étude ;
- 5) Méthodes de contrôle de biais de confusion ;
- 6) Méthodes statistiques ;
- 7) Rapport d'étude ;
- 8) Déclaration des conflits d'intérêt par les auteurs.

Ainsi, pour déterminer le niveau de qualité global d'une étude, un sous-score de 1 à 4 a été attribué à chaque domaine, selon son niveau de qualité. La moyenne des sous-scores a ensuite été calculée, et le niveau de qualité global de l'étude a été jugé très faible, faible, modéré, ou élevé lorsque le score moyen était respectivement $\leq 1,5$; $> 1,5-2,5$; $> 2,5-3,5$; ou $\geq 3,5$.

3.3.5 Méta-analyse

3.3.5.1 Critères d'éligibilité supplémentaires spécifiques à la méta-analyse

Des critères supplémentaires ont été définis pour sélectionner les études à inclure dans la méta-analyse. Les études ne fournissant pas d'estimation quantitative de l'effet ont été exclues. Les études écologiques ont systématiquement été exclues, compte tenu de leurs limites inhérentes vis-à-vis de la transposition de leurs résultats à l'échelle individuelle. Les études ne considérant que l'eau de boisson comme source d'exposition au radon ont été également exclues pour des raisons d'homogénéisation et d'interprétabilité des résultats, la plupart des études portant sur l'exposition par voie aérienne. Les analyses ont été limitées aux études dans lesquelles les estimations de l'exposition au radon étaient traitées en tant que variable continue dans le modèle de régression, car il n'était pas prévu de réaliser une « méta-analyse dose-réponse », qui consiste à combiner les résultats

d'estimation de risque par niveau d'exposition catégorielle pour obtenir une estimation de risque par unité ou incrément d'exposition [39,40], compte tenu des incertitudes associées à cette méthode d'une part, et du grand nombre d'analyses à effectuer d'autre part.

Outre ces critères, aucune étude n'a été exclue sur la base des résultats de l'évaluation de la qualité des études, puisque toutes les études éligibles étaient au moins de qualité modérée d'après les outils NOS et UNSCEAR (Tableau 7-2 et Tableau 7-3).

Les mesures d'effet d'intérêt estimant le risque ou la relation exposition-risque sont les suivantes :

- le rapport d'incidence standardisé ou *Standardized Incidence Ratio* (SIR),
- le rapport de mortalité standardisé ou *Standardized Mortality Ratio* (SMR),
- le rapport de taux d'incidence/risque relatif d'incidence ou *Incidence Rate Ratio/Relative Risk* (IRR),
- l'excès de risque relatif ou *Excess Relative Risk* (ERR),
- le rapport de cotes ou *Odds Ratio* (OR),
- le rapport de risques instantanés ou *Hazard Ratio* (HR).

Chaque fois que nécessaire, les estimations de la relation exposition-risque (IRR, OR, HR) ont été converties afin d'être toutes exprimées sous forme de rapport de risque (Risk Ratio, RR) [30], de manière à pouvoir les combiner, en supposant qu'elles estiment des tailles d'effet comparables dans des conditions appropriées (par exemple, pour l'OR, lorsque l'événement de santé est rare, et que le RR est inférieur à 2) [41,42]. Un dernier critère d'exclusion a été appliqué aux études rapportant des estimations de SIR et de SMR : une étude était exclue lorsque les SIRs ou SMRs estimés étaient nuls, puisque leur logarithme était infini et ne pouvait donc pas être correctement traité dans les analyses.

3.3.5.2 Extraction et gestion des données

Les estimations d'effet et leur IC 95 % et/ou les *p-values* associées ont été extraits des articles éligibles à la méta-analyse. Concernant les SIRs

et SMRs, les IC 95 % n'étaient pas toujours disponibles dans certains cas. Je les ai donc estimés en utilisant la méthode de Vanderbroucke [43] :

$$IC95\% = \frac{(\sqrt{a} \pm Z_{1-\alpha/2} \times 0.5)^2}{\lambda}$$

où a est le nombre de cas observés, λ le nombre de cas attendus, Z la valeur d'une statistique de test unitaire normale correspondant à α , qui est la probabilité d'erreur de type 1 (ici, $\alpha = 0,05$, ce qui signifie $Z = 1,96$ pour un test bilatéral).

Pour les études portant sur l'exposition professionnelle au radon, les estimations de la relation exposition-risque ont toutes été calculées pour une augmentation de la concentration en radon de 100 WLM. Pour les études portant sur l'exposition résidentielle au radon, les estimations de la relation exposition-risque pour 100 Bq/m³ étaient privilégiées à celles pour 10 Bq/m³ ou 1000 Bq/m³.années, et si nécessaire, le RR correspondant pour 100 Bq/m³ a été calculé.

Dans trois études [44–46], l'IRR ou l'OR pour 1000 Bq/m³.années ont été rapportés. De ce fait, un calcul du RR a été effectué pour 100 Bq/m³ en utilisant l'équation suivante :

$$RR_{100} = e^{(\log(RR_{1000})/10)}$$

Dans une étude [47], il a été rapporté un HR pour 10 Bq/m³. J'ai ainsi calculé le HR correspondant pour 100 Bq/m³ en utilisant l'équation ci-après :

$$RR_{100} = e^{(\log(RR_{10}) \times 10)}$$

Dans la mesure du possible, les estimations de relation exposition-risque issues d'un modèle de risque non linéaire (i.e. : RR) étaient privilégiées à celles issues d'un modèle de risque linéaire (ie. : ERR, car les estimations issues de ce dernier sont plus difficiles à combiner de manière méta-analytique en raison de la difficulté des méthodes statistiques existantes à quantifier raisonnablement la variance spécifique à chaque étude dans le cas de modèles linéaires. Richardson et al. [48] ont récemment proposé une approche alternative pour

pallier cette difficulté, mais elle nécessite de connaître la concentration en radon maximale enregistrée dans chaque étude incluse, ce qui n'est pas systématiquement rapporté.

Ainsi, lorsque seul l'ERR était fourni dans une étude, le RR était calculé selon l'équation :

$$RR = 1 + ERR \text{ [49]}$$

Ceci a également été appliqué aux bornes de l'IC 95 %. Dans certains cas, la limite inférieure (l) de l'IC 95 % n'était pas rapportée, mais la limite supérieure (u) fournie [50–53]. J'ai ainsi estimé la borne inférieure en utilisant l'équation :

$$l = 2 \times ERR - u$$

Cette équation repose sur l'hypothèse selon laquelle IC 95 % était symétrique. Lorsque seuls l'estimation ponctuelle de l'ERR et son p associé étaient fournis [50–56], les bornes de l'IC 95 % étaient calculées sur la base du statistique de Wald :

$$IC95\% = ERR \pm Z_{\alpha/2} \times \left(\frac{ERR}{Z_p} \right)$$

où $\alpha = 0.05$, $Z_{\alpha/2} = 1.96$, and Z_p , la valeur de Z correspondant au p associé à l'estimation ponctuelle de l'ERR.

3.3.5.3 Définition des événements de santé d'intérêt

Dans la plupart des études incluses, les maladies ou groupes de maladies ont été défini(e)s en suivant la classification internationale des maladies (CIM). Une attention particulière a été portée aux codes CIM, lorsqu'ils sont rapportés dans les articles, afin de garantir que seules les études utilisant une définition similaire pour une maladie donnée soient combinées. Lorsqu'une étude ne portait pas sur une maladie d'intérêt dans sa globalité, mais plutôt sur un sous-type de maladie spécifique, par exemple la leucémie lymphoïde aigue au lieu de la leucémie, elle a été comptée dans les analyses sur la maladie globale (c'est-à-dire que l'estimation de risque de la leucémie lymphoïde compte dans la quantification d'un risque moyen pondéré

de leucémie). De plus, lorsque cela était approprié, différentes maladies ont été regroupées pour former des groupes de maladies relativement larges et homogènes.

3.3.5.4 Analyses statistiques

3.3.5.4.1 Investigation de l'hétérogénéité inter études

Deux modèles statistiques sont couramment utilisés lors d'une méta-analyse : le modèle à effet fixe et le modèle à effet aléatoire [57].

Dans le modèle à effet fixe, on fait l'hypothèse qu'il existe une seule véritable taille d'effet sous-jacente à toutes les études incluses dans l'analyse, et que toutes les différences observées entre les résultats des études ne sont rien d'autre qu'une conséquence des fluctuations d'échantillonnage. La méta-analyse dans ce cas consiste à estimer cette taille d'effet, commune et généralisable à l'ensemble des études incluses dans l'analyse.

En revanche, dans le modèle à effets aléatoires, on autorise la possibilité que les tailles d'effet réelles diffèrent d'une étude à l'autre : il se peut que toutes les études partagent une taille d'effet commune, mais il est également possible que celle-ci varie selon les études. La méta-analyse dans ce dernier cas consiste à estimer la moyenne d'une distribution de tailles d'effet observées dans les études incluses dans l'analyse.

Ainsi, la recherche et la quantification de l'hétérogénéité entre les tailles d'effet E (SIR, SMR, RR, dans le cadre de la présente étude) issues des différentes études i que l'on souhaite combiner ou agréger est une étape cruciale dans la conduite d'une méta-analyse, en vue de guider le choix du modèle statistique qui s'y prête le mieux. La présence d'hétérogénéité signifie qu'il existe au moins une des études i telle que son E_i diffère de θ (l'effet commun), et que cette différence ne peut être expliquée uniquement par le hasard. En présence d'hétérogénéité significative, il est important de faire le choix d'une méthode appropriée, permettant de prendre en compte l'existence de ces différences substantielles entre tailles d'effet dans l'estimation de l'effet moyen pondéré commun.

Plusieurs approches de quantification d'hétérogénéité existent.

Dans le cadre de cette thèse, deux approches ont été utilisées simultanément pour investiguer la présence d'hétérogénéité entre études : le test statistique Q de Cochrane, et l'indice I^2 . Un test de Q avec une valeur de $p < 0,1$ a été considérée comme une « détection d'hétérogénéité », et une valeur de I^2 d'environ 25%, 50% ou 75% représentait respectivement une hétérogénéité faible, modérée ou élevée [58].

3.3.5.4.2 Méthodes d'estimations de l'effet moyen pondéré

Par défaut, il a été utilisé la méthode de l'inverse de la variance avec effets aléatoires, indépendamment des résultats des tests d'hétérogénéité pour estimer le SIR moyen pondéré (metaSIR), le SMR moyen pondéré (metaSMR) et le RR moyen pondéré (metaRR), en combinant au moins deux estimations issues des études incluses. L'estimateur de Der-Simonian & Laird a été utilisé pour estimer la variance inter-études τ^2 [59].

Pour chaque événement de santé, des analyses ont été conduites séparément 1) pour les travailleurs de mines exposés au radon (l'exposition étant alors exprimée en WLM), 2) pour les enfants, et 3) pour les adultes de la population générale exposés au radon (l'exposition étant alors exprimée en concentration moyenne annuelle en Bq/m³ pour les populations 2) et 3), l'exposition étant résidentielle). De plus, les données d'incidence et de mortalité ont été analysées séparément.

3.3.5.4.3 Influence des études de petites tailles d'échantillon et le biais de publication

Un problème important auquel les résultats d'une méta-analyses peuvent être sujets est le biais de publication [60]. Il est la conséquence de la publication des résultats d'une étude en fonction de la direction des résultats obtenus et ou de leur significativité. Des méthodes statistiques (dont le test de régression d'Egger [61]) et graphiques (dont le graphique en entonnoir de Begg, communément appelé funnel plot [62]) existent pour investiguer l'existence d'un potentiel biais de publication. Dans le cadre de cette thèse, l'influence des

études de petites tailles d'échantillon et le biais de publication ont été examinés à l'aide du test de régression d'Egger et le diagramme en entonnoir ou funnel plot de Begg. L'existence d'un biais de publication était suspectée lorsque la valeur du p du test de régression d'Egger était inférieure à 0,05 et/ou si le graphique en entonnoir de Begg présentait une forme asymétrique.

3.3.5.4.4 Analyse de sensibilité

J'ai réalisé des analyses de sensibilité afin d'identifier l'impact de chaque étude spécifique sur l'effet moyen pondéré estimé, pour tous les metaRRs proches du seuil de significativité statistique, dans la mesure du possible (c'est-à-dire pour les metaRRs basés sur au moins trois études). Concrètement, j'ai examiné si le résultat était fortement influencé par certaines études ou estimations spécifiques en utilisant la méthode du « leave-one-out », qui consiste à exclure une étude ou une estimation à la fois et à réexécuter les analyses [63].

J'ai également répété toutes les estimations des effets moyens pondérés (metaSIR, metaSMR et metaRR) en utilisant la méthode de variance inverse à effets fixes [64].

Tous les modèles ont été ajustés aux données à l'aide des packages meta [65] et metafor [66] dans le logiciel R⁵, version 4.2.2..

3.4 RESULTATS

3.4.1 Analyses qualitatives : revue systématique de la littérature

3.4.1.1 Recherche bibliographique et sélection des articles

Au total, 10 366 références bibliographiques ont été identifiées via les cinq moteurs de recherche combinés, et 129 ont été incluses dans l'analyse. Le processus de sélection détaillé est présenté en Figure 3-2.

⁵ <https://www.r-project.org/>

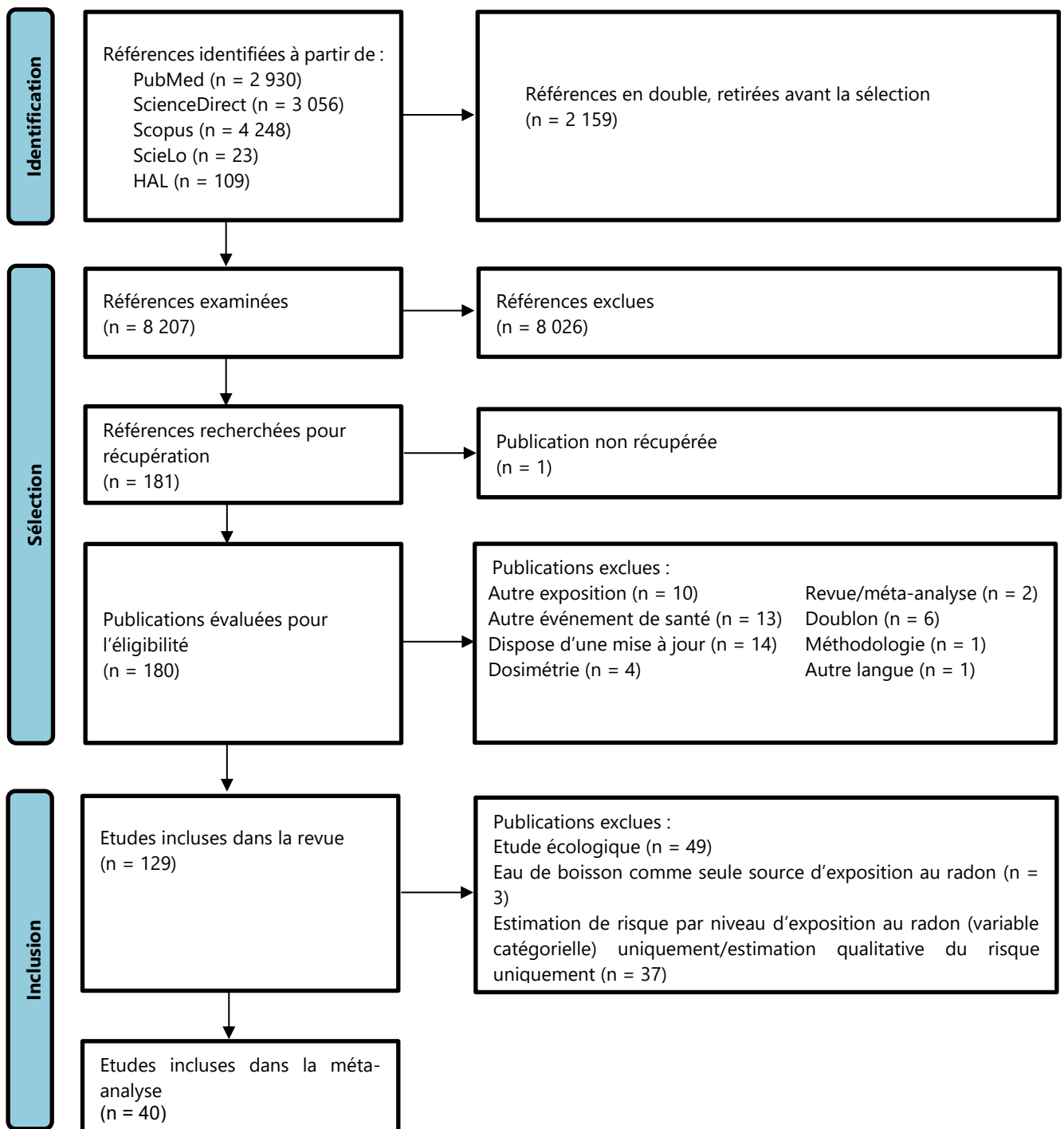


Figure 3-2 Diagramme de flux PRISMA de la revue systématique et méta-analyse

3.4.1.2 Caractéristiques des études incluses

En ce qui concerne le type d'exposition, 43 études ont porté sur l'exposition professionnelle [37,47,50–56,67–100] et 86 sur l'exposition résidentielle au radon. Parmi ces dernières, 24 études s'étaient limitées aux enfants [35,44–46,101–120]) et 55 aux adultes en population générale [36,121–174]. Les sept études restantes avaient inclus à la fois des enfants et des adultes de la population générale [175–181], les résultats étant toutefois présentés séparément dans six d'entre elles. Pour ce qui concerne le schéma d'étude, les études portant sur l'exposition professionnelle au radon étaient majoritairement de type cohorte (n=37 ; 86%), tandis que celles sur l'exposition résidentielle au radon chez les adultes en population générale étaient majoritairement des études écologiques (n=37 ; 60%). Enfin, la plupart des études réalisées chez les enfants étaient de type écologiques (n=15 ; 50%), suivies d'études cas-témoins (n=9 ; 30%).

Tableau 3-2 Répartition des études incluses selon le type d'exposition et la population d'étude

Schéma d'étude	Exposition professionnelle (n=43)	Exposition résidentielle (n=86)			Total
	Travailleurs	Enfants (n=24)	Adultes (n= 55)	Enfants et adultes (n=7)	
Cohorte conjointe	4	-	-	-	4
Cohorte simple	33	-	11	2	46
Cohorte de cas	3	-	3	-	6
Cas-témoins	3	9	6	-	18
Transversal	-	2	1	-	3
Ecologique	-	11	29	4	44
Autre*	-	2	5	1	8

* Inclus cinq études écologiques conjointes et des études double-schéma combiné (écologique combinée à cas-témoins ou cohorte ou cohorte de cas).

En termes de répartition géographique, les études ont été menées principalement en Amérique du Nord, en Europe et en Asie.

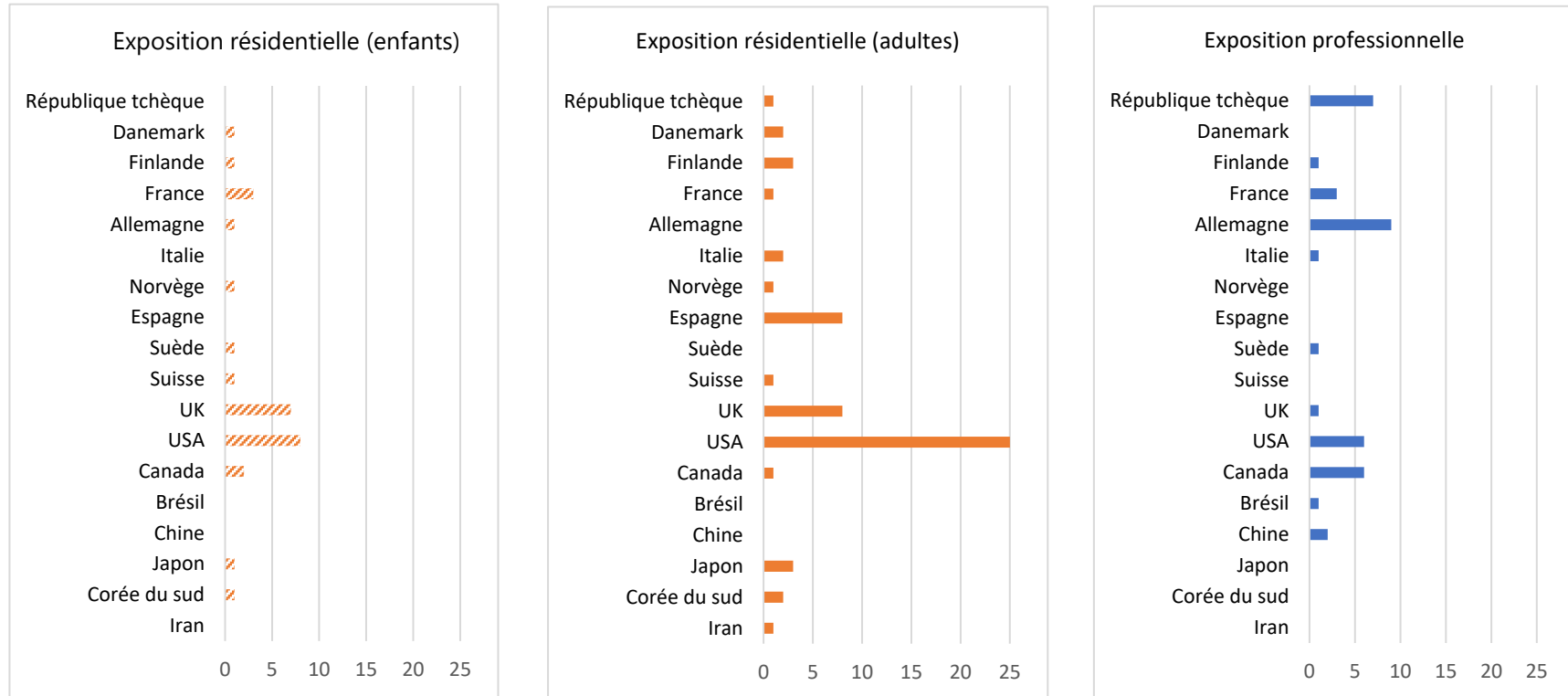


Figure 3-3 Répartition des études incluses dans la revue systématique, par zone géographique et par type d'exposition

En termes d'événements de santé étudiés, à l'exception des études portant sur les enfants parmi lesquelles l'usage de données de morbidité était majoritaire, l'usage de données de mortalité était plus fréquent que l'usage de données de morbidité, au sein des études incluant les travailleurs de mines et les adultes en population générale. Des informations détaillées sur les études incluses, en termes de population, schéma d'étude, contexte géographique, événements de santé étudié(s) ainsi que leurs principaux résultats sont présentés en Annexe, Tableau 7-2 & Tableau 7-3).

De plus, une synthèse qualitative des résultats des études incluses est également fournie en Annexe (Tableau 7-4, Tableau 7-5, Tableau 7-6, Tableau 7-7), indiquant pour chaque événement de santé, le nombre d'études rapportant une association statistiquement non significative, négative ou positive. Globalement, dans la mesure où la synthèse qualitative permet de l'apprécier, une bonne concordance semble se dégager entre les résultats relatifs à l'exposition au radon en milieu professionnel et résidentiel, et également entre les enfants et les adultes en population générale, au regard des événements de santé communs étudiés dans ces différents contextes, notamment pour les cancers lymphohématopoïétiques, qui étaient les plus fréquemment étudiés. Dans la plupart des cas, les résultats des études ont montré une absence d'association statistiquement significative.

3.4.2 Analyses quantitatives : méta-analyse

Au total, 40 études distinctes ont été incluses dans la méta-analyse. Le nombre d'estimations individuelles du SIR/SMR et du RR incluses dans les analyses pour chaque événement de santé étudié allait jusqu'à 34 et 7, respectivement. Le score de qualité des études incluses variait de modéré à élevé, selon les outils d'évaluation NOS et UNSCEAR. Les résultats de la méta-analyse sont présentés dans le Tableau 3-3 pour les SIRs et SMRs, et dans le Tableau 3-4 pour les relations exposition-risque.

3.4.2.1 Estimation des taux d'incidence et de mortalité en comparaison à un groupe d'externe (population de référence)

Seules des études portant sur l'exposition professionnelle au radon chez les travailleurs de mines ont été incluses dans cette analyse.

3.4.2.1.1 Événements de santé malins (cancers)

Des analyses ont été réalisées sur les données d'incidence et/ou de mortalité pour plusieurs localisations de cancer, notamment la thyroïde (seule ou combinée avec d'autres glandes endocrines), le cerveau et le système nerveux central (SNC), le sein, os et tissu conjonctif, lèvres et différents types de cancers des voies aériennes extra-thoraciques, la peau, les organes de l'appareil digestif, les organes de l'appareil génito-urinaire, et les cancers lymphohématopoïétiques.

Les estimations de metaSIR indiquent un taux d'incidence statistiquement significativement plus faible que ce qui est attendu dans une population de référence pour les cancers lymphohématopoïétiques (en particulier pour le lymphome non-hodgkinien), le SNC, le rein (seul ou combiné avec l'uretère et d'autres organes urinaires), et le cancer du tissu conjonctif et du tissu mou.

Les analyses basées sur les données de mortalité indiquent un taux de mortalité significativement plus faible que ce qui est attendu dans une population de référence uniquement pour le cancer de la cavité buccale et du pharynx (métaSMR = 0,80 ; IC 95 % : 0,72-0,88 ; $p < 0,001$) (Tableau 3-3).

A contrario, les résultats des modèles à effets fixes suggèrent des taux plus élevés qu'attendus, et par conséquent des excès statistiquement significatifs, en particulier pour le cancer du rectum (metaSIR = 1,33 ; IC 95 % : 1,14-1,55 ; $p < 0,001$), de l'estomac (metaSMR = 1,09 ; IC 95 % : 1,03-1,16 ; $p = 0,003$), du foie (metaSMR = 1,27 ; IC 95 % : 1,15-1,41 ; $p < 0,001$), et du foie et de la vésicule biliaire combinés (metaSMR = 1,12 ; IC 95 % : 1,04-1,22 ; $p = 0,004$) (Annexe Tableau 7-8).

Alors que le biais de publication était rare, une hétérogénéité

inter-études substantielle a été détectée pour la plupart des événements de santé (Tableau 3-3, Annexe Figure 7-1).

3.4.2.1.2 Événements de santé non-malins

Les analyses incluait des données de mortalité pour le diabète de type 1, les troubles mentaux et comportementaux, troubles nerveux et des organes sensoriels, ainsi que pour différents types de maladies respiratoires obstructives non malignes, de maladies du système circulatoire, et des maladies non malignes de l'appareil digestif (Tableau 3-3).

Les résultats des modèles à effets aléatoires suggèrent un taux de mortalité statistiquement significativement inférieur à celui attendu pour les maladies non malignes de l'appareil digestif (metaSMR = 0,80 ; IC 95 % : 0,65–0,99 ; p=0,04). On constate une augmentation non significative des taux de mortalité pour la bronchite, l'emphysème et l'asthme combinés (metaSMR = 1,64 ; IC 95 % : 0,94–2,87 ; p=0,08), et pour le groupe des troubles mentaux et comportementaux (metaSMR = 1,54 ; IC 95 % : 0,90–2,61 ; p=0,11).

Le funnel plot et le test d' Egger indiquent tous deux la présence d'un biais de publication en lien avec l'étude du risque de mortalité par troubles mentaux et comportementaux (Tableau 3-3, Annexe Figure 7-1).

Les modèles à effets fixes suggèrent des changements substantiels dans les résultats, notamment un taux de mortalité élevé et statistiquement significatif pour la bronchite, l'emphysème et l'asthme combinés (metaSMR = 1,58 ; IC % 95 : 1,36-1,84 ; p < 0,001), et un déficit de mortalité statistiquement significatif pour l'ensemble des maladies du système circulatoire combinées (metaSMR = 0,88 ; IC 95 % : 0,87-0,89 ; p < 0,001), les maladies coronaires (metaSMR = 0,93 ; IC 95 % : 0,91-0,95 ; p < 0,001), et les troubles du système nerveux et des organes sensoriels (metaSMR = 0,88 ; IC 95 % : 0,80-0,98 ; p = 0,02) (Tableau 7-8).

Tableau 3-3 Résultats de méta-analyses de taux d'incidence et de mortalité par maladies cancéreuses et non-cancéreuses parmi les travailleurs de mines en utilisant un modèle à effet aléatoire de DerSimonian & Laird

Événement de santé	Nombre d'estimations de SIR/SMR incluses dans la méta-analyse [référence] ^a	Cas/Taille de l'échantillon	Pays	Meta SIR/SMR (IC 95 %)	p value du meta SIR/SMR	p du test Q de Cochran pour hétérogénéité	Valeur du I ² (%) pour hétérogénéité (IC 95 %)	P du test d'egger pour biais de publication*
Cancer lymphohématopoïétiques								
Incidence	9 [51,73,76]	599/193 734	Canada, République tchèque	0,860 (0,748-0,988)	0,033	0,009	60,717 (18,492-81,067)	0,403
Mortalité	22 [47,88,90,91,93,96,99]	1 141/514 368	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Brésil, USA, Italie, Suède, UK	1,067 (0,956-1,192)	0,248	0,019	42,552 (4,72-65,362)	0,001
Leucémie								
Incidence	3 [51,73,76]	206/60 759	République tchèque, Canada	0,985 (0,693-1,399)	0,932	0,003	82,877 (47,764-94,387)	0,513
Mortalité	8 [47,88,90,91,96,99]	468/134 223	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Brésil, USA, Suède, UK	1,120 (0,901-1,392)	0,308	0,130	37,505 (0,000-72,397)	0,170
Leucémie lymphoïde chronique								
Mortalité	3 [76,89,96]	27/33 805	Canada, USA	1,252 (0,704-2,227)	0,443	0,150	47,370 (0,000-84,580)	0,429
Leucémie, formes lymphoïdes chroniques exclues								
Mortalité	5 [50,76,80,89,96]	178/74 409	Canada, France, USA, Allemagne	1,025 (0,801-1,312)	0,843	0,059	55,891 (0,000-83,685)	0,135
Leucémie myéloïde								
Mortalité	2 [75,80]	69/39 524	Allemagne, République tchèque	0,963 (0,762-1,217)	0,754	0,900	0,000 (NA-NA)	NA
Lymphome								
Incidence	7 [51,73,76]	308/137 952	République tchèque, Canada	0,891 (0,748-1,063)	0,200	0,092	44,953 (0,000-76,827)	0,753
Mortalité	12 [47,88,91,93,96]	464/260 099	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, USA, Italie, Suède	1,097 (0,912-1,32)	0,325	0,092	37,453 (0,000-68,382)	0,039

Événement de santé	Nombre d'estimations de SIR/SMR incluses dans la méta-analyse [référence] ^a	Cas/Taille de l'échantillon	Pays	Meta SIR/SMR (IC 95 %)	p value du meta SIR/SMR	p du test Q de Cochran pour hétérogénéité	Valeur du I ² (%) pour hétérogénéité (IC 95 %)	P du test d' Egger pour biais de publication*
Lymphome hodgkinien								
Incidence	3 [51,73,76]	48/60 759	République tchèque, Canada	0,980 (0,563-1,706)	0,943	0,013	76,991 (25,008-92,940)	0,667
Mortalité	5 [47,88,91,96]	77/127 588	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, USA, Suède	1,223 (0,745-2,01)	0,426	0,130	43,800 (0,000-79,367)	0,383
Lymphome non-hodgkinien								
Incidence	4 [51,73,76]	260/77 193	République tchèque, Canada	0,850 (0,754-0,958)	0,008	0,838	0,000 (0,000-84,688)	0,861
Mortalité	7 [47,88,91,93,96]	387/132 511	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Italie, Suède, USA	1,109 (0,873-1,407)	0,397	0,108	42,410 (0,000-75,789)	0,089
Myélome multiple								
Incidence	3 [51,73,76]	85/60 759	République tchèque, Canada	0,955 (0,544-1,676)	0,872	0,001	85,576 (57,786-95,071)	0,809
Mortalité	5 [47,88,91,96]	193/127 588	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, USA, Suède	1,194 (0,815-1,751)	0,363	0,036	61,168 (0,000-85,416)	0,165
Cancer du cerveau et du système nerveux central								
Incidence	3 [53,73,76]	92/48 393	République tchèque, Canada	0,821 (0,677-0,997)	0,046	0,450	0,000 (0,000-89,598)	0,298
Mortalité	4 [88,91,93,96]	335/126 877	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Italie, Suède, USA	1,367 (0,815-2,292)	0,236	< 0,001	83,333 (57,629-93,444)	0,133
Cancer du cerveau								
Incidence	2 [53,73]	22/19 434	République tchèque, Canada	0,975 (0,64-1,487)	0,907	0,259	21,587 (NA-NA)	NA
Mortalité	2 [53,73]	18/19 079	République tchèque, Canada	0,756 (0,511-1,117)	0,160	0,956	0,000 (NA-NA)	NA

Événement de santé	Nombre d'estimations de SIR/SMR incluses dans la méta-analyse [référence] ^a	Cas/Taille de l'échantillon	Pays	Meta SIR/SMR (IC 95 %)	p value du meta SIR/SMR	p du test Q de Cochran pour hétérogénéité	Valeur du I ² (%) pour hétérogénéité (IC 95 %)	P du test d' Egger pour biais de publication*
Mélanome malin de la peau								
Incidence	3 [53,73,76]	70/48 393	République tchèque, Canada	0,682 (0,314-1,48)	0,333	< 0,001	91,194 (77,208-96,598)	0,202
Mortalité	7 [68,73,75,76,80,89,96]	108/93 018	USA, République tchèque, Canada, Allemagne	1,075 (0,826-1,399)	0,591	0,097	44,021 (0,000-76,45)	0,181
Cancer de la peau autre que mélanome								
Mortalité	6 [68,73,75,80,91]	19/61 274	USA, République tchèque, Allemagne, Suède	1,609 (0,683-3,788)	0,276	0,002	73,830 (40,234-88,541)	0,310
Cancer des voies respiratoires extra-thoraciques								
Incidence	5 [53,73,76]	320/80 352	Canada, République tchèque	0,904 (0,696-1,173)	0,447	0,001	77,732 (46,352-90,757)	0,756
Mortalité	11 [50,75,80,88,90,93,96]	621/417 275	Allemagne, France, USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Brésil, Italie, USA, République tchèque	0,899 (0,771-1,049)	0,175	0,039	47,638 (0,000-73,899)	0,861
Cancer du nez								
Mortalité	3 [50,75,80]	23/44 924	Allemagne, France, République tchèque	1,274 (0,855-1,899)	0,233	0,903	0,000 (0,000-89,598)	0,332
Cancer du larynx								
Incidence	3 [53,73,76]	139/48 393	République tchèque, Canada	1,074 (0,757-1,524)	0,690	0,025	73,022 (9,342-91,972)	0,810
Mortalité	4 [88,90,93,96]	246/128 439	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Brésil, Italie, USA	1,071 (0,94-1,221)	0,300	0,454	0,000 (0,000-84,688)	0,042
Cancer bucco-pharyngal								
Incidence	3 [53,73,76]	187/48 393	République tchèque, Canada	0,803 (0,62-1,041)	0,098	0,134	50,182 (0,000-85,581)	0,635
Mortalité	4 [88,93,96]	352/243 912	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Italie, USA	0,795 (0,717-0,883)	< 0,001	0,780	0,000 (0,000-84,688)	0,350

Événement de santé	Nombre d'estimations de SIR/SMR incluses dans la méta-analyse [référence] ^a	Cas/Taille de l'échantillon	Pays	Meta SIR/SMR (IC 95 %)	p value du meta SIR/SMR	p du test Q de Cochran pour hétérogénéité	Valeur du I ² (%) pour hétérogénéité (IC 95 %)	P du test d' Egger pour biais de publication*
Cancer de la langue et bouche								
Mortalité	2 [73,75]	12/20 754	République tchèque	1,17 (0,638-2,146)	0,611	0,244	26,429 (NA-NA)	NA
Cancer des lèvres								
Incidence	2 [53,73]	11/19 434	République tchèque, Canada	0,737 (0,455-1,194)	0,215	0,763	0,000 (NA-NA)	NA
Cancer de la thyroïde et autres glandes endocriniennes								
Mortalité	5 [73,76,80,89,96]	21/85 443	République tchèque, Canada, Allemagne, USA	1,017 (0,688-1,503)	0,933	0,913	0,000 (0,000-79,204)	0,756
Cancer de la thyroïde								
Incidence	2 [73,76]	22/45 393	République tchèque, Canada	0,803 (0,412-1,565)	0,519	0,087	65,808 (0,000-92,238)	NA
Mortalité	3 [73,76,80]	19/80 184	République tchèque, Canada, Allemagne	1,008 (0,667-1,524)	0,968	0,802	0,000 (0,000-89,598)	0,797
Cancers digestif								
Incidence	9 [53,73,76]	1 228/144 270	Canada, République tchèque	0,838 (0,655-1,073)	0,161	< 0,001	91,928 (86,911-95,022)	0,529
Mortalité	34 [47,88,90,91,93,95,96,99]	4 546/782 389	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Brésil, USA, China, Italie, Suède, UK	1,009 (0,938-1,085)	0,811	< 0,001	60,212 (42,110-72,653)	0,976
Cancer de l'œsophage								
Incidence	3 [53,73,76]	77/48 393	République tchèque, Canada	0,964 (0,626-1,486)	0,869	0,049	66,788 (0,000-90,416)	0,880
Mortalité	6 [88,90,91,93,95,96]	391/136 177	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Brésil, Italie, USA, China, Suède	0,914 (0,822-1,016)	0,095	0,543	0,000 (0,000-74,625)	0,676

Événement de santé	Nombre d'estimations de SIR/SMR incluses dans la méta-analyse [référence] ^a	Cas/Taille de l'échantillon	Pays	Meta SIR/SMR (IC 95 %)	p value du meta SIR/SMR	p du test Q de Cochran pour hétérogénéité	Valeur du I ² (%) pour hétérogénéité (IC 95 %)	P du test d' Egger pour biais de publication*
Cancer de l'estomac								
Incidence	3 [53,73,76]	248/48 393	République tchèque, Canada	0,969 (0,634-1,481)	0,884	< 0,001	89,684 (72,225-96,169)	0,841
Mortalité	10 [47,88,90,91,93,95,96,99]	1 222/145 407	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, USA, Brésil, Italie, China, Suède, UK	1,119 (0,949-1,32)	0,182	0,052	46,347 (0-74,174)	0,825
Cancer du foie et de la vésicule biliaire								
Mortalité	6 [88,91,93,95,96]	599/134 615	Italie, China, USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Suède, USA	0,969 (0,701-1,339)	0,850	0,028	60,139 (2,207-83,752)	0,399
Cancer du foie								
Incidence	2 [73,76]	75/45 393	République tchèque, Canada	1,095 (0,459-2,613)	0,837	< 0,001	93,884 (80,475-98,084)	NA
Mortalité	8 [50,73,75,76,80,91,93,95]	356/102 382	République tchèque, Canada, France, Italie, China, Allemagne, Suède	1,200 (0,969-1,485)	0,094	0,003	68,123 (33,081-84,815)	0,430
Cancer de la vésicule biliaire								
Mortalité	5 [73,75,80,81,91]	96/61 306	République tchèque, Allemagne, Suède	1,118 (0,796-1,569)	0,520	0,058	56,237 (0,000-83,8)	0,512
Cancer du pancréas								
Incidence	3 [53,73,76]	169/48 393	Canada, République tchèque	0,998 (0,708-1,405)	0,989	0,017	75,618 (19,601-92,606)	0,990
Mortalité	4 [88,91,93,96]	687/126 877	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Italie, USA, Suède	0,940 (0,795-1,112)	0,471	0,287	20,539 (0,000-87,833)	0,485
Cancer de l'intestin et du rectum								
Mortalité	12 [47,88,90,91,93,96]	1 632/258 273	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, USA, Brésil, Italie, Suède	0,963 (0,863-1,075)	0,505	0,066	41,297 (0,000-70,209)	0,655

Événement de santé	Nombre d'estimations de SIR/SMR incluses dans la méta-analyse [référence] ^a	Cas/Taille de l'échantillon	Pays	Meta SIR/SMR (IC 95 %)	p valeur du meta SIR/SMR	p du test Q de Cochran pour hétérogénéité	Valeur du I ² (%) pour hétérogénéité (IC 95 %)	P du test d' Egger pour biais de publication*
Cancer de l'intestin								
Mortalité	7 [47,88,91,96]	1 044/128 540	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, USA, Suède	0,936 (0,843-1,040)	0,217	0,345	11,047 (0,000-74,033)	0,386
Cancer colorectal								
Incidence	5 [53,73,76]	739/67 827	Canada, République tchèque	0,959 (0,690-1,333)	0,805	< 0,001	93,059 (86,752-96,363)	0,456
Cancer du côlon								
Incidence	2 [53,73]	113/19 434	Canada, République tchèque	0,975 (0,777-1,224)	0,830	0,217	34,464 (NA-NA)	NA
Mortalité	5 [53,73,81,89,96]	154/28 392	République tchèque, Canada, USA, Allemagne	0,855 (0,711-1,028)	0,096	0,224	29,638 (0,000-72,755)	0,281
Cancer du rectum								
Incidence	2 [53,81]	141/19 434	République tchèque, Canada	1,190 (0,790-1,792)	0,405	0,059	71,877 (0,000-93,673)	NA
Mortalité	3 [88,91,96]	575/122 137	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, USA, Suède	1,157 (0,737-1,816)	0,527	0,038	69,474 (0,000-91,095)	0,576
Cancer du rein, de l'uretère et d'autres organes urinaires								
Incidence	3 [53,73,76]	154/48 393	Canada, République tchèque	0,684 (0,492-0,949)	0,023	0,036	69,922 (0,000-91,206)	0,772
Mortalité	7 [47,88,91,93,96]	436/133 097	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Italie, Suède, USA	0,983 (0,840-1,150)	0,830	0,364	8,404 (0,000-73,262)	0,596
Cancer du rein								
Incidence	2 [53,76]	105/31 959	Canada	0,584 (0,411-0,832)	0,003	0,256	22,644 (NA-NA)	NA
Mortalité	6 [47,88,91,96]	429/128 357	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Suède, USA	0,976 (0,800-1,190)	0,809	0,309	16,259 (0,000-78,75)	0,781

Événement de santé	Nombre d'estimations de SIR/SMR incluses dans la méta-analyse [référence] ^a	Cas/Taille de l'échantillon	Pays	Meta SIR/SMR (IC 95 %)	p value du meta SIR/SMR	p du test Q de Cochran pour hétérogénéité	Valeur du I ² (%) pour hétérogénéité (IC 95 %)	P du test d' Egger pour biais de publication*
Cancer de la vessie et autres organes urinaires								
Incidence	3 [53,73,76]	280/48 393	République tchèque, Canada	0,882 (0,632-1,230)	0,458	0,003	83,309 (49,393-94,495)	0,321
Mortalité	7 [47,88,91,93,96]	479/133 097	Italie, USA, USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Suède	1,051 (0,789-1,399)	0,734	0,034	56,098 (0,000-81,124)	0,115
Cancer de la vessie								
Incidence	2 [53,73]	80/19 434	République tchèque, Canada	1,014 (0,827-1,244)	0,891	0,506	0,000 (NA-NA)	NA
Mortalité	7 [50,53,73,75,80,81,93]	288/72 797	République tchèque, France, Canada, Italie, Allemagne	1,063 (0,953-1,186)	0,273	0,982	0,000 (0,000-70,809)	0,022
Cancer du testicule et autres organes génitaux mâles, prostate exclus								
Mortalité	5 [73,75,76,80,96]	NA/87 018	République tchèque, Canada, Allemagne, USA	0,831 (0,593-1,164)	0,281	0,848	0,000 (0,000-79,204)	0,875
Cancer du testicule								
Incidence	2 [73,76]	28/45 393	République tchèque, Canada	0,660 (0,408-1,068)	0,091	0,148	52,32 (0-88,065)	NA
Mortalité	4 [73,75,76,80]	NA/84 504	République tchèque, Canada, Allemagne	0,834 (0,591-1,176)	0,300	0,713	0,000 (0,000-84,688)	0,942
Cancer de la prostate								
Incidence	3 [53,73,76]	761/48 393	République tchèque, Canada	0,759 (0,520-1,109)	0,154	< 0,001	93,366 (83,984-97,252)	0,124
Mortalité	5 [88,90,91,93,96]	952/129 733	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Brésil, Italie, USA, Suède	0,958 (0,787-1,166)	0,670	0,103	48,042 (0,000-80,962)	0,387
Cancer de l'os								
Mortalité	5 [68,75,76,80,96]	NA/73 839	USA, Canada, Allemagne, République tchèque	1,086 (0,542-2,176)	0,817	0,040	60,216 (0,000-85,107)	0,300

Événement de santé	Nombre d'estimations de SIR/SMR incluses dans la méta-analyse [référence] ^a	Cas/Taille de l'échantillon	Pays	Meta SIR/SMR (IC 95 %)	p valeur du meta SIR/SMR	p du test Q de Cochran pour hétérogénéité	Valeur du I ² (%) pour hétérogénéité (IC 95 %)	P du test d' Egger pour biais de publication*
Cancer des tissus conjonctifs et autres tissus mous								
Incidence	2 [73,76]	22/45 393	République tchèque, Canada	0,626 (0,429-0,915)	0,016	0,593	0,000 (NA-NA)	NA
Mortalité	5 [73,75,76,80,96]	30/87 018	République tchèque, Canada, USA, Allemagne	0,855 (0,616-1,187)	0,350	0,422	0,000 (0,000-79,204)	0,073
Cancer du sein								
Mortalité	3 [68,76,89]	NA/34 546	USA, Canada	0,967 (0,434-2,157)	0,935	0,403	0,000 (0,000-89,598)	0,206
Bronchopneumopathie Chronique Obstructive & Asthme								
Mortalité	6 [47,67,88,96]	1 912/131 084	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, USA	0,950 (0,769-1,174)	0,635	0,002	74,003 (40,703-88,603)	0,879
Bronchopneumopathie Chronique Obstructive								
Mortalité	4 [47,88]	1 844/124 549	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, USA	0,892 (0,689-1,154)	0,384	0,006	76,113 (34,349-91,309)	0,628
Bronchite, emphysème, et asthme								
Mortalité	4 [67,69,89,96]	159/12 518	USA	1,638 (0,936-2,866)	0,084	< 0,001	91,787 (82,417-94,565)	0,878
Maladies du système circulatoire								
Mortalité	6 [88,90,93,96,98,100]	18 643/133 600	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Brésil, Italie, Finlande, USA, Canada	0,921 (0,823-1,031)	0,154	< 0,001	90,225 (84,509-95,458)	0,719
Cardiopathies ischémiques								
Mortalité	5 [88,90,96,98,99]	10 289/127 306	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Brésil, Finlande, UK, USA	1,062 (0,923-1,222)	0,399	< 0,001	88,711 (76,322-94,617)	0,171

Événement de santé	Nombre d'estimations de SIR/SMR incluses dans la méta-analyse [référence] ^α	Cas/Taille de l'échantillon	Pays	Meta SIR/SMR (IC 95 %)	p valeur du meta SIR/SMR	p du test Q de Cochran pour hétérogénéité	Valeur du I ² (%) pour hétérogénéité (IC 95 %)	P du test d' Egger pour biais de publication*
Maladies cérébrovasculaires / Accidents vasculaires cérébraux								
Mortalité	11 [50,53,68,73,76,80,81,89,90,96]	2 383/104 420	USA, République tchèque, Canada, France, Brésil, Allemagne	0,853 (0,657-1,108)	0,235	< 0,001	96,657 (95,344-97,600)	0,166
Hypertension								
Mortalité	4 [53,68,90]	35/9523	USA, Brésil, Canada	0,891 (0,375-2,112)	0,793	< 0,001	84,346 (60,757-93,755)	0,223
Diabète de type 1								
Mortalité	8 [53,68,73,89,90,93,96]	175/35 956	USA, République tchèque, Canada, Brésil, Italie	0,859 (0,681-1,084)	0,201	0,015	59,571 (11,908-81,445)	0,687
Troubles digestifs								
Mortalité	4 [88,90,93,96]	2 613/128 439	USA, USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Brésil, Italie	0,804 (0,653-0,990)	0,040	0,016	70,904 (16,875-89,816)	0,173
Cirrhose et autres maladies hépatiques								
Mortalité	4 [88,90,93,96]	1 502/128 439	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Brésil, USA, Italie	0,768 (0,554-1,063)	0,112	0,001	81,839 (52,943-92,991)	0,196
Troubles mentaux et comportementaux								
Mortalité	6 [68,73,80,89,96,97]	284/64 472	République tchèque, USA, Allemagne	1,535 (0,902-2,613)	0,114	< 0,001	92,735 (86,913-95,967)	0,102
Troubles du système nerveux et des organes des sens								
Mortalité	7 [53,68,73,80,89,96]	330/63 564	République tchèque, Canada, USA, Allemagne	0,962 (0,752-1,231)	0,758	< 0,001	75,163 (47,359-88,281)	0,353

^α Une référence peut contribuer à la méta-analyse avec plus d'une estimation, selon que des estimations étaient disponibles pour différents sous-types de l'événement de santé d'intérêt, ou pour des sous-groupes de la population étudiée selon le sexe, l'origine ethnique, le statut professionnel etc *NA a été indiqué lorsque le nombre d'études incluses dans la méta-analyse est de 2; NA : Non applicable/Non disponible. SIR : Standardize incidence ratio (Rapport aux d'incidence standardisé); SMR : Standardized mortality ratio (Rapport de mortalité standardisé); IC : Intervalle de confiance.

3.4.2.2 Estimations de la relation exposition-risque

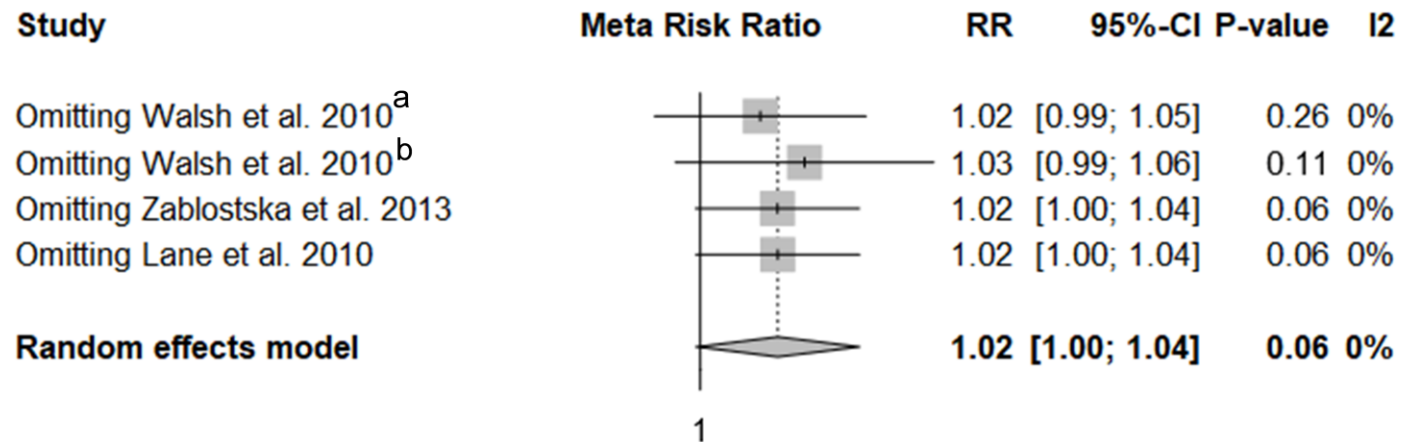
3.4.2.2.1 Risque de cancer associé au radon

3.4.2.2.1.1 Chez les travailleurs de mines, exposés professionnellement au radon

Les analyses ont été réalisées sur les données d'incidence et/ou de mortalité pour plusieurs localisations de cancers, notamment le SNC, les voies aériennes extra-thoraciques, et différents types de cancers lymphohématopoïétiques, de l'appareil digestif, et appareil génito-urinaire masculins. Aucune association statistiquement significative n'a été trouvée. Cependant, le metaRR pour une augmentation de 100 WLM de l'exposition au radon suggérait un risque accru pour plusieurs cancers : mortalité par cancer du foie (metaRR = 1,05 ; IC 95 % : 1,00-1,10 ; p=0,06) ; mortalité par cancers de l'intestin et du rectum combinés (metaRR = 1,02 ; IC 95 % : 1,00-1,04 ; p=0,06) ; mortalité par leucémie, formes lymphoïdes chroniques exclues (metaRR = 1,22 ; IC 95 % : 0,52-2,87 ; p=0,64), avec des IC 95 % proches de la limite de significativité pour le risque de décès par cancer du foie, et le risque de décès par cancers de l'intestin et du rectum combinés (Tableau 3-4).

Nous n'avons trouvé aucune influence d'une étude ou estimation spécifique sur les metaRRs pour 100 WLM estimés pour la mortalité par cancers de l'intestin et du rectum combinés, à l'exception d'une augmentation du p en omettant l'un après l'autre les RRs du cancer du rectum et du cancer de l'intestin issus de l'étude de Walsh et al. [182] (Figure 3-4). Les résultats restent inchangés lorsque des modèles à effets fixes ont été utilisés (Annexe Tableau 7-9).

Il n'y avait aucune preuve d'hétérogénéité résiduelle parmi les études incluses pour tous les événements de santé, à l'exception des études incluses dans la méta-analyse pour la leucémie lymphoïde chronique et pour la mortalité par leucémie, formes lymphoïdes chroniques exclues (Q-test de Cochran $p=0,008$ et $p=0,076$, respectivement, et $I^2 = 85,75\%$ (IC 95 % : 42,77 %–96,45 %), et 68,20 % (IC 95 % : 0,00%–92,83 %), respectivement). Globalement, les tests d'Egger et les funnel plots ne suggèrent pas de biais de publication (Tableau 3-4, Annexe Figure 7-2).



^aRR du cancer du rectum

^bRR du cancer de l'intestin

Figure 3-4. Analyse d'influence pour le metaRR de décès par cancer de l'intestin et du rectum combinés parmi les travailleurs de mines

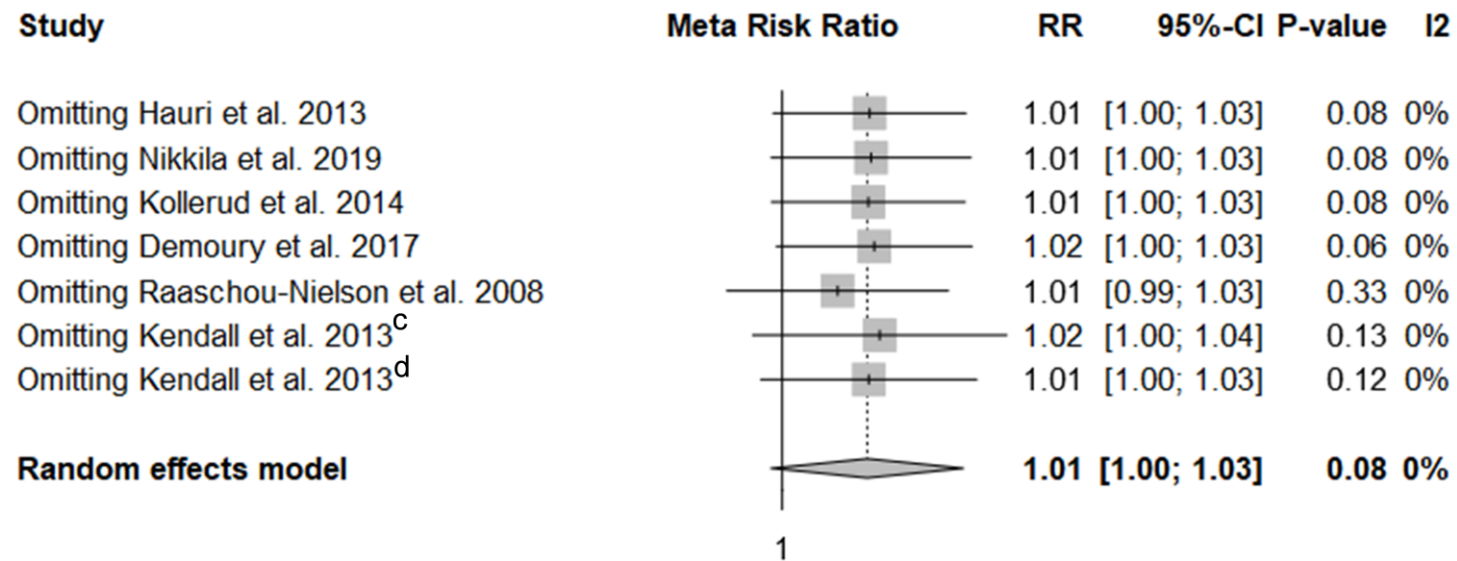
3.4.2.2.1.2 Chez les enfants (exposition résidentielle)

Les analyses menées chez les enfants ont porté sur l'incidence de la leucémie, de tous les cancers lymphohématopoïétiques combinés, et des tumeurs du SNC.

Les metaRRs pour 100 Bq/m³ et leur IC 95 % associé suggèrent un risque légèrement accru, mais non statistiquement significatif ([metaRR = 1,01 ; IC 95 % : 1,00–1,03 ; p = 0,126] ; [metaRR = 1,01 ; IC 95 % : 1,00–1,03 ; p = 0,08] ; [metaRR = 1,02 ; IC 95 % : 0,98–1,05 ; p = 0,43] pour les trois types de cancers, respectivement). Les bornes inférieures de l'IC 95 % étaient proches de 1, mais restaient toutefois inférieures à 1 (ceci n'est toutefois pas visible pour certaines d'entre elles après arrondi à deux décimales).

Nous n'avons constaté aucune influence d'une étude/estimation spécifique sur le metaRR pour 100 Bq/m³ pour l'incidence de tous cancers lymphohématopoïétiques combinés, à l'exception d'une augmentation du *p* en omettant l'un après l'autre l'étude de Raaschou-Nielson et al. [183] et les RRs de leucémie et de lymphome issus de l'étude de Kendall et al. [184] (Figure 3-5).

Les résultats étaient restés inchangés lorsque des modèles à effets fixes ont été utilisés (Annexe Tableau 7-9). Il n'y avait aucune indication d'hétérogénéité inter-études, à l'exception des études incluses dans la méta-analyse pour tumeurs du SNC parmi lesquelles une hétérogénéité résiduelle modérée mais non statistiquement significative a été trouvée (Q-test de Cochran *p* = 0,108 ; *I*² = 50,6 % ; IC 95 % = 0,00%–83,67 %). Ni les tests d'Egger ni les funnel plots ne montrent de biais de publication évident (Tableau 3-4, Annexe Figure 7-2).



^cRR de leucémie

^dRR de lymphome

Figure 3-5. Analyse d'influence pour le metaRR de cancers lymphohématopoiétiques parmi les enfants.

3.4.2.2.2 Chez les adultes en population générale (exposition résidentielle)

Seules la mortalité due au mélanome malin et la mortalité due au cancer de la peau autre que mélanome malin (ou cancer de la peau non mélanome) ont fait l'objet d'un nombre suffisant d'études pour pouvoir être incluses dans une méta-analyse. Aucune association statistiquement significative n'a été observée. Toutefois, le metaRR pour 100 Bq/m³ de la concentration en radon résidentiel suggère une légère diminution du risque pour le cancer de la peau autre que mélanome malin (0,907 ; IC 95 % : 0,612–1,345 ; p = 0,069), tandis que le metaRR pour le mélanome malin était positif mais non statistiquement significatif (1,095 ; IC 95 % : 0,993–1,209 ; p = 0,628) (Tableau 3-4).

Les résultats sont restés inchangés lorsque les modèles à effets fixes ont été utilisés (Tableau 7-9). Aucune hétérogénéité résiduelle inter-étude n'a été observée, que ce soit parmi les études sur le mélanome malin ou parmi les études sur le cancer de la peau autre que mélanome malin. Il n'a pas été possible d'évaluer un biais de publication, le nombre d'études incluses dans les analyses étant inférieur à trois.

3.4.2.3 Risque de maladies non-cancéreuses

Les analyses ont pu être réalisées sur la mortalité due à la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), au groupe de maladies de l'appareil circulatoire dans leur ensemble, aux maladies coronaires, et aux maladies cérébrovasculaires chez les travailleurs de mines.

Aucune association statistiquement significative n'a été observée, y compris lorsque les modèles à effets fixes étaient utilisés (Tableau 3-4, Annexe Tableau 7-9). Une hétérogénéité inter-études a été mise en évidence pour le groupe de maladies de l'appareil circulatoire et pour les maladies cérébrovasculaires (test Q de Cochran : p = 0,065 et p = 0,003, respectivement ; [I² = 51,86 % ; IC 95 % : 0,00%–80,81%] et [I² = 78,50 % ; IC 95 % : 42,19 %–92,00 %], respectivement). Les tests d'Egger et les funnel plots n'indiquent pas de biais de publication (Tableau 3-4, Annexe Figure 7-2).

Tableau 3-4 Résultats de méta-analyses sur les associations entre exposition au radon et risques d'événements de santé autres que le cancer du poumon parmi les enfants et adultes en population générale, et parmi les travailleurs de mines, en utilisant un modèle à effet aléatoire de DerSimonian & Laird.

Événement de santé	Nombre d'estimations de RR incluses dans la méta-analyse [référence] ^α	Cas/Taille de l'échantillon	Pays	MetaRR pour 100 Bq/m ³ ^B ou 100 WLM ^λ (IC 95 %)	p value du metaRR	p du test Q de Cochran pour hétérogénéité	Valeur du I ² (%) pour hétérogénéité (IC 95 %)	Test d'Egger pour biais de publication*
Cancers lymphohématopoïétiques								
Incidence parmi les enfants	7 [44-46,105,111,114]	17 106/ 2 069 256	Suisse, Finlande, Norvège, France, Danemark, UK	1,014 (0,998-1,031)	0,083	0,890	0,000 (0,000-70,809)	0,106
Incidence parmi les travailleurs de mines	3 [51,76,82]	653/45 469	Canada, Allemagne	0,998 (0,951-1,047)	0,923	0,339	7,616 (0,000-90,390)	0,492
Mortalité parmi les travailleurs de mines	6 [51,74,76,79]	545/23 8177	République tchèque, Allemagne, Canada	1,011 (0,982-1,04)	0,473	0,944	0,000 (0,000-74,625)	0,862
Leucémie								
Incidence parmi les enfants	6 [44-46,105,111,114]	14 787/ 2 063 663	Suisse, Finlande, Norvège, France, Danemark, UK	1,014 (0,996-1,033)	0,116	0,806	0,000 (0,000-74,625)	0,152
Incidence parmi les travailleurs de mines	4 [51,76,82]	545/60 835	Canada, Allemagne	0,993 (0,972-1,014)	0,502	0,430	0,000 (0,000-84,688)	0,781
Mortalité parmi les travailleurs de mines	5 [51,74,76,79]	301/136 637	Allemagne, Canada, République tchèque	1,006 (0,968-1,046)	0,753	0,892	0,000 (0,000-79,204)	0,752
Leucémie lymphoïde chronique								
Incidence parmi les travailleurs de mines	3 [51,76,82]	227/44 477	Canada, Allemagne	0,991 (0,960-1,022)	0,563	0,731	0,000 (0,000-89,598)	0,910
Mortalité parmi les travailleurs de mines	2 [74,76]	29/44 980	République tchèque, Canada	0,378 (0,032-4,494)	0,441	0,008	85,751 (42,766-96,453)	NA

Événement de santé	Nombre d'estimations de RR incluses dans la méta-analyse [référence] ^α	Cas/Taille de l'échantillon	Pays	MetaRR pour 100 Bq/m ^{3β} ou 100 WLM ^λ (IC 95 %)	p value du metaRR	p du test Q de Cochran pour hétérogénéité	Valeur du I ² (%) pour hétérogénéité (IC 95 %)	Test d' Egger pour biais de publication*
Leucémie, formes lymphoïdes chroniques exclues								
Incidence parmi les travailleurs de mines	3 [51,76,82]	245/44 477	Canada, Allemagne	1,007 (0,898-1,13)	0,906	0,140	49,057 (0,000-85,189)	0,551
Mortalité parmi les travailleurs de mines	2 [74,76]	59/44 980	République tchèque, Canada	1,223 (0,522-2,867)	0,643	0,076	68,198 (0,000-92,827)	NA
Lymphomes								
Mortalité parmi les travailleurs de mines	5 [51,74,79]	161/124 327	République tchèque, Allemagne, Canada	1,024 (0,963-1,088)	0,449	0,867	0,000 (0,000-79,204)	0,270
Lymphome hodgkinien								
Mortalité parmi les travailleurs de mines	2 [51,74]	15/32 670	Canada, République tchèque	0,733 (0,241-2,226)	0,584	0,468	0,000 (NA-NA)	NA
Lymphome non-hodgkinien								
Mortalité parmi les travailleurs de mines	3 [51,74,79]	146/91 657	République tchèque, Allemagne, Canada	1,025 (0,964-1,089)	0,431	0,822	0,000 (0,000-89,598)	0,475
Myélome multiple								
Mortalité parmi les travailleurs de mines	3 [51,74,79]	81/91 657	Allemagne, Canada, République tchèque	1,007 (0,947-1,070)	0,823	0,992	0,000 (0,000-89,598)	0,966
Tumeurs du cerveau et du système nerveux central								
Incidence parmi les enfants	4 [44,46,105,111]	8262/2 024 707	Suisse, Norvège, Danemark, UK	1,015 (0,979-1,052)	0,427	0,108	50,626 (0,000-83,674)	0,164
Cancer du cerveau et du système nerveux central								
Mortalité parmi les travailleurs de mines	2 [53,79]	120/61 632	Allemagne, Canada	0,982 (0,947-1,018)	0,319	0,809	0,000 (NA-NA)	NA

Événement de santé	Nombre d'estimations de RR incluses dans la méta-analyse [référence] ^α	Cas/Taille de l'échantillon	Pays	MetaRR pour 100 Bq/m ^{3β} ou 100 WLM ^λ (IC 95 %)	p value du metaRR	p du test Q de Cochran pour hétérogénéité	Valeur du I ² (%) pour hétérogénéité (IC 95 %)	Test d' Egger pour biais de publication*
Mélanome malin de la peau								
Mortalité parmi les adultes en population générale	2 [36,136]	5226/5 716 404	Suisse, USA	1,095 (0,993-1,209)	0,069	0,879	0,000 (NA-NA)	NA
Cancer de la peau non-mélanome								
Mortalité parmi les adultes en population générale	2 [36,136]	1431/5 716 404	Suisse, USA	0,907 (0,612-1,345)	0,628	0,197	39,900 (NA-NA)	NA
Cancer des voies aériennes extra-thoracique								
Incidence parmi les travailleurs de mines	3 [56,71,76]	401/45 738	République tchèque, Canada	0,902 (0,737-1,106)	0,322	0,252	27,397 (0,000-92,448)	0,830
Mortalité parmi les travailleurs de mines	3 [37,74,76]	1747/103 670	Canada, Allemagne, République tchèque	1,035 (0,993-1,079)	0,106	0,552	0,000 (0,000-89,598)	0,773
Cancers digestifs								
Incidence parmi les travailleurs de mines	5 [56,76]	468/90 010	Canada	0,977 (0,934-1,022)	0,312	0,740	0,000 (0,000-79,204)	0,737
Mortalité parmi les travailleurs de mines	11 [53,56,74,76,79]	1933/450 453	République tchèque, Allemagne, Canada	1,010 (0,993-1,028)	0,231	0,144	31,889 (0,000-66,518)	0,968
Cancer de l'estomac								
Incidence parmi les travailleurs de mines	2 [56,76]	196/43 912	Canada	0,958 (0,895-1,025)	0,213	0,694	0,000 (NA-NA)	NA
Mortalité parmi les travailleurs de mines	4 [56,74,76,79]	880/120 203	République tchèque, Allemagne, Canada	1,000 (0,960-1,043)	0,982	0,219	32,242 (0,000-75,843)	0,395
Cancer du foie								
Mortalité parmi les travailleurs de mines	2 [74,79]	207/75 421	Allemagne, République tchèque	1,045 (0,998-1,095)	0,063	0,784	0,000 (NA-NA)	NA

Événement de santé	Nombre d'estimations de RR incluses dans la méta-analyse [référence]α	Cas/Taille de l'échantillon	Pays	MetaRR pour 100 Bq/m ^{3β} ou 100 WLM ^λ (IC 95 %)	p value du metaRR	p du test Q de Cochran pour hétérogénéité	Valeur du I ² (%) pour hétérogénéité (IC 95 %)	Test d' Egger pour biais de publication*
Cancer du pancréas								
Mortalité parmi les travailleurs de mines	2 [56,79]	296/75 223	Allemagne, Canada	1,000 (0,977-1,024)	0,982	0,823	0,000 (NA-NA)	NA
Cancers de l'intestin et du rectum								
Mortalité parmi les travailleurs de mines	4 [53,56,79]	639/136 855	Allemagne, Canada	1,021 (0,999-1,043)	0,063	0,828	0,000 (0,000-89,598)	0,546
Cancer du rectum								
Mortalité parmi les travailleurs de mines	2 [53,79]	256/61 632	Allemagne, Canada	1,028 (0,993-1,064)	0,113	0,751	0,000 (NA-NA)	NA
Cancers du rein, de l'uretère et d'autres organes urinaires								
Mortalité parmi les travailleurs de mines	5 [53,74,76,86]	285/109 988	Canada, France, Allemagne, République tchèque	1,022 (0,993-1,052)	0,137	0,509	0,000 (0,000-79,204)	0,283
Cancer du rein								
Mortalité parmi les travailleurs de mines	3 [53,76,79]	230/90 178	Canada, Allemagne	0,794 (0,413-1,526)	0,488	0,200	37,781 (0,000-80,446)	0,477
Cancers de la vessie et d'autres organes urinaires								
Mortalité parmi les travailleurs de mines	2 [53,79]	187/61 632	Allemagne, Canada	1,020 (0,985-1,056)	0,264	0,923	0,000 (NA-NA)	NA
Cancer de la prostate								
Mortalité parmi les travailleurs de mines	2 [56,79]	362/75 223	Allemagne, Canada	0,998 (0,975-1,021)	0,866	0,521	0,000 (NA-NA)	NA
Bronchopneumopathie Chronique Obstructive								
Mortalité parmi les travailleurs de mines	3 [47,55,67]	1073/69 120	USA, Allemagne	1,004 (0,991-1,016)	0,563	0,514	0,000 (0,000-89,598)	0,213

Événement de santé	Nombre d'estimations de RR incluses dans la méta-analyse [référence] ^α	Cas/Taille de l'échantillon	Pays	MetaRR pour 100 Bq/m ^{3β} ou 100 WLM ^λ (IC 95 %)	p value du metaRR	p du test Q de Cochran pour hétérogénéité	Valeur du I ² (%) pour hétérogénéité (IC 95 %)	Test d' Egger pour biais de publication*
Maladies du système circulatoire								
Mortalité parmi les travailleurs de mines	6 [50,54,56,100]	10 117/115 145	Allemagne, France, Canada	0,994 (0,982-1,006)	0,297	0,065	51,861 (0,000-80,813)	0,386
Cardiopathies ischémiques								
Mortalité parmi les travailleurs de mines	3 [50,54,56,100]	6830/82 673	Allemagne, France, Canada	0,997 (0,985-1,009)	0,627	0,321	11,997 (0,000-90,846)	0,617
Maladies cérébrovasculaires / Accidents vasculaires cérébraux								
Mortalité parmi les travailleurs de mines	4 [50,54,56,100]	2151/82 673	Allemagne, France, Canada	0,984 (0,932-1,038)	0,547	0,003	78,495 (42,187-92,000)	0,618

^α Une référence peut contribuer à la méta-analyse avec plus d'une estimation, selon que des estimations étaient disponibles pour différents sous-types de l'événement de santé d'intérêt, ou pour des sous-groupes de la population étudiée selon le sexe, l'origine ethnique, le statut professionnel etc ...; RR : risk ratio (Risque relatif);
^β 100 Bq/m³ représente l'unité d'augmentation de l'exposition dans le cas d'une exposition résidentielle (chez les enfants et les adultes de la population générale);
^λ 100 WLM représente l'unité d'augmentation de l'exposition dans le cas d'une exposition professionnelle (chez les travailleurs de mines; IC : Intervalle de confiance;
*NA a été indiqué lorsque le nombre d'études incluses dans la méta-analyse est de 2; NA : Non applicable/Non disponible

3.5 DISCUSSION DE LA REVUE ET DE LA META-ANALYSE

Une revue systématique exhaustive et une méta-analyse ont été menées sur les potentiels effets sanitaires autres que le cancer du poumon associés à l'exposition au radon. Ce travail couvre le champ des expositions professionnelles et résidentielles au radon, des populations enfants et adultes, et un large éventail de cancers et de maladies chroniques non-cancéreuses en termes de morbidité et de mortalité.

Dans l'ensemble, indépendamment du schéma d'étude, la revue systématique, bien que restant qualitative, suggère une bonne concordance entre les résultats issus des études portant sur l'exposition résidentielle au radon chez les enfants et les adultes en population générale, et les études portant sur l'exposition professionnelle au radon chez les travailleurs de mines, pour ce qui concerne les événements de santé communs étudiés dans ces populations. C'est le cas notamment des cancers lymphohématopoïétiques qui étaient les plus fréquemment étudiés. Dans la plupart des cas, les études, prises individuellement, tendaient à suggérer une absence d'association statistiquement significative avec l'exposition au radon.

Néanmoins, dans le cadre de la méta-analyse, pour certains cancers les estimations moyennes pondérées des associations exposition-risque étaient relativement proches du seuil de significativité statistique. C'était le cas pour la mortalité par cancer du foie, ainsi que par cancers de l'intestin et du rectum combinés, parmi les travailleurs de mines. Une estimation positive de l'association exposition-risque, proche du seuil de significativité statistique, a également été observée pour l'incidence des cancers lymphohématopoïétiques parmi les enfants, et pour la mortalité par mélanome malin parmi les adultes en population générale. Toutefois, seules deux études ont été incluses dans les analyses pour la mortalité par cancer du foie chez les travailleurs de mines et pour la mortalité par mélanome malin chez les adultes en population générale, invitant à une interprétation prudente des résultats associés.

La présence d'hétérogénéité inter-études a été observée parmi les

études sur l'exposition professionnelle au radon, en particulier parmi celles incluses dans les analyses d'estimation du metaSIR ou du metaSMR.

S'il existe des preuves solides que le radon puisse causer un cancer du poumon, même à de faibles niveaux d'exposition [185], les résultats de notre étude sur d'autres effets sanitaires potentiels du radon chez l'homme, cancérigènes et non cancérigènes, restent non concluants, que ce soit parmi les travailleurs de mines, les enfants ou les adultes en population générale, comme cela a été constaté dans des études précédentes sur les effets de l'exposition au radon sur la santé [186,187].

Plusieurs facteurs peuvent entraver la détection d'associations par les études épidémiologiques. Premièrement, la quantification rétrospective de l'exposition individuelle est complexe dans les études épidémiologiques, et nombre d'entre elles souffrent d'incertitudes dans la quantification de l'exposition, qui peuvent influencer les estimations de la relation exposition-risque si elles ne sont pas correctement traitées [188]. D'une part, les études menées en population générale ont souvent utilisé des approches écologiques pour quantifier l'exposition au radon, alors même qu'il est bien connu que les concentrations en radon peuvent varier considérablement au sein de petites zones géographiques et d'une habitation à une autre, compte tenu de leurs caractéristiques et surtout du mode de vie (notamment, pour ce qui concerne les habitudes d'aération) des occupants.

En population générale, bien que certaines études cas-témoins aient effectué des mesures directes du radon à court ou long terme, allant de 3 jours à 6 mois ou 1 an, aucun ajustement n'a été effectué pour tenir compte des variations saisonnières des concentrations en radon dans la plupart des cas. Par ailleurs, les études cas-témoins impliquant des contacts avec les participants sont susceptibles de souffrir d'un biais de sélection en raison du risque de plus faibles taux de participation chez les témoins.

Dans la plupart des mines, la quantification ou l'évaluation de l'exposition individuelle cumulée au radon pour les périodes les plus

anciennes reposait sur une reconstitution rétrospective de l'exposition par des experts et des mesures de dosimétrie ambiante. Les dosimètres individuels ont généralement été introduits plus tard.

Par conséquent, tant en population générale qu'en milieu professionnel, il existe un risque d'erreur de mesure, qui peut biaiser les estimations du risque sanitaire si l'erreur n'est pas correctement prise en compte. Cependant, ces différentes limites n'ont pas nécessairement entravé, par le passé, la capacité des études épidémiologiques à détecter des associations robustes entre l'exposition au radon et le risque de cancer du poumon [189]. En revanche, si des associations plus faibles existent entre l'exposition au radon et d'autres événements de santé que le cancer du poumon, les incertitudes liées à la mesure de l'exposition pourraient diluer ces associations au point de les rendre indétectables.

Deuxièmement, la plupart des études ont utilisé des données de mortalité. L'utilisation de la mortalité comme indicateur de substitution de l'incidence est susceptible de sous-estimer le risque réel, en particulier pour les cancers et maladies chroniques non-cancéreuses présentant des taux de survie relativement élevés [190].

Enfin, dans certaines études, des facteurs qui pourraient être suspectés comme importants pour contrôler de potentiels biais de confusion n'ont pas pu être pris en compte, rendant difficile de distinguer les effets de l'exposition au radon sur la santé, de ceux, par exemple, de l'exposition à d'autres sources de rayonnements, comme les rayonnements ionisants X et gamma, les rayonnements ultraviolets (pour ce qui concerne le cancer de la peau), ou d'autres facteurs de risques tels que les consommations de tabac ou d'alcool.

Les taux significativement plus faibles que prévu chez les travailleurs de mines par rapport à la population générale (metaSIR ou metaSMR) observés pour l'incidence du lymphome non hodgkinien, du cancer du cerveau et du SNC, du cancer du tissu conjonctif et d'autres tissus mous, du cancer du rein seul ou associé à l'uretère et à d'autres organes urinaires, ainsi que pour la mortalité par cancer de la bouche et du pharynx et par maladies non malignes de l'appareil digestif, reflètent probablement une sous-estimation du risque réel due à l'effet

du travailleur sain, ce qui est un problème inhérent aux études de cohortes de travailleurs [191], plutôt qu'un effet protecteur de l'exposition au radon. Ces résultats doivent donc être interprétés avec beaucoup de prudence.

Concernant les forces de cette étude, il s'agit de la première revue systématique et méta-analyse à examiner simultanément de nombreuses maladies comme effet sanitaire potentiel de l'exposition au radon, sans restriction de population d'étude ni de type d'exposition. Nous avons séparé dans les analyses, les données d'exposition professionnelle au radon des données d'exposition résidentielle, car les différences de profil d'exposition (exposition élevée, limitée aux horaires de travail pour la première versus exposition plus faible mais en continue pour la seconde) pourraient entraîner des différences de réponse biologique et d'estimation du risque. Nous avons également analysé séparément les données des enfants et celles des adultes en population générale en raison des différences de réponse pouvant résulter de différences de risques de base, de périodes de latence, de facteurs de confusion potentiels ou de modificateurs d'effet. De plus, nous avons analysé séparément les données d'incidence et les données de mortalité, compte tenu du risque de sous-estimation de l'effet inhérent à l'utilisation des données de mortalité. Ces approches permettent des comparaisons par type d'exposition et par type de population d'étude, et pourraient permettre de mieux comprendre certains mécanismes sous-jacents susceptibles d'expliquer les résultats épidémiologiques.

De plus, une attention particulière a été portée aux codes CIM rapportés dans les études incluses à des fins d'homogénéité, afin de garantir que 1) les études utilisant la même définition d'une maladie soient analysées conjointement, et que 2) le nom de la maladie utilisé par les auteurs dans leur article est exact. Un autre point fort de ce travail est l'utilisation d'un double outil d'évaluation de la qualité, le NOS⁶ générique et validé, et l'outil UNSCEAR [38] spécifique à l'épidémiologie des radiations et complémentaire, car permettant de

⁶ https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

traiter les études écologiques. A la suite des évaluations, aucune des études incluses dans la méta-analyse n'était de faible qualité.

Cette revue systématique et méta-analyse associée présentent par ailleurs certaines limites qu'il convient de souligner.

Premièrement, peu d'études ont pu être incluses dans la méta-analyse pour la plupart des événements de santé, notamment en ce qui concerne les analyses des relations exposition-risque basées sur des données d'incidence. Cela peut entraîner un manque de puissance voire de robustesse dans les résultats.

Deuxièmement, une hétérogénéité significative a été détectée parmi les études sur l'exposition professionnelle au radon, en particulier, parmi celles incluses dans les analyses d'estimation de metaSIR ou metaSMR, ce qui limite l'interprétation des estimations moyennes pondérées pour les événements de santé concernés. Nous n'avons pas réalisé de meta-régressions ni d'analyses de sensibilité plus approfondies pour étudier les sources d'hétérogénéité du fait du nombre relativement limité d'études/estimations incluses dans les analyses. Toutefois, pour tous les metaRR relativement proches du seuil de significativité statistique, et chaque fois que possible, nous avons étudié l'influence de chaque étude/estimation sur les estimations moyennes moyennes, et aucune influence notable n'a été constatée.

Le fait d'avoir étudié l'effet d'une exposition résidentielle et l'effet d'une exposition professionnelle au radon, séparément par type de populations et par données d'incidence et de mortalité, pourrait aider à réduire l'hétérogénéité pouvant résulter de différences d'âge, de niveau d'exposition et de validité des données entre les contextes d'étude. Plusieurs raisons potentielles ont été suspectées pouvant expliquer l'hétérogénéité résiduelle observée, notamment les différences dans le codage des maladies en pratique clinique dans chaque pays ; mais il semble peu probable que cette raison soit à l'origine d'une hétérogénéité, d'autant plus qu'elle était rarement présente dans les études incluses dans les analyses portant sur les relations exposition-risque. Une autre explication potentielle pourrait résider dans les différences de dose cumulée de radon reçue par les

mineurs des différentes cohortes, selon le type de mine (uranium, fluor, minéral, zinc, etc.), l'activité spécifique (exploitation minière souterraine ou à ciel ouvert, broyage) et les mesures de radioprotection en vigueur, variables selon les lieux et les époques. D'autres pistes d'explications plausibles seraient la possible variabilité des risques de base d'une population de référence à l'autre (par exemple, parce que les cohortes de mineurs ont été constituées dans des pays aux niveaux socio-économiques contrastés), de l'âge moyen et de la durée du suivi d'une cohorte à l'autre.

Troisièmement, les risques sanitaires en lien avec l'exposition au radon considérés dans la méta-analyse reposaient en grande majorité sur des études d'exposition professionnelle, et moins sur l'exposition résidentielle, compte tenu de la prédominance des études écologiques en population générale qui n'étaient pas éligibles à la méta-analyse. Cependant, les tableaux récapitulatifs qualitatifs renseignés dans le cadre de la revue systématique (Annexe Tableau 7-4 à Tableau 7-7) compensent en partie cette limite et permettent une comparaison des tendances de risque entre les enfants, les adultes de la population générale et les travailleurs de mines, pour un large éventail d'événements de santé.

En conclusion, les résultats de cette revue systématique et méta-analyse n'ont pas permis de confirmer l'existence de risques sanitaires liés à l'exposition au radon autres que le cancer du poumon, sur la base des études épidémiologiques actuellement disponibles.

Les études épidémiologiques existantes présentent cependant plusieurs limites méthodologiques au regard de l'évaluation de l'exposition au radon, des événements de santé, et/ou des facteurs de confusion/modification, qui pourraient diluer l'estimation du risque. Cependant, pour plusieurs cancers, les estimations des associations exposition-risque étaient relativement proches du seuil de significativité statistique, justifiant clairement la poursuite des recherches sur leur association potentielle avec l'exposition au radon. Comme l'avait recommandé l'UNSCEAR dans son rapport de 2019 [192], des études de plus grande envergure et méthodologiquement robustes sont nécessaires pour déterminer de manière précise si l'exposition au radon peut provoquer des maladies autres que le

cancer du poumon chez l'humain, et le cas échéant, dans quelle mesure. Par ailleurs, de telles études sont également indispensables pour explorer le rôle de facteurs potentiellement modificateurs d'effet, tels que le sexe, l'âge ou le tabagisme.

4 ANALYSE DE RISQUES DE CANCERS EN LIEN AVEC L'EXPOSITION RESIDENTIELLE AU RADON AU SEIN DE LA COHORTE CONSTANCES

4.1 OBJECTIFS

Dans ce second volet de la thèse, l'objectif principal est d'étudier l'association entre l'exposition résidentielle au radon et le risque de cancers au sein d'une cohorte en population générale française. Plus spécifiquement, j'ai examiné dans un premier temps l'association entre l'exposition cumulée au radon pendant l'enfance et le risque de divers cancers à l'âge adulte. Par la suite, j'ai également étudié l'association entre l'exposition cumulée au radon tout au long de la vie et les potentiels risques de cancer susceptibles d'en résulter, quel que soit l'âge atteint. Les deux objectifs ont été abordés en exploitant les données de la cohorte CONSTANCES [193], à l'aide d'approches analytiques avancées visant à réduire les biais potentiels dans l'estimation des risques spécifiques à chaque localisation de cancer étudiée.

Toutes les étapes préalables à l'analyse de risque, à savoir la reconstitution de l'exposition au radon, l'identification des cancers incidents survenus au cours du suivi, la sélection des covariables et leur traitement seront présentées dans ce chapitre.

Les localisations de cancer à l'étude étaient : le poumon, l'ensemble bouche-pharynx, l'estomac, le foie, le côlon-rectum, le SNC, le rein, le tissu conjonctif et mou, la peau (mélanome et non-mélanome, analysés séparément), la prostate, le sein chez la femme, le col de l'utérus, le corps de l'utérus et l'ovaire. Les cancers lymphohématopoïétiques (leucémie, lymphome non hodgkinien) ont également été étudiés. Par ailleurs, les deux regroupements suivants ont été également étudiés : l'ensemble des localisations cancéreuses (« tout cancer »), ainsi que l'ensemble des localisations cancéreuses, à l'exclusion du poumon (« tout cancer, hors poumon ») en excluant tous les participants identifiés comme ayant reçu un diagnostic du cancer du poumon. La liste des cancers étudiés a été sélectionnée sur

la base des résultats issus du travail de revue systématique et méta-analyse mené sur les potentiels effets sanitaires de l'exposition au radon autres que le cancer du poumon, présentés dans le chapitre 3 [194], et complétée par la prise en compte de cancers fréquents mais peu étudiés dans les précédentes études (ex : cancers du sein ou de la prostate).

4.2 POPULATION SOURCE : LA COHORTE CONSTANCES

CONSTANCES (de son appellation complète : CONSULTANTs des Centres d'Examens de Santé) est une cohorte épidémiologique en population générale française, et constitue un échantillon représentatif d'adultes français âgés de 18 à 69 ans au moment de sa création. Des participants potentiels ont été sélectionnés de manière aléatoire parmi les affiliés du régime général de la Sécurité sociale (CNAM, Caisse Nationale d'Assurance Maladie), qui couvre plus de 85 % de la population française. Le plan d'échantillonnage a été stratifié sur l'âge, le sexe, le statut socio-économique et la région de résidence. Environ 220 000 participants ont été inclus entre 2012 et 2019. Les personnes qui ont accepté de participer à l'étude ont été invitées à se rendre au Centre d'Examens de Santé (CES) le plus proche de leur résidence parmi les 21 CES partenaires, pour leur inclusion. A l'inclusion dans ces centres, les volontaires recrutés ont bénéficié d'un examen médical et complété un questionnaire concernant leur santé, leur mode de vie et un historique professionnel.

Les participants sont suivis annuellement par remplissage d'un questionnaire auto-administré (par papier ou en ligne) afin de recueillir notamment des données actualisées concernant leur santé, leurs mode de vie et caractéristiques socioprofessionnelles. En parallèle, un appariement de la cohorte aux bases médico-administratives nationales est réalisé annuellement afin d'obtenir des données médicales complémentaires de morbidité et de décès. Les participants sont également invités tous les quatre ans pour un nouvel examen de santé en CES, incluant des examens cliniques, biologiques et cognitifs.

Grâce au suivi passif *via* les bases nationales, la perte de vue des participants est très faible [193,195–197]. Les procédures mises en œuvre respectent les normes éthiques des comités nationaux et

institutionnels compétents, ainsi que la Déclaration d'Helsinki de 1975, révisée en 2008. La cohorte CONSTANCES a été approuvée par le Comité d'éthique de l'Inserm (avis n°01-011 puis n°21-842) et autorisée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL, autorisation n°910486). Tous les participants ont signé un formulaire de consentement éclairé.

4.3 POPULATION SELECTIONNEE POUR ETUDIER LES EFFETS DU RADON : CRITERES D'ELIGIBILITE

Afin d'étudier les potentiels risques de cancer en lien avec l'exposition résidentielle au radon depuis la naissance, la sélection de la population à analyser a été effectuée parmi les participants de la cohorte CONSTANCES qui avaient répondu à une campagne de collecte de données d'historiques résidentiels organisée entre 2019 et 2022. Les informations suivantes ont été renseignées par les participants : zone géographique de résidence (France, Outremer, Etranger), communes françaises et années de résidence correspondantes, depuis la naissance jusqu'au moment de la campagne, et pourcentage de temps passé dans chaque résidence (en cas de résidences multiples durant une même année). Ces informations ont servi à la reconstitution des expositions moyennes annuelles au radon des participants sur l'ensemble de leur vie, telle que décrite dans la section 4.5.. Ainsi, le principal critère d'éligibilité était le suivant : avoir une reconstitution de l'exposition au radon directement renseignée sur au moins 80% du temps de vie jusqu'au 31 décembre 2022 au plus tard (date de point). Autrement dit, les participants de la cohorte CONSTANCES éligibles à la présente étude étaient ceux qui 1) avaient renseigné leur historique résidentiel, qu'il soit complet ou non, et 2) présentaient, après reconstitution, des données manquantes concernant l'exposition moyenne annuelle au radon sur au maximum 20% de leur vie jusqu'en 2022, garantissant ainsi une couverture d'au moins 80 % pour chaque participant.

Au total, 76 430 participants ont répondu à la campagne, et 62 519

d'entre eux (dont 45 % d'hommes), représentant 3 715 717 résidence-années, étaient éligibles à l'analyse. Trois participants ont été exclus en raison d'incohérences entre la date de participation à la campagne et la date de décès connue. Parmi les participants identifiés comme ayant reçu un diagnostic de cancer, l'âge au moment du diagnostic était manquant pour 74 personnes, dont 68 avaient été diagnostiqués d'un cancer autre que celui de la peau non-mélanome.

Dans une analyse de survie, le moment de survenue de l'événement de santé constitue une information essentielle, car c'est le temps jusqu'à la survenue de cet événement qui est modélisé. Une autre information déterminante est la date de censure, définie par la survenue d'un événement concurrent, qui varie selon la localisation du cancer étudiée. Il convient de noter que dans la présente étude, les diagnostics de cancer de la peau non-mélanome n'étaient pas considérés comme événements concurrents, sauf dans les analyses relatives au cancer « mélanome malin de la peau ».

Ainsi, les 74 participants dont l'âge au diagnostic (tous cancers confondus) était manquant ont été exclus des analyses portant sur le cancer « mélanome malin de la peau », le cancer « peau non-mélanome », le groupe « tout cancer » et le groupe « tout cancer, hors poumon », laissant un total de 62 442 participants dans ces analyses.

En revanche, pour les analyses spécifiques aux autres localisations cancéreuses, seuls les 68 participants atteints d'un cancer différent du cancer de la peau non-mélanome et pour lesquels l'âge au diagnostic était manquant ont été exclus, portant ainsi à 62 448 le nombre de participants inclus dans ces analyses. Le processus de sélection de la population d'étude est schématisé dans la Figure 4-1.

Enfin, selon la période de risque considérée (en lien avec le premier ou le second objectif de l'étude), certains participants ayant reçu un diagnostic de cancer ont été considérés comme ayant eu un cancer prévalent sur la base de leur âge au moment du diagnostic, et ont donc été exclus des analyses.

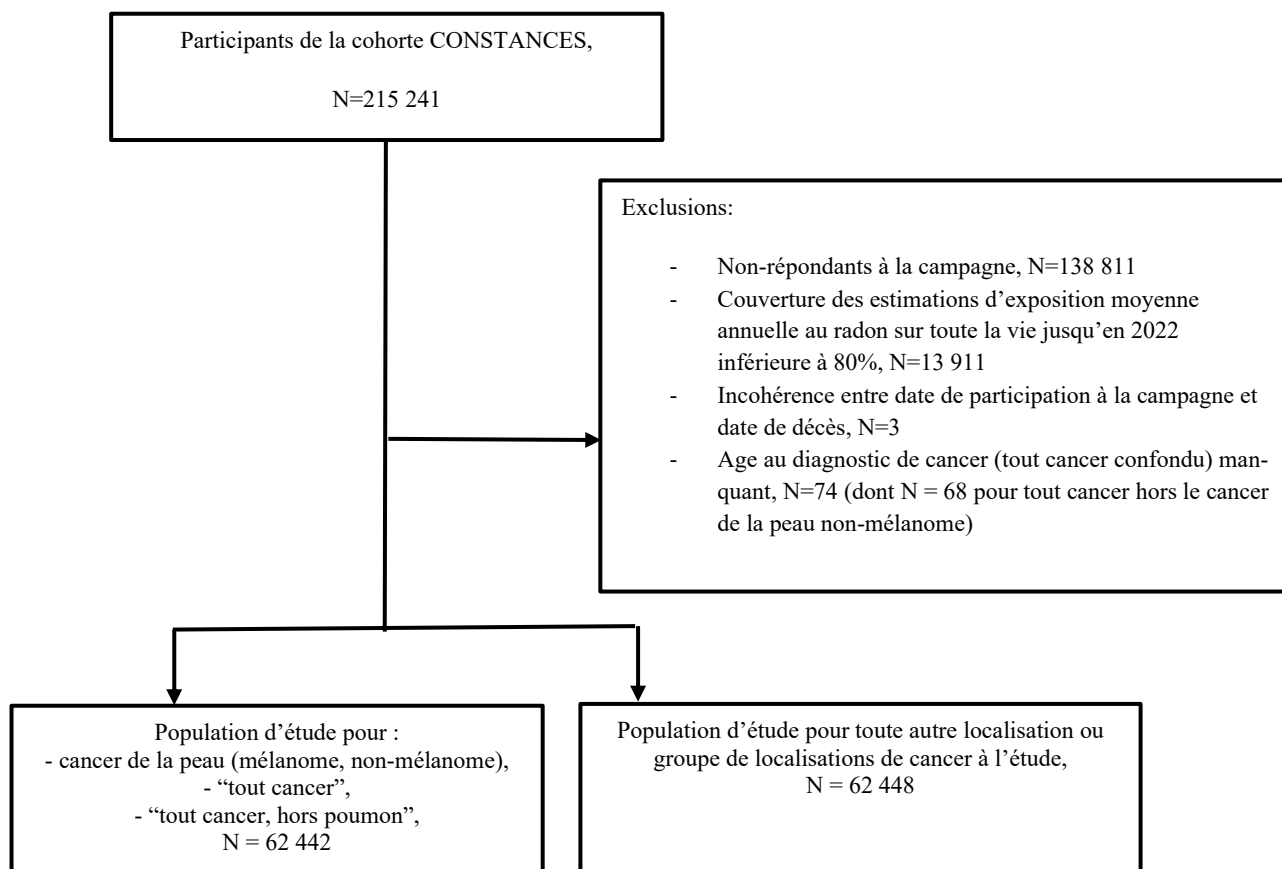


Figure 4-1 Diagramme de flux de la sélection de la population incluse dans l'étude de la relation entre exposition au radon et cancers dans la cohorte CONSTANCES

- **Répartition de la population d'étude sur le territoire français à la naissance**

A la naissance, les 62 448 participants résidaient dans 12 879 communes françaises distinctes, y compris les communes d'outre-mer. La répartition de la population d'étude sur le territoire français à la naissance est illustrée dans la Figure 4-2.

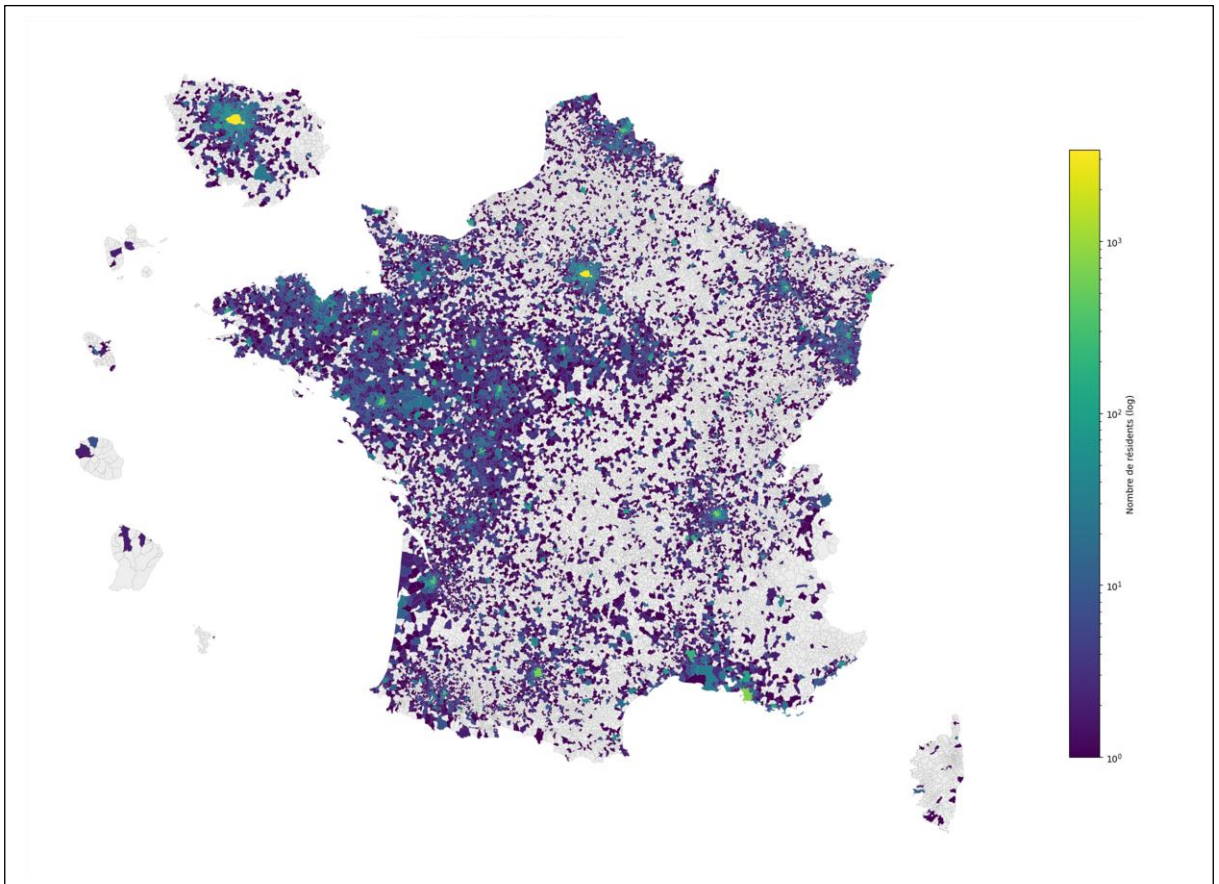


Figure 4-2 Répartition des 62 448 participants par commune de naissance sur le territoire français


4.4 IDENTIFICATION DES CAS DE CANCER

L'identification des cas de cancer d'intérêt a été réalisée en plusieurs étapes, et en utilisant plusieurs sources. De manière générale, deux principales sources ont servi à récupérer des données relatives aux diagnostics de cancer : les auto-questionnaires médicaux de la cohorte CONSTANCES, et le système national des données de santé (SNDS). Les traitements spécifiques à chaque source sont détaillés dans les paragraphes 4.4.1. et 4.4.2..

4.4.1 Identification des diagnostics de cancer via les bases de données issues des auto-questionnaires médicaux de la cohorte CONSTANCES

Les diagnostics de cancer ont été recueillis à partir des auto-questionnaires médicaux complétés par les participants lors de leur inclusion dans la cohorte, puis chaque année dans le cadre du suivi. Ces questionnaires recueillent, entre autres, les antécédents personnels de cancer (dans le cadre du questionnaire à l'inclusion), les cancers survenus au cours de l'année (dans le cadre des questionnaires de suivi annuels), ainsi que, le cas échéant, l'âge au moment du diagnostic.


Certaines localisations cancéreuses figurent parmi les items prédéfinis du questionnaire, facilitant ainsi leur identification dans les bases de données. Toutefois, afin d'assurer une détection plus exhaustive des cas, une recherche manuelle a été entreprise parmi les réponses libres (« autre(s) cancer(s) – précisez la localisation »), permettant d'identifier les localisations de cancer non explicitement mentionnées dans la liste proposée (Figure 4-3 et Figure 4-4). Il convient de noter qu'aucune indication relative au stade du cancer (in situ ou invasif) n'était a priori disponible.




* Q M I 0 2 0 1 *

Questionnaire médical

Administré par le médecin



cohorte
CONSTANCES
Améliorer la santé de demain



Numéro Constances

Numéro médecin

Date à laquelle vous remplissez ce questionnaire : / / 2 0

jour mois année

Sexe du consultant ? ₁ Masculin ₂ Féminin

Date de naissance du consultant ? / / 1 9

jour mois année

Bouchon de cérumen oreille droite ₁ Oui ₂ Non Si oui, occlusif ₁ Oui ₂ Non

Bouchon de cérumen oreille gauche ₁ Oui ₂ Non Si oui, occlusif ₁ Oui ₂ Non

ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX PERSONNELS

10. Cancer: ₁ Oui ₂ Non

Si oui	Age au diagnostic
<input type="checkbox"/> ₁ Sein	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> ans
<input type="checkbox"/> ₁ Utérus Col	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> ans
<input type="checkbox"/> ₁ Utérus Corps	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> ans
<input type="checkbox"/> ₁ Ovaire	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> ans
<input type="checkbox"/> ₁ Thyroïde	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> ans
<input type="checkbox"/> ₁ Broncho-pulmonaire	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> ans
<input type="checkbox"/> ₁ Prostate	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> ans
<input type="checkbox"/> ₁ Colon/rectum	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> ans
<input type="checkbox"/> ₁ Autre(s) cancer(s), précisez	Age au diagnostic
a/ <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> ans
b/ <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> ans

11. Autre(s) affection(s), précisez: Age au diagnostic

a/ ans

b/ ans

Figure 4-3 Extrait d'un auto-questionnaire médical d'inclusion de la cohorte Constances

Questionnaire de suivi 1

I. VOTRE SANTÉ

- Polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou pseudo polyarthrite rhizomélique (PPR).....	<input type="checkbox"/>	17	Cancer	<input type="checkbox"/>	42	
Affections digestives			↳ Précisez la localisation :			
- Constipation sévère	<input type="checkbox"/>	18	<input type="checkbox"/> 1 Côlon-rectum	<input type="checkbox"/> 1 Poumon	<input type="checkbox"/> 1 Prostate	<input type="checkbox"/> 1 Sein
- Maladie du foie (hépatite, stéatose, cirrhose, etc.)	<input type="checkbox"/>	19	<input type="checkbox"/> 1 Col de l'utérus	<input type="checkbox"/> 1 Utérus (endomètre)	<input type="checkbox"/> 1 Os	
Maladies endocriniennes ou métaboliques			<input type="checkbox"/> 1 Mélanome	<input type="checkbox"/> 1 Vessie	<input type="checkbox"/> 1 Testicule	<input type="checkbox"/> 1 Rein
- Maladie de la thyroïde	<input type="checkbox"/>	20	<input type="checkbox"/> 1 Thyroïde	<input type="checkbox"/> 1 Estomac	<input type="checkbox"/> 1 Pancréas	<input type="checkbox"/> 1 Foie
- Diabète	<input type="checkbox"/>	21	<input type="checkbox"/> 1 Cerveau	<input type="checkbox"/> 1 Leucémie	<input type="checkbox"/> 1 Lymphome	<input type="checkbox"/> 1 Autre
- Cholestérol, triglycérides élevés.....	<input type="checkbox"/>	22	Autres			
Affections oculaires			- Apnées du sommeil	<input type="checkbox"/>	43	
- Glaucome, hypertension oculaire	<input type="checkbox"/>	23	- Symptômes allergiques (rhume des foins, rhinite, sinusite chronique, urticaire, eczéma, oedème de Quincke, etc.).....	<input type="checkbox"/>	44	
- Cataracte.....	<input type="checkbox"/>	24	- Psoriasis.....	<input type="checkbox"/>	45	
- Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ...	<input type="checkbox"/>	25				
Autres (indiquez une seule pathologie par ligne)						
46	<input type="checkbox"/>					
47	<input type="checkbox"/>					
48	<input type="checkbox"/>					

Figure 4-4 Extrait d'un auto-questionnaire médical de suivi annuel de la cohorte Constances

4.4.2 Identification des diagnostics de cancer via le système national des données de santé

4.4.2.1 Architecture simplifiée du SNDS

Le SNDS est un entrepôt contenant des données médico-administratives pseudonymisées, et couvre l'ensemble des soins remboursés par l'Assurance maladie en France. On y trouve les données relatives aux causes médicales de décès en provenance du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (**CépiDC**), les données de remboursements de soins, appelées données de consommation inter-régimes (**DCIR**), et les données en provenance des hôpitaux recueillies dans le cadre du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (**PMSI**) à savoir : les données d'hospitalisation 1) en Médecine, Chirurgie et Obstétrique (**MCO**), 2) à Domicile (**HAD**), 3) en Psychiatrie (**RIM-P**), ainsi que 4) les données des séjours de Soins de Suite et de Réadaptation (**SSR**).



Figure 4-6 Structure simplifiée du Système National des Données de Santé

4.4.2.2 Processus d'identification des diagnostics et âge au moment du diagnostic de cancer via les bases de données du SNDS

Dans le cadre de cette thèse, l'identification des participants diagnostiqués d'un cancer, ainsi que l'année du diagnostic, a été réalisée en définissant des algorithmes basés sur la méthodologie médicale de cartographie des pathologies et des dépenses,

développée par la Caisse nationale d'assurance maladie⁷.

Avec l'aide de Choisie MUKAKALISA, experte SNDS au sein du laboratoire d'épidémiologie de l'ASNR, et de l'UMS011 en charge de CONSTANCES ayant mis à disposition des données du SNDS simplifiées, nous avons utilisé d'une part : 1) les données du DCIR, en particulier les données des bénéficiaires de l'exonération du ticket modérateur du fait d'une maladie figurant dans la liste des affections de longue durée (ALD) codée selon la classification internationale des maladies, version 10 (CIM 10), qui fournissent un historique complet des admissions des patients, remontant jusqu'en 1971 (dans notre population d'étude) et 2) les données de remboursements de médicaments (uniquement ceux en lien avec le traitement du cancer de la prostate), identifiés à l'aide des codes de la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). D'autre part, nous avons utilisé les données d'hospitalisation en MCO, codées selon la CIM 10, et couvrant la période de 2007 à 2022. En pratique, pour l'identification des cas de cancer dans le SNDS, un cancer a été défini comme un diagnostic de cancer in situ ou invasif, en recherchant, étape par étape, dans les différentes bases de données citées ci-dessus, les codes CIM10 et/ou codes ATC correspondant comme indiqué dans le Tableau 4-1. Ce travail a nécessité plusieurs étapes :

- **Etape 1** : Chaînage pour chaque patient des différents séjours hospitaliers dans les différents établissements jusqu'en 2022. Cette approche permet d'identifier les hospitalisations liées à une prise en charge pour un cancer donné, qu'il s'agisse de procédure diagnostique ou de soins directs (traitement), d'actions de prévention (surveillance des personnes à risque en raison d'antécédents personnels et/ou familiaux), ou encore de complications secondaires liées à ce cancer ou à ses traitements, afin de ne retenir que la première hospitalisation donnant lieu

⁷https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/par-theme/pathologies/cartographie-assurance-maladie/methode-cartographie-pathologies-depenses-assurance-maladie#text_155397

au diagnostic ou à des soins directs.

- **Etape 2** : Exploitation des données relatives aux ALD afin de repérer les patients pris en charge pour un cancer donné en recherchant les codes CIM 10 correspondant déclarés par le médecin traitant.
- **Etape 3** : Analyse des bases de données de remboursements de médicaments afin d'identifier les participants ayant bénéficié d'une prise en charge médicamenteuse spécifique au cancer. Cette approche n'a été employée que pour le cancer de la prostate (pour les hommes âgés de 40 ans et plus, ayant reçu au moins 3 délivrances dans l'année n d'une hormonothérapie médicamenteuse).
- **Etape 4** : Chaînage de toutes les informations propres à chaque patient, constituées lors des trois étapes précédentes, à l'aide de leur identifiant unique, afin de déterminer l'année de première prise en charge pour un cancer donné. Cette année correspond à la plus ancienne retrouvée parmi les différentes sources utilisées.

L'âge au moment du diagnostic a ensuite été calculé à partir de l'année de diagnostic et de l'année de naissance, pour toutes les localisations cancéreuses.

Tableau 4-1 Liste de localisations et groupes de localisations de cancer identifiés dans le SNDS, ainsi que codes CIM 10/ATC correspondants

Cancer	Codes CIM 10 Tels qu'enregistrés dans la sous-base PMSI	Codes CIM 10 tels qu'enregistrés dans la sous-base ALD	Code ATC
Tout cancer (cancer de la peau non-mélanome exclus)	C00-C97, D00 – D09, excepté C44 ; D04	C00-C97, D00 – D09, excepté C44	G03HA01, L01CD04, L01XX11, L02AA01, L02AA04, L02AE01, L02AE02, L02AE03, L02AE04, L02AE05, L02BB01, L02BB02, L02BB03, L02BB04, L02BX02, L02BX03, V10BX01, V10XX
Tout cancer	C00-C97, D00 – D09	C00-C97, D00 – D09	
Tout cancer, poumon exclus	C00-C97, D00 – D09, ex- cepté C33 – C34 ; D02.1 ; D02.2	C00-C97, D00 – D09, excepté C33 – C34	
Prostate	C61 ; D07.5	C61	
Bouche & pharynx	C00-C14 ; D00.0	C00-C14	-
Estomac	C16 ; D00.2	C16	-
Foie	C22 ; D01.5	C22	-
Côlon-rectum	C18 - C21 ; D01.0 ; D01.1 ; D01.2	C18-C21	-
Poumon	C33 – C34 ; D02.1 ; D02.2	C33 – C34	-
Système nerveux central	C70 - C72	C70 - C72	-
Rein	C64 – C66	C64 – C66	-
Lymphome non hodgkinien	C82-85 ; C96	C82-85 ; C96	-
Leucémie	C91-C95	C91-C95	-
Sein de la femme	C50 ; D05	C50 ; D05	-
Ovaire	C56	C56	-
Col de l'utérus	C53 ; D06	C53 ; D06	-
Corps de l'utérus	C54	C54	-
Mélanome malin	C43 ; D03	C43 ; D03	
Peau (non-méla- nome)	C44 ; D04	C44	
Tissu conjonctif & tissu mou	C47 ; C49	C47 ; C49	

4.4.3 Fusion des données d'auto-questionnaires médicaux de la cohorte Constances et du SNDS

Les données issues des auto-questionnaires médicaux sur le statut des participants vis-à-vis de chaque localisation de cancer (OUI/NON) et,

le cas échéant, l'âge au moment du diagnostic ont été combinées avec les données issues du SNDS pour permettre une identification la plus exhaustive possible, en retenant comme « cas » pour un cancer donné, toutes les personnes identifiées comme ayant reçu le diagnostic de ce cancer par l'une ou l'autre source (cas discordants) ou par les deux (cas concordants). Pour les cas concordants entre les deux sources, l'âge le plus jeune a été retenu comme âge au diagnostic, si une différence d'âge au diagnostic existait entre les sources. Pour les cas discordants, l'âge au diagnostic renseigné dans la seule source indiquant la survenue du cancer a été retenu.

4.5 METHODOLOGIE DE RECONSTITUTION DE L'EXPOSITION AU RADON DANS LA COHORTE CONSTANCES

J'ai effectué la reconstitution de l'exposition moyenne annuelle au radon sur la vie entière (de la naissance jusqu'en 2022) pour chacun des 76 430 participants ayant répondu à la campagne de collecte des historiques résidentiels, en exploitant :

- d'une part, les données de concentrations moyennes annuelles au radon, estimées pour chaque commune en France métropolitaine ;
- d'autre part, les données d'historiques résidentiels (allant de la naissance jusqu'en 2022), renseignées sous formes de codes numériques ou alphanumériques à cinq caractères, spécifique à chaque commune en France, appelé code INSEE. Ces codes ont été définis à des fins administratives et statistiques par Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), qui est une direction générale du ministère de l'Économie et des Finance, et dont la mission est de collecter, analyser et diffuser des informations sur l'économie et la société française sur l'ensemble de son territoire.

Ces sources de données et les traitements réalisés sont présentés ci-après.

4.5.1 Origine des estimations moyennes annuelles par commune de la concentration en radon en France

Les estimations moyennes annuelles de concentration en radon dans les différentes communes de France métropolitaine sont issues d'un modèle géostatistique de cokrigage. Ce modèle a permis d'estimer l'activité volumique (parfois nommée concentration, par simplification) moyenne attendue du radon dans les habitats en des lieux dépourvus de mesure, à partir 1) d'une cartographie du potentiel radon géogénique des sols couvrant l'ensemble du territoire français et 2) de résultats de mesures de la concentration en radon dans l'habitat disponibles pour un nombre limité de localisations géographiques.

4.5.1.1 *La campagne nationale de mesure du radon dans l'habitat*

Une campagne nationale de mesure du radon dans l'habitat a été conduite en France métropolitaine entre 1982 et 2003 par l'Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire (IPSN) [devenu IRSN en 2001, puis ASNR en 2025], en collaboration avec la DGS.

Entre 1982 et 1990, les premières mesures de radon ont été réalisées dans 38 départements, choisis en fonction de caractéristiques géologiques *a priori* favorables à l'émission du radon. Un total de 2 678 mesures a été réalisé. L'objectif était de connaître la distribution de l'activité volumique du radon dans l'habitat et d'estimer l'exposition moyenne de la population en France.

En 1992, l'IPSN et la DGS ont poursuivi la campagne nationale de mesure en ciblant les 58 départements encore non mesurés, avec la collaboration des Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales (DDASS). L'objectif était de couvrir l'ensemble du territoire afin d'établir une carte du radon dans l'habitat au niveau national. La base de données ainsi constituée devait permettre d'améliorer la connaissance des facteurs contribuant à la variabilité des concentrations observées et d'estimer l'exposition au radon des Français au radon, ainsi que la proportion de logements dont les concentrations en radon dépassaient certains seuils. Cette campagne s'est terminée en 1997. Au total, les 58 départements mesurés ont été couverts par 7 929 mesures validées, avec en moyenne 140 mesures

par département.

En 1996, l'IPSN et la DGS ont lancé une nouvelle campagne de mesures, selon le même protocole que celui de la campagne nationale de 1992, dans 16 départements qui avaient fait l'objet de mesures antérieurement à 1992. Ces départements ont été choisis car ils présentaient, pour la plupart, des zones à fort potentiel radon et présentaient souvent des mesures en nombre insuffisant. Dans ce cadre, 2 034 mesures complémentaires ont été réalisées, permettant d'atteindre un total de 12 641 mesures sur l'ensemble des campagnes réalisées, couvrant 10 013 communes.

De nouvelles mesures d'activité volumique du radon ont été conduites jusqu'en 2003, portant le nombre total de mesures réalisées sur l'ensemble des campagnes à 10 843, après exclusion des mesures effectuées dans les caves, non représentatives de l'exposition résidentielle, ainsi que les mesures effectuées sur une durée inférieure à deux mois, ou supérieure à un an, ainsi que des mesures redondantes. Un travail de géolocalisation a ensuite été opéré. Les coordonnées de 8 136 mesures étaient connues précisément, à l'adresse. En revanche, seule une géolocalisation imparfaite (l'adresse de la mairie de la commune de résidence) a pu être réalisée pour les 2 707 données restantes.

Avant 1991, la recherche des habitations pour poser les dosimètres a été laissée à l'appréciation des responsables de terrain. A partir de 1992, la sélection des habitations dans un département s'est appuyée sur un double critère démographique et géographique. Il était retenu environ un point de mesure pour 1 500 habitants ; pratiquement, une mesure a été effectuée dans chaque commune de plus de 500 habitants en zone rurale ou entre 1 000 et 1 500 habitants en zone urbaine.

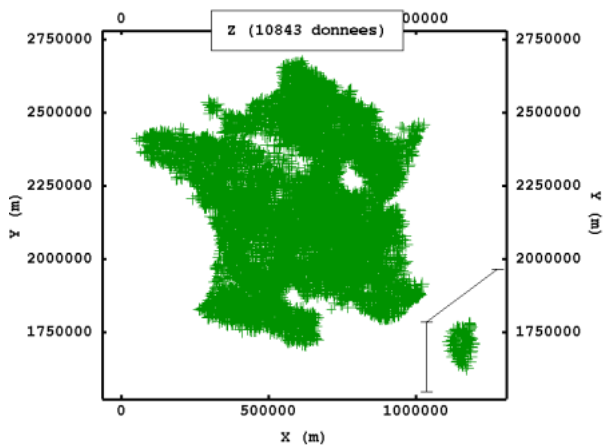


Figure 4-7 Couverture spatiale du territoire français par les 10 843 mesures de l'activité volumique de radon utilisées pour la construction du modèle géostatistique de prédiction des concentrations en des lieux dépourvus de mesures (z)

Source : Rapport IRSN (PRP-DGE 2012-018 [198])

L'activité volumique du radon à l'intérieur des habitations a été mesurée à l'aide d'un dosimètre Radon-Kodalpha qui se présente sous la forme d'un boîtier noir en plastique dont le couvercle sert de support à un petit film circulaire (LR115), capable d'enregistrer la concentration ambiante en radon dans la pièce où le dosimètre est posé.

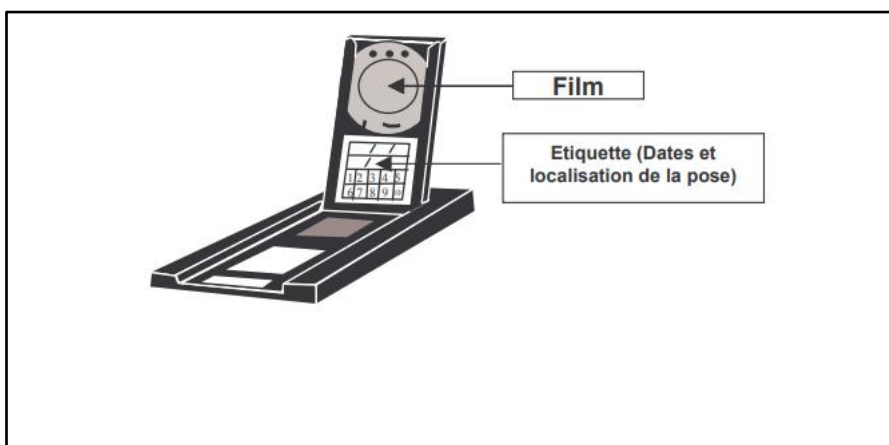


Figure 4-8 Dosimètre Radon-Kodalpha

Au sein du jeu de données retenu pour la construction du modèle géostatistique, chaque dosimètre a été posé dans la pièce principale des habitations pour une durée de deux (02) mois minimum (soit 60 à 334 jours ; moyenne = 72 jours, médiane = 64 jours). Afin de s'affranchir de l'effet des variations saisonnières sur les valeurs de mesures (dus en partie aux variations saisonnières de l'aération et du chauffage des habitations), des facteurs de correction de l'effet de saison ont été appliqués en utilisant la méthode de Pinel et al [199].

- *Mesure de potentiels facteurs influençant l'activité volumique du radon*

La pose des dosimètres avait été accompagnée d'un questionnaire à remplir, qui servait à préciser les conditions de pose du dosimètre et les caractéristiques de l'habitation dans laquelle la mesure était effectuée. Les caractéristiques de l'habitat renseignées concernaient la période de construction (avant/après 1945/1948), le type de fondation du bâtiment (dalle, terre battue, vide sanitaire, sous-sol, cave), le matériau de construction principal (bois, briques, béton, granit, parpaings, pierres), le type d'habitation (maison, immeuble, bâtiment public, école), le type de pièce (chambre, séjour, cuisine, cave), le niveau de la pièce (sous-sol, rez-de-chaussée, entresol, étage), le nombre de fenêtres et de portes vers l'extérieur, la présence de revêtement sur le sol et le mur. Les conditions de pose du dosimètre ont été relevées : les dates de début et fin de la mesure, le nombre de jours de mesure, le degré d'aération (faible ou nul, moyen, élevé), le mode de ventilation (nulle, naturelle, mécanique collective ou individuelle), la présence de chauffage, de cheminée dans la pièce, la durée d'ouverture des portes et fenêtres.

- *Distribution de l'activité volumique de radon en France, estimée à partir des mesures*

L'activité volumique du radon mesurée, après correction de l'effet de saisonnalité, variait entre 0,8 et 4 382 Bq.m⁻³. La moyenne arithmétique était de 89 Bq.m⁻³, la médiane à 49 Bq.m⁻³, et l'écart-type à 159 Bq.m⁻³. La distribution était très asymétrique, avec beaucoup de valeurs proches de 0, et quelques valeurs extrêmes fortes, comme le montre l'histogramme de la Figure 4-9. Concernant les dépassements

de seuil, 4 % des valeurs étaient au-dessus de 300 Bq.m⁻³, 2 % au-dessus de 400 Bq.m⁻³, et enfin 0,5 % au-dessus de 1000 Bq.m⁻³.

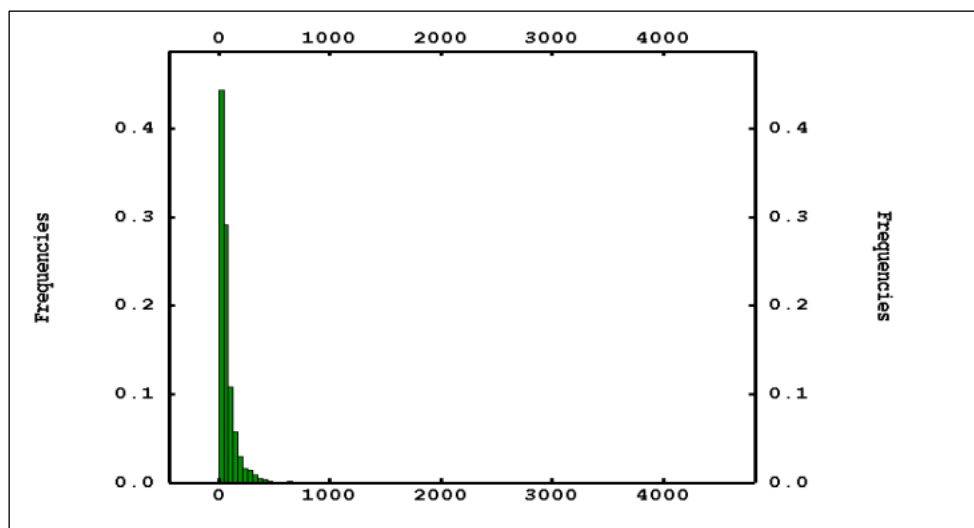


Figure 4-9 Histogramme des 10 843 mesures de l'activité volumique du radon en France métropolitaine

Source : Rapport IRSN (PRP-DGE 2012-018 [198])

4.5.1.2 Cartographie du potentiel radon géogénique

La cartographie du potentiel radon géogénique a été réalisée en 2010 par l'IRSN à la demande de l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN), et a conduit à classer les formations géologiques de France en fonction de leur potentialité à produire du radon et à faciliter son transport vers l'atmosphère. Dans une première étape, le potentiel du sous-sol en tant que source de radon a été estimé et cartographié en attribuant une gamme de teneurs en uranium aux formations géologiques. Ce travail a été réalisé à partir de différentes sources d'informations disponibles : cartes géologiques, bases de données d'analyses chimiques en uranium directement disponibles sur les formations géologiques de la zone étudiée, résultats de travaux de recherches (attribution d'une gamme probable de teneurs en uranium à une formation géologique présentant une lithologie donnée à partir des analyses de roches appartenant à cette classe lithologique, publiées dans la littérature). Il en a résulté une catégorisation qualitative du potentiel source en radon en cinq classes. La seconde étape a consisté

à pondérer le potentiel d'émission de radon à la surface du sol en tenant compte de cofacteurs pouvant faciliter le transport du radon dans les roches et les sols, par exemple : les failles majeures, les ouvrages miniers souterrains ou les sites de sources hydrothermales. Enfin, la dernière étape a permis d'établir une classification finale de l'ensemble de ces paramètres pour aboutir à une carte du potentiel radon géogénique à l'échelle 1 : 1 000 000 construite en distinguant cinq classes de potentiel, faible à très élevé [200]

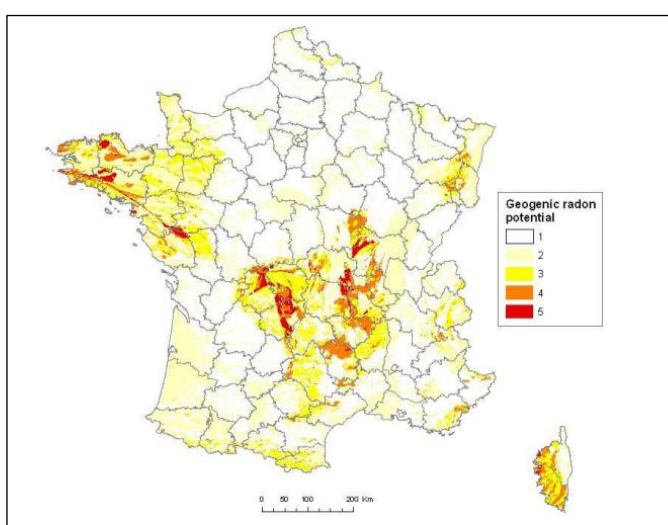


Figure 4-10 Potentiel radon géogénique à cinq classes

Source : Rapport IRSN (PRP-DGE 2012-018 [198])

4.5.1.3 Estimation de l'exposition moyenne annuelle au radon par commune en France métropolitaine

L'estimation de l'exposition moyenne annuelle au radon se limite à la France métropolitaine du fait des mesures de radon encore très rares dans les territoires d'outremer. Un modèle de cokrigeage a été développé, visant à croiser les 10 843 mesures disponibles dans les habitats avec les classes de potentiel radon de manière à prédire sur l'ensemble du territoire des niveaux de concentrations plausibles dans l'habitat, en relation avec le potentiel radon de leur sol. Ceci a conduit à des estimations de l'activité volumique du radon dans l'habitat ($\text{Bq}\cdot\text{m}^{-3}$) sur une grille de 1x1 km. À partir de cette carte, une première valeur

moyenne d'estimations a été attribuée en 2015 à chaque commune de France d'après le découpage communal en vigueur au 01/01/2013 (source : INSEE, RP2011). Dans le cadre d'un bilan de l'exposition de la population française aux rayonnements ionisants entre 2014 et 2019, réalisé en 2020 [11], la liste des communes en vigueur au 1er avril 2019 a été prise en compte pour mettre à jour cette cartographie. Entre 2013 et 2019, 1 714 communes ont fusionné. Pour les nouvelles communes créées par ces fusions, l'estimation de l'activité volumique de radon moyenne correspond à la moyenne des valeurs de 2013 pondérée par le nombre d'habitants de chacune des anciennes communes. Quelques scissions de communes ont également eu lieu, entraînant la création de trois nouvelles communes. Pour celles-ci, l'estimation de l'activité volumique du radon moyenne de l'ancienne commune « mère » a été conservée pour les différentes communes « filles ». Il est important de rappeler que, par essence, le modèle géostatistique de cokrigage tend à « lisser les valeurs » de radon dans les habitats, c'est-à-dire que les valeurs extrêmes initiales des résultats de mesure ne peuvent donc être retrouvées par ces estimations, qui se rapprochent de valeurs moyennes.

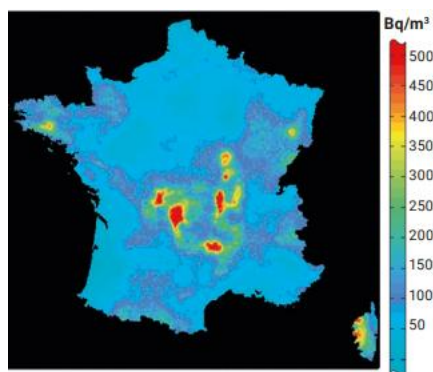


Figure 4-11 Estimation de l'activité volumique du radon à l'intérieur de l'habitat réalisées par cokrigage

Source : Rapport IRSN 2021-001108 [11]

4.5.2 Estimation de l'exposition moyenne annuelle au radon sur la vie entière pour la population d'étude

Dans le cadre de l'étude épidémiologique menée dans CONSTANCES,

une approche semi-écologique à relativement fine échelle (communale) a été utilisée pour reconstituer l'exposition au radon sur la vie entière jusqu'en 2022. De manière générale, pour chaque résidence annuelle, et pour chaque participant, les estimations de l'exposition moyenne annuelle au radon à l'échelle de la commune ont été attribuées aux logements des résidents ayant vécu dans ces mêmes communes, par croisement entre historiques résidentiels sur la vie entière (préalablement collectées par l'UMS011 gérant la cohorte CONSTANCES) et les estimations de l'exposition moyenne annuelle au radon à l'échelle de la commune, sur la base de codes de l'INSEE. Plusieurs étapes étaient nécessaires.

- **Etape 1** : homogénéisation de codes INSEE entre les deux sources de données (bases de données des estimations de radon à l'échelle de la commune, et des historiques résidentiels des participants).

Comme évoqué ci-dessus, du fait des réformes territoriales survenues au fil des années, certaines anciennes communes ont été fusionnées, et de nouvelles communes ont vu le jour. Ces changements ont entraîné des changements de code INSEE de certaines anciennes communes, et un changement dans la liste de codes INSEE du fait des nouvelles communes qui ont vu le jour et de celles ayant disparu, et par conséquent, la création de nouveaux codes INSEE. Ce phénomène génère des incompatibilités de codes INSEE entre les deux bases de données rendant difficile le croisement des historiques résidentiels avec les estimations d'exposition moyenne annuelle au radon par commune, développées sur la base de la liste des communes en 2019.

Pour ce faire, nous avons eu recours à une base de données⁸ de l'INSEE. Cette base de données retrace les codes INSEE des communes avant et après les différentes réformes depuis 1943. Ainsi, les codes INSEE présents dans la base de données des estimations de radon par commune incompatibles avec les codes INSEE de la base de données des historiques résidentiels ont pu être convertis afin de les rendre

⁸ <https://www.insee.fr/fr/information/6051727>

appariable avec des historiques résidentiels compatibles.

- **Etape 2** : Correction des estimations de l'exposition résidentielle moyenne annuelle au radon

Certains participants ont occupé des résidences multiples la même année durant tout ou une partie de leur vie. Afin de ne pas surestimer ou sous-estimer l'exposition annuelle au radon, j'ai pondéré les estimations de l'exposition moyenne annuelle au radon par le pourcentage de temps passé dans chaque résidence à l'année.

- **Etape 3** : Imputation de données manquantes

Pour chaque participant i , j'ai calculé de taux de couverture temporelle des données d'exposition au radon effectivement reconstituées sur la période de vie, allant de la naissance jusqu'au moment du décès, ou jusqu'à la fin de la période de l'étude (2022), selon ce qui est survenu en premier. Ce taux a été calculé selon la formule suivante :

$$C_i = \frac{\sum_{n_o=1}^{N_o} T_{ino}}{N_{ie}} \quad (1)$$

C_i est la couverture temporelle calculée pour l'individu i , T_{ino} est le total de pourcentage de temps annuel de(s) résidence(s) occupée(s) au cours de l'année, et pour la(es)quelle(s) l'estimation de l'exposition au radon n'est pas manquante, sur toute la période de vie, de la naissance ($n_o = 1$) jusqu'à 2022 au plus tard. ($n_o = N_o$), N_{ie} est le nombre d'années de vie sur lequel l'estimation de l'exposition au radon est attendue.

Après reconstitution, 62 519 participants (3 715 717 résidence-années) avaient un taux de couverture d'au moins 80% ($C_i \geq 80\%$). Pour 232 d'entre eux (13 559 résidence-années), la couverture atteignait 100%. La répartition du taux de couverture parmi les 62 519 participants est présentée dans la Figure 4-12.

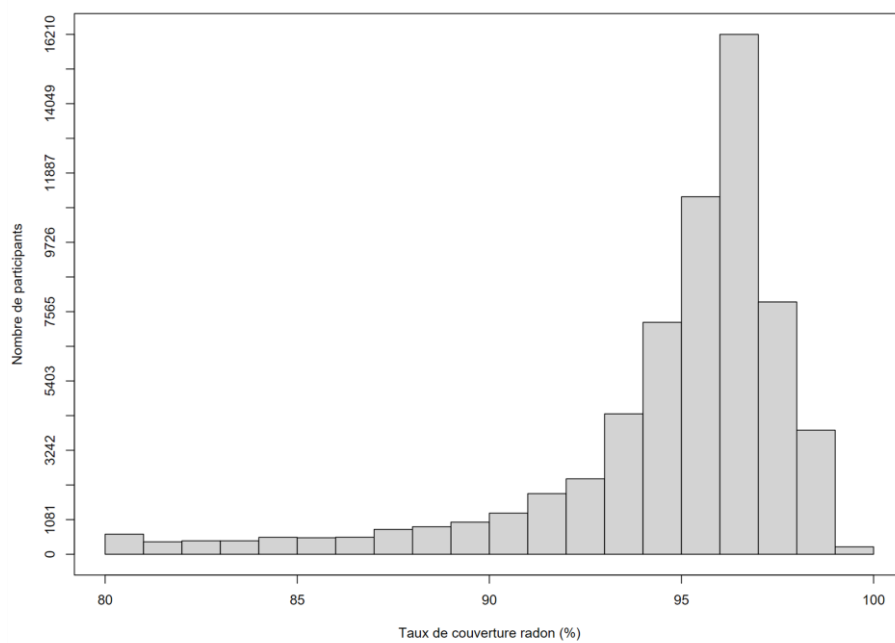


Figure 4-12 Distribution du taux de couverture de données d'estimations de l'exposition moyenne annuelle au radon parmi les 62 519 participants ayant au moins 80 % de données disponibles sur la vie entière, après reconstitution de l'exposition au radon

Des imputations ont été initiées pour les participants ayant moins de 100% de taux de couverture. Trois principaux scénarios (cas de figure) ont été identifiés comme étant à l'origine des données manquantes lors de la reconstitution de l'exposition au radon.

- Scénario 1 : l'information sur l'adresse de résidence de l'année était disponible (code INSEE et/ou zone de résidence [France ; Outremer ; Etranger] renseignés), mais aucune estimation de l'exposition moyenne annuelle au radon n'était disponible pour ces zones

→ Stratégie d'imputation

- 1) Lorsque le code INSEE était disponible, et que la zone géographique de résidence indiquait la France (dans notre cas, il s'agissait de Monaco, une principauté au sud de la France), l'imputation a consisté à attribuer la moyenne de l'estimation de l'exposition au radon des communes limitrophes de Monaco (Beausoleil ; Cap-ail ; Turbie ; Roquebrune-Cap-Martin).
 - 2) Lorsque la zone géographique de résidence indiquait la France alors que la commune de résidence n'avait pas pu être identifiée du fait du code INSEE manquant, l'imputation a consisté à attribuer l'estimation de l'exposition moyenne annuelle nationale au radon en France métropolitaine, pondérée par la densité de la population des communes (70 Bq.m^{-3}) [201].
 - 3) Lorsque la zone géographique de résidence indiquait Outremer ou Etranger, l'imputation a consisté à attribuer l'estimation de l'exposition moyenne annuelle mondiale au radon (39 Bq.m^{-3}) [202] .
- Scénario 2 : Historique résidentiel manquant sur certaines périodes (ni le code INSEE, ni la zone géographique de résidence n'a été renseigné, entraînant un nombre d'années d'historique inférieur à ce qui était attendu selon le nombre d'années de vie).

→ *Stratégie d'imputation* : Imputation des historiques résidentiels manquants en intégrant les années manquantes entre la naissance et le décès ou 2022. Nous avons fait l'hypothèse sur toutes les années imputées qu'il s'agissait des séjours en zone inconnue, donc potentiellement à l'étranger, sur 100% des années. L'imputation de l'estimation de l'exposition moyenne annuelle au radon a consisté à attribuer la valeur de l'exposition moyenne mondiale au radon (39 Bq.m^{-3}).
 - Scénario 3 : l'information sur l'adresse de résidence de l'année était disponible (code INSEE et/ou zone de résidence [France ; Outremer ; Etranger]) renseignés, mais le total de pourcentage

de temps annuel passé dans la ou les résidences occupées au cours de l'année était inférieur à 100%.

→ *Stratégie d'imputation* : Le total de pourcentage de temps résidentiel a été porté à 100%, et la pondération de l'estimation de l'exposition au radon correspondant ajustée.

4.6 METHODOLOGIE DE QUANTIFICATION D'UNE POTENTIELLE ASSOCIATION ENTRE L'EXPOSITION RESIDENTIELLE AU RADON ET LE RISQUE DE SURVENU DE CANCER

4.6.1 Inférence causale

En épidémiologie, un défi majeur consiste à déterminer la nature de la relation (ex : causale ou non) entre un facteur d'exposition et un événement de santé, ainsi qu'à quantifier l'effet de ce facteur. Cette difficulté provient du fait que les individus sont souvent exposés simultanément à de multiples facteurs, qui peuvent masquer les relations réelles ou les modifier, en raison notamment de la présence de facteurs de confusion ou de biais de sélection. Ainsi, la question ne se limite pas à estimer une simple association statistique entre exposition et événement, mais à savoir si cette association reflète véritablement un lien de cause à effet. C'est tout l'enjeu de l'inférence causale. Pour limiter ces biais et estimer de façon plus valide la relation causale entre l'exposition et l'événement étudié, plusieurs méthodes statistiques existent. Parmi elles, l'ajustement multiple est couramment utilisé afin de contrôler, dans la mesure du possible, ces biais et d'identifier et quantifier une association qui puisse être interprétée comme causale, en gardant néanmoins à l'esprit l'ensemble des considérations pouvant intervenir dans la formation d'un jugement de causalité sur les relations entre expositions environnementales et santé [203]. Toutefois, la validité de cette méthode repose sur une sélection rigoureuse et conceptuellement justifiée des covariables (variables d'ajustement) introduites dans le modèle de régression. Une sélection inadéquate peut compromettre la validité interne ou externe des résultats via plusieurs mécanismes bien documentés :

- La **multicolinéarité** entre covariables, susceptible d'accroître la variance des estimateurs, de générer des intervalles de

confiance excessivement larges, et de compromettre l'interprétabilité des coefficients ;

- Le **surajustement**, généralement induit par l'inclusion excessive de variables non pertinentes, réduisant la **généralisabilité** des résultats à d'autres populations (validité externe) avec par ailleurs de potentiels risques de perte de puissance ou de biais ;
- L'**ajustement sur un médiateur** de la relation causale, qui biaise l'estimation de l'effet total de l'exposition par une sous-estimation de celui-ci ;
- L'**ajustement sur un collidant (collider)**, c'est-à-dire une variable influencée à la fois par l'exposition et par l'événement d'intérêt, ce qui ouvre un chemin d'association non causale et introduit un biais dans l'estimation de l'effet.

Dans ce contexte, la définition d'un ensemble minimal suffisant de variables d'ajustement, fondée sur une modélisation causale explicite, notamment à l'aide de diagrammes causaux dirigés acycliques (DAGs pour *Directed Acyclic Graphs*), s'avère indispensable pour garantir, sous certaines hypothèses, l'identifiabilité de l'effet d'intérêt.

Dans le cadre de cette thèse, l'ajustement multiple a été retenue pour étudier l'association entre l'exposition résidentielle au radon et le risque de cancers. La stratégie de sélection des covariables, guidée par des considérations épidémiologiques et théoriques, est détaillée dans la session suivante.

4.6.2 Méthode de sélection des variables d'ajustement ou covariables.

J'ai construit des DAGs pour expliciter les hypothèses retenues concernant les relations causales entre variables et sélectionner les covariables pertinentes permettant de contrôler les biais [204] lors de l'étude des relations entre l'exposition cumulée annuelle moyenne au radon et les risques de cancer. Pour chaque localisation cancéreuse étudiée, j'ai construit un DAG spécifique, fondé sur la littérature existante et des connaissances d'experts, ainsi que les critères de

sélection de la population d'étude et les processus ayant généré les différentes données exploitées dans le cadre de cette étude.

Par essence, le DAG est constitué de nœuds représentant les variables, reliés par des flèches orientées illustrant les relations causales (ou potentiellement causales) entre elles, et incluant à la fois les variables observées et non-observées dans le jeu de données disponible pour mener l'étude considérée.

Dans la présente étude, la procédure de construction a été similaire pour chaque cancer, et se présente comme suit : j'ai intégré autant que possible toutes les causes communes de la concentration en radon et du cancer ciblé ; tous les facteurs connus pour influencer la concentration en radon dans un bâtiment [14], tels que les caractéristiques du logement (principalement : matériaux de construction, ventilation mécanique, type de sous-sol, type d'habitat [maison ou appartement], étage, résumés dans le DAG par un nœud unique « caractéristiques du logement »), ainsi que les habitudes de ventilation des occupants, puisque ces éléments peuvent potentiellement contribuer aux erreurs de mesure entre la véritable concentration en radon à laquelle un participant a été exposé et celle estimée par le modèle géostatistique.

Il en allait de même pour la dose de rayonnements ionisants absorbée par l'organe cible, supposée être à l'origine du risque de cancer, puisque qu'il a été pris en compte les facteurs modulant la relation entre l'exposition et la dose à l'organe, tels que le tabagisme ou l'anatomie et la fonction pulmonaires [205–207].

Par ailleurs, j'ai intégré au DAG un nœud de sélection illustrant les caractéristiques de la population d'étude : dans le contexte de cette étude, il s'agissait des participants à la cohorte CONSTANCES qui 1) étaient vivants au moment de la campagne de recueil des historiques résidentiels, 2) ont renseigné leur historique résidentiel, 3) avaient une exposition au radon reconstituée couvrant au moins 80 % de leur durée de vie jusqu'en 2022.

J'ai également intégré aux DAGs les facteurs de risque établis spécifiques à chaque cancer étudié.

Tous les DAGs ont été construits à l'aide de l'outil DAGitty⁹. Un exemple de DAG construit pour le cancer du poumon est montré dans la Figure 4-13 ci-dessous ; les DAGs spécifiques aux autres localisations de cancer sont rapportés en Annexe Figure 7-3.

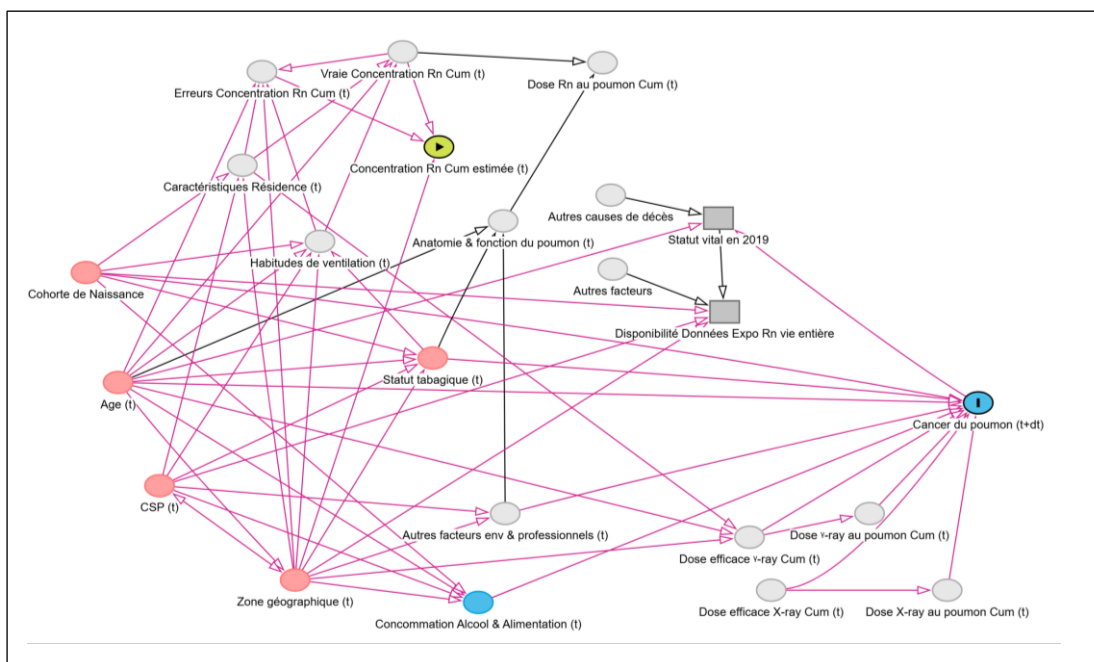


Figure 4-13 Diagramme causal spécifique au cancer du poumon

Après avoir relié l'ensemble des facteurs listés ci-dessus avec leurs déterminants identifiés, l'ensemble minimal de covariables nécessaire pour minimiser les biais lors de l'estimation du risque spécifique à chaque cancer en lien avec l'exposition résidentielle au radon incluait :

- **La cohorte de naissance** (par classe de cinq ans, sauf pour le cancer de la bouche & pharynx où une catégorisation par classe de 10 ans a été utilisées afin de pouvoir obtenir une convergence du modèle).

⁹ <https://www.dagitty.net/>

- **L'âge atteint** (en tant que variable dépendante du temps).
- **La zone géographique de résidence** : En pratique, la région de résidence (en tant que variable dépendante du temps) a été utilisée comme proxy de la zone géographique plutôt que la commune afin d'éviter une forte colinéarité avec la concentration en radon estimée à l'échelle de commune et de pouvoir gérer un nombre de modalités raisonnables pour les zones géographiques. La définition de la région de résidence utilisée dans cette étude correspondait à la liste des 23 régions administratives en vigueur avant la réforme territoriale de 2016 (22 régions métropolitaines et 1 région pour l'outre-mer), ainsi qu'une catégorie supplémentaire pour les résidences à l'étranger.
- **La catégorie socio-professionnelle (CSP)** : le diplôme le plus élevé obtenu, déclaré lors de l'inclusion dans la cohorte CONSTANCES, a été utilisé comme proxy.
- **Les caractéristiques du logement** : les caractéristiques détaillées des logements occupés au cours de la vie n'étaient pas disponibles. Toutefois, nous avons admis que la cohorte de naissance, en combinaison avec la CSP et la région de résidence, pouvait partiellement capturer cette information, ces variables étant des prédicteurs des caractéristiques du logement, comme illustré dans les DAGs.
- **Le statut tabagique** (pour certains cancers uniquement, comme indiqué en annexe, *Tableau 7-10*).

4.6.3 Gestion des covariables fixes, temporelles et autres variables supplémentaires.

Le sexe (homme ; femme), le diplôme obtenu (sans diplôme/certificat d'études primaires ou brevet des collèges ou équivalent ; certificat professionnel ; baccalauréat ; diplôme de niveau bac+2 ou licence ; master ; autre diplôme ; inconnu) et le niveau d'activité physique (faible ; modéré ; élevé ; inconnu) ont été recueillis uniquement au moment de l'inclusion dans la cohorte Constances et ont été considérés comme des variables fixes dans le temps pendant toute la durée du suivi. L'appellation « inconnu » a été utilisée pour nommer les données manquantes concernant ces covariables catégorielles.

Les données d'IMC (variable continue), recueillies à l'inclusion et au cours du suivi, ont été traitées comme une variable dépendante du temps pendant tout le suivi. Les périodes avec des données manquantes sur l'IMC ont été imputées en utilisant la méthode dite « last observation carried forward », qui consiste à imputer les valeurs manquantes par la dernière valeur observée [23]. Les informations les plus précoces disponibles sur l'IMC ont été rétrospectivement assignées à la période de l'enfance.

Concernant le tabagisme, le statut global au cours de la vie (« jamais fumeur » ou « ancien fumeur / fumeur ») a été recueilli à l'inclusion dans la cohorte CONSTANCES. Les participants ayant déclaré n'avoir jamais fumé au moment de leur inclusion dans la cohorte ont été classés comme non-fumeurs (« jamais fumeur ») pendant toute la période du suivi. Pour les autres participants, lorsque l'âge d'initiation au tabac était renseigné, le statut « ancien fumeur / fumeur » déclaré à l'inclusion a été considéré comme fixe dans le temps à partir de l'âge d'initiation, et reclassé en « jamais fumeur » sur la période antérieure. En cas d'absence d'information sur l'âge d'initiation au tabac, le statut des participants a été reclassé en « jamais fumeur » sur les 17 premières années de vie, ce qui correspond à l'âge moyen et médian d'initiation au tabac chez les hommes et les femmes, d'après les données disponibles sur notre population d'étude. Au cours des suivis annuels, les participants ont également déclaré leurs habitudes actuelles de tabagisme (« non/occasionnel » ou « consommateur actuel »). Lorsqu'un participant initialement classé comme « jamais fumeur » a ensuite déclaré être un consommateur actuel, son statut tabagique a été mis à jour à partir de cette période jusqu'à la fin du suivi, passant en « ancien fumeur / fumeur », pour refléter ce changement temporel.

Enfin, les données sur la consommation d'alcool, mesurées par classe de score AUDIT [208] (un test de dépistage des troubles liés à la consommation d'alcool: « abstinent », « consommation à faible risque », « consommation à risque », « inconnu ») étaient disponibles à l'inclusion et au cours du suivi. Elles ont donc été considérées comme une variable évolutive dans le temps pendant toute la durée du suivi.

Les données manquantes sur certaines périodes de vie ont été imputées en utilisant la même approche que pour l'IMC. À l'exception des participants ayant déclaré être abstinents vis-à-vis de l'alcool à l'inclusion dans la cohorte CONSTANCES, toutes les personnes ayant appartenu à d'autres catégories ont été reclassées comme abstinents durant les 17 premières années de vie, de la même manière que pour le tabac, à défaut de connaître l'âge d'initiation à l'alcool.

4.6.4 Analyse descriptive de la population d'étude

Des analyses descriptives ont été réalisées sur les caractéristiques de la population étudiée au moment de l'inclusion dans la cohorte CONSTANCES, et à la fin de leur suivi dans la présente étude, en utilisant les statistiques de moyenne \pm écart-type (ET), médiane (intervalle interquartile (Q1 ; Q3)) et effectifs (proportions). Une description de la distribution annuelle des concentrations en radon selon certaines variables sélectionnées a également été entreprise.

4.6.5 Analyse de risque

- **Périodes d'exposition et périodes de risque**

Pour étudier les effets à long terme, spécifiquement à l'âge adulte, de l'exposition moyenne annuelle cumulée au radon durant la période précoce de la vie (désignée ici par la suite comme « enfance »), la période d'exposition considérée allait de la naissance jusqu'à l'âge de 15 ans inclus. La période de risque (période de suivi) commençait à partir de l'âge de 16 ans jusqu'à l'âge à la survenue d'un premier événement, soit le diagnostic du cancer principal étudié ou la censure. Une censure a été appliquée à la survenue du premier événement parmi les suivants : 1) le diagnostic d'un cancer primaire autre que le cancer principal à l'étude (à l'exclusion du cancer de la peau non-mélanome dans le cas où la localisation de cancer étudiée n'incluait pas la peau), 2) la mastectomie ou l'ovariectomie prophylactique (applicables respectivement pour les analyses de risque spécifique au cancer du sein et de l'ovaire), 3) le décès, ou 4) la date de point, fixée au 31 décembre 2022. En conséquence, les participants ayant reçu un diagnostic de cancer avant l'âge de 16 ans étaient exclus de ces analyses spécifiques sur les risques à l'âge adulte.

À l'inverse, pour étudier les effets à long terme de l'exposition moyenne annuelle cumulée au radon tout au long de la vie, les périodes d'exposition et de risque s'étendaient toutes deux de la naissance jusqu'à la survenue du premier événement, soit le diagnostic du cancer à l'étude ou la censure telle que définie ci-dessus.

- **Temps de latence minimal**

En épidémiologie, le temps de latence correspond à la période qui s'écoule entre l'exposition à un facteur et le début de la maladie, c'est-à-dire l'apparition des premiers symptômes cliniques. Dans le cadre de cette étude, j'ai appliqué des périodes minimales de latence classiquement considérées entre l'exposition cumulée aux rayonnements ionisants et la survenue potentielle d'un cancer radio-induit [12]. Plus précisément, dans le cadre des analyses principales, j'ai appliqué un temps de latence de 2 ans si le cancer étudié était une leucémie et un temps de latence de 10 ans pour tous les autres cancers [209,210]. Des hypothèses différentes sur les temps de latence ont également été considérées dans le cadre d'analyses de sensibilité (*cf.* paragraphe sur les analyses de sensibilité situé plus bas).

- **Gestion des statuts de cancer manquant : censure à droite**

Les participants qui n'ont pas pu être appariés au SNDS et qui n'avaient pas non plus déclaré d'antécédent personnel de cancer dans le questionnaire médical ont été considérés comme indemnes de cancer et suivis jusqu'au décès ou jusqu'au 31 décembre 2022, selon ce qui est survenu en premier.

- **Modèle statistique**

J'ai ajusté un modèle de Cox à risques proportionnels avec covariables dépendantes du temps afin d'évaluer l'association entre l'exposition résidentielle moyenne cumulée au radon au fil des années (considérée comme une variable continue) et l'âge au diagnostic du cancer primaire étudié pour l'individu i . Ce modèle a été retenu en raison de la nature longitudinale individuelle de la cohorte, de la variabilité temporelle de l'exposition au radon et des autres covariables, ainsi que de la nécessité de modéliser précisément le risque instantané en fonction du temps. La fonction de risque était définie comme suit :

$$h_i(t; \boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\gamma}) = h_0(t) \exp \left(\sum_{p=1}^P \beta_p X_{ip} + \sum_{q=1}^Q \gamma_q Z_{iq}(t) \right) \quad (2)$$

$h_i(t; \boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\gamma})$ désigne la fonction de risque instantané pour l'individu i à l'âge atteint t ; $h_0(t)$ correspond à la fonction de risque de base (commune à tous les individus de la population d'étude) à l'âge atteint t ; $Z_{iq}(t)$ (respectivement, X_{ip}) représentent les valeurs des variables dépendantes du temps (respectivement, fixes) à l'âge atteint t pour l'individu i , incluant notamment l'exposition moyenne annuelle cumulée au radon, dont les valeurs ont été décalées dans le temps (laguées) afin de tenir compte du temps de latence entre l'exposition et la survenue du cancer étudié. γ_q (respectivement, β_p) désignent les paramètres de régression inconnus qui quantifient le niveau d'associations entre chaque variable explicative dépendante du temps (respectivement, fixe) et l'âge au diagnostic du cancer primaire.

Ce modèle (2) suppose que les effets sur les risques de cancers de l'exposition moyenne cumulée au radon et des covariables sélectionnées sont linéaires sur l'échelle logarithmique (pour les variables continues uniquement) et constants dans le temps.

Les ICs à 95 % de l'effet et les valeurs p associées ont été estimés en se basant sur la statistique de Wald.

Les variables d'ajustement retenues pour chaque modèle de risque de cancer spécifique sont présentées en Annexe (Tableau 7-10). Les DAGs justifiant l'inclusion de ces variables sont disponibles en Figure 4-13 et en Annexe (Figure 7-3).

○ *Vérification des conditions d'application du modèle à risque proportionnel de Cox*

Pour tester d'éventuelles déviations par rapport à la log-linéarité de la fonction de risque, j'ai utilisé des modèles de Cox flexibles intégrant des splines cubiques naturelles et des B-splines. Les analyses ont été stratifiées selon l'âge atteint (<50 ans et ≥ 50 ans pour les cancers des tissus conjonctifs & mous ainsi que tous les cancers gynécologiques ; et <60 ans et ≥ 60 ans pour les autres cancers étudiés). Ces catégories d'âge ont été définies sur la base de la distribution des âges au

diagnostic (Annexe Figure 7-4). Le nombre de degrés de liberté des splines a été fixé à 3, avec un placement des nœuds déterminé automatiquement. Cette approche a permis de visualiser la relation lissée entre l'exposition moyenne cumulée au radon et le risque de cancer primaire sur les deux périodes de vie, tout en permettant de s'affranchir de l'hypothèse des risques proportionnels.

○ *Etude de potentiels effets de modification*

Pour des facteurs de risque établis ou suspectés du cancer étudié, j'ai évalué un potentiel effet modificateur de l'association entre l'exposition résidentielle au radon et le risque de cancer par ces facteurs. Les potentiels modificateurs d'effet suivants ont été considérés : le sexe, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'IMC et l'activité physique, en introduisant un terme d'interaction entre la concentration moyenne annuelle cumulée au radon et le potentiel modificateur d'effet étudié. Les analyses et la présentation des résultats associés ont été stratifiées sur le facteur modificateur lorsque, en plus des p d'interaction, les critères de sélection du modèle, tels que l'Akaike Information Criterion (AIC) et le Bayesian Information Criterion (BIC) [211,212] indiquaient un meilleur ajustement pour le modèle avec le terme d'interaction.

Par ailleurs, une analyse des risques a été réalisée par période ou « fenêtre » d'âge à l'exposition (« age at exposure windows») afin d'évaluer l'effet de l'âge lors de l'exposition [213,214]. Les fenêtres d'âge à l'exposition (FAEs) suivantes ont été considérées: ≤ 15 ans; $> 15-30$ ans; $> 30-50$ ans; et > 50 ans, tout en conservant l'application des temps de latence initiaux, c'est-à-dire un temps de latence de 2 ans pour la leucémie et de 10 ans pour les autres cancers.

○ *Analyses de sensibilité*

Différentes analyses de sensibilité ont été conduites :

- 1) Pour les cancers dont la consommation d'alcool est un facteur de risque établi, la variable « consommation d'alcool » a été incluse dans les modèles de régression comme covariable supplémentaire dans le but de tenter de contrôler un éventuel biais résiduel lié à la consommation d'alcool.
- 2) Les participants ont également été suivis uniquement pour le cancer ciblé dans le cadre de l'étude, sans censurer lors de la

survenue préalable d'un événement compétitif.

- 3) Enfin, toutes les analyses en lien avec l'exposition cumulée au radon tout au long de la vie entière ont été répétées en considérant divers temps de latence entre la période d'exposition et la survenue du cancer: 5, 10 et 20 ans pour la leucémie, et 20, 30 et 40 ans pour les autres cancers.

- *Correction des valeurs p pour tests multiples*

Afin de limiter les résultats fortuits dus à la multiplicité des tests statistiques, nous avons appliqué une correction du taux de fausses découvertes (False discovery rate) aux valeurs p des résultats principaux (notamment le risque de cancer à l'âge adulte, le risque de cancer en général (le risque quel que soit l'âge atteint et le risque par FAE), en utilisant la méthode de Benjamini–Hochberg telle qu'implémentée par la fonction `p.adjust()` dans R.

Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide des packages `survival` et `splines` [215] du logiciel R, version 4.4.2.

4.7 RESULTATS

4.7.1 Résultats descriptifs

Les participants ont été suivis en moyenne pendant 54 ans (ET = 13), ce qui correspond à 3 390 544 personnes-années accumulées depuis la naissance. Moins de 2% des participants (n=1 181) n'ont pas pu être appariés au SNDS, et parmi eux, 1 082 n'ont pas rapporté d'antécédents de cancer via le questionnaire. Le *Tableau 4-2* présente les caractéristiques des participants inclus dans les analyses, à leur inclusion dans la cohorte CONSTANCES et à la fin du suivi, selon leur statut vis-à-vis du cancer. Au total, 7 433 participants (12%) sur 62 448 ont reçu un diagnostic de cancer incident. L'âge médian au moment de la censure était de 55 ans (Q1; Q3 = 44 ; 65). La médiane de l'exposition cumulée au radon à l'âge de 15 ans et au moment de la censure était respectivement de 876 Bq.m⁻³-années (Q1; Q3 = 637 ; 1 259) et de 3 110 Bq.m⁻³-années (Q1; Q3 = 2 214; 4 243).

Tableau 4-2 Caractéristiques de la sous-population dans la cohorte CONSTANCES incluse dans l'étude de la relation entre exposition au radon et cancers, suivie jusqu'à la fin de l'année 2022.

	Population d'étude (N = 62 448)	Participant dia- gnostiqué pour cancer (N = 7 433)	Participants sans diagnostic de can- cer (N = 55 015)
Caractéristiques socio-démographiques à l'entrée dans CONSTANCES			
Sexe, n (%)			
Homme	28 481 (45,61)	3 160 (42,51)	25 321 (46,03)
Femme	33 967 (54,39)	4 273 (57,49)	29 694 (53,97)
Age (année)			
Médiane (Q1; Q3)	49,50 (39,00; 60,00)	60,50 (52,00; 65,50)	47,50 (37,50; 58,50)
Moyenne ±ET	48,95 ± 12,90	57,62 ± 10,07	47,78 ± 12,79
Catégorie d'âge , n (%)			
=29	4 494 (7,20)	81 (1,09)	4 413 (8,02)
]29-39]	11 813 (18,92)	394 (5,30)	11 419 (20,76)
]39-49]	14 630 (23,43)	1 017 (13,68)	13 613 (24,74)
]49-59]	14 389 (23,04)	1 886 (25,37)	12 503 (22,73)
>59	17 122 (27,42)	4 055 (54,55)	13 067 (23,75)
Centre de recrutement, n (%)			
ANGOULEME	2 140 (3,43)	318 (4,28)	1 822 (3,31)
AUXERRE	1 828 (2,93)	211 (2,84)	1 617 (2,94)
BORDEAUX	3 599 (5,76)	469 (6,31)	3 130 (5,69)
CAEN	2 632 (4,21)	275 (3,70)	2 357 (4,28)
HAUT-RHIN	2 995 (4,80)	322 (4,33)	2 673 (4,86)
LE MANS	2 004 (3,21)	204 (2,74)	1 800 (3,27)
LILLE	3 781 (6,05)	436 (5,87)	3 345 (6,08)
LYON	4 415 (7,07)	500 (6,73)	3 915 (7,12)
MARSEILLE	2 578 (4,13)	352 (4,74)	2 226 (4,05)
NANCY	3 485 (5,58)	450 (6,05)	3 035 (5,52)
NIMES	1 905 (3,05)	245 (3,30)	1 660 (3,02)
ORLEANS	2 281 (3,65)	246 (3,31)	2 035 (3,70)
PARIS-CPAM	5 293 (8,48)	543 (7,31)	4 750 (8,63)
PARIS-IPC	3 615 (5,79)	411 (5,53)	3 204 (5,82)
PAU	2 304 (3,69)	314 (4,22)	1 990 (3,62)
POITIERS	2 154 (3,45)	278 (3,74)	1 876 (3,41)
RENNES	2 987 (4,78)	346 (4,65)	2 641 (4,80)
SAINT-BRIEUC	3 245 (5,20)	420 (5,65)	2 825 (5,13)
SAINT-NAZAIRE	2 070 (3,31)	257 (3,46)	1 813 (3,30)
TOULOUSE	3 847 (6,16)	437 (5,88)	3 410 (6,20)
TOURS-LA RICHE	3 290 (5,27)	399 (5,37)	2 891 (5,25)

	Population d'étude (N = 62 448)	Participant dia- gnostiqué pour cancer (N = 7 433)	Participants sans diagnostic de can- cer (N = 55 015)
Diplôme, n (%)			
Sans diplôme/CFG/CEP/BEPC	3 064 (4,91)	594 (7,99)	2 470 (4,49)
CAP/BEP	7 483 (11,98)	1 212 (16,31)	6 271 (11,40)
Bac ou diplôme équivalent	9 009 (14,43)	1 211 (16,29)	7 798 (14,17)
Bac +2 à Bac +4	17 758 (28,44)	1 924 (25,88)	15 834 (28,78)
Bac +5 ou plus	24 123 (38,63)	2 352 (31,64)	21 771 (39,57)
Autre	126 (0,20)	16 (0,22)	110 (0,20)
Inconnu	885 (1,42)	124 (1,67)	761 (1,38)
Mode de vie et antécédent médical à l'entrée dans CONSTANCES			
IMC (Kg/m2)			
n; Médiane (Q1; Q3)	62 007; 24,02 (21,68; 26,83)	7 375; 24,67 (22,23;27,51)	54 632; 23,92 (21,61; 26,73)
n; Moyenne ±ET	62 007; 24,66 ± 4,28	7 375; 25,23 ± 4,32	54 632; 24,58 ± 4,27
Catégorie d'IMC (Kg/m2), n (%)			
<18,5	1 716 (2,75)	165 (2,22)	1 551 (2,82)
≥18,5 <25	35 439 (56,75)	3 779 (50,84)	31 660 (57,55)
≥25 <30	18 469 (29,58)	2 524 (33,96)	15 945 (28,98)
≥30	6 383 (10,22)	907 (12,20)	5 476 (9,95)
Inconnu	441 (0,71)	58 (0,78)	383 (0,70)
Niveau d'activité physique, n (%)			
Faible	4 705 (7,53)	466 (6,27)	4 239 (7,71)
Modéré	38 103 (61,02)	4 108 (55,27)	33 995 (61,79)
Elevé	17 983 (28,80)	2 582 (34,74)	15 401 (27,99)
Inconnu	1 657 (2,65)	277 (3,73)	1 380 (2,51)
Statut tabagique, n (%)			
Jamais	30 791 (49,31)	3 240 (43,59)	27 551 (50,08)
Fumeur ou ancien fumeur	31 010 (49,66)	4 106 (55,24)	26 904 (48,90)
Inconnu	647 (1,04)	87 (1,17)	560 (1,02)
Consommation d'alcool (score AUDIT), n (%)			
Abstinence	1 558 (2,49)	191 (2,57)	1 367 (2,48)
Consommation à faible risque	24 243 (38,82)	2 815 (37,87)	21 428 (38,95)
Consommation à risque	33 968 (54,39)	4 007 (53,91)	29 961 (54,46)
Inconnu	2 679 (4,29)	420 (5,65)	2 259 (4,11)
Antécédent familial de cancer, n (%)			
Oui	23 308 (37,34)	3 509 (47,21)	19 799 (36,01)
Non	39 112 (62,66)	3 923 (52,79)	35 189 (63,99)
Caractéristique en fin de suivi			
Age à la censure			
Age médian atteint (Q1; Q3)	55,00 (44,00; 65,00)	56,00 (46,00; 64,00)	54,00 (44,00; 66,00)
Age moyen atteint ±ET	54,30 ± 13,12	54,11 ± 12,91	54,33 ± 13,15

	Population d'étude (N = 62 448)	Participant dia- gnostiqué pour cancer (N = 7 433)	Participants sans diagnostic de can- cer (N = 55 015)
Décès			
Oui, n (%)	195 (0,31)	126 (1,70)	69 (0,13)
n; Age médian au décès (Q1; Q3)	195; 68,00 (59,00; 73,00)	126; 69,00 (60,00; 74,00)	69; 66,00 (58,00; 70,00)
n; Age moyen au décès ±ET	195; 64,68 ± 10,68	126; 65,60 ± 10,37	69; 63,00 ± 11,11
Tout cancer			
Oui, n (%)	7 433 (11,90)	7 433 (100,00)	-
n; Age médian au diagnostic (Q1; Q3)	7 429; 56,00 (46,00; 64,00)	7 429; 56,00 (46,00; 64,00)	-
n; Age moyen au diagnostic ±ET	7 429; 54,11 ± 12,92	7 429; 54,11 ± 12,92	-
Tout cancer, peau non-mélanome exclus			
Oui, n (%)	6 302 (10,09)	6 302 (84,78)	-
n; Age médian au diagnostic (Q1; Q3)	6 302; 55,00 (45,00; 64,00)	6 302; 55,00 (45,00; 64,00)	-
n; Age moyen au diagnostic	6 302; 53,80 ± 13,11	6 302; 53,80 ± 13,11	-
Tout cancer, hors poumon			
Oui, n (%)	7 203 (11,74)	7 203 (96,91)	-
n; Age médian au diagnostic (Q1; Q3)	7 199; 55,63 (45,71; 63,98)	7 199; 55,63 (45,71; 63,98)	-
n; Age moyen au diagnostic ± SD	7 199; 53,92 ± 12,91	7 199; 53,92 ± 12,91	-
Cancer du poumon			
Oui, n (%)	230 (0,37)	230 (3,09)	-
n; Age médian au diagnostic (Q1; Q3)	230; 64,00 (57,00; 69,00)	230; 64,00 (57,00; 69,00)	-
n; Age moyen au diagnostic ±ET	230; 62,30 ± 10,30	230; 62,30 ± 10,30	-
Cancer bucco-pharyngal			
Oui, n (%)	108 (0,17)	108 (1,45)	-
n; Age médian au diagnostic (Q1; Q3)	108; 55,98 (46,86; 63,92)	108; 55,98 (46,86; 63,92)	-
n; Age moyen au diagnostic ±ET	108; 54,72 ± 13,59	108; 54,72 ± 13,59	-
Cancer de l'estomac			
Oui, n (%)	79 (0,13)	79 (1,06)	-
n; Age médian au diagnostic (Q1; Q3)	79; 63,00 (54,00; 69,19)	79; 63,00 (54,00; 69,19)	-
n; Age moyen au diagnostic ±ET	79; 60,85 ± 9,94	79; 60,85 ± 9,94	-
Cancer du foie			
Oui, n (%)	73 (0,12)	73 (0,98)	-
n; Age médian au diagnostic (Q1; Q3)	73; 62,00 (50,00; 68,80)	73; 62,00 (50,00; 68,80)	-
n; Age moyen au diagnostic ±ET	73; 58,42 ± 13,27	73; 58,42 ± 13,27	-

	Population d'étude (N = 62 448)	Participant dia- gnostiqué pour cancer (N = 7 433)	Participants sans diagnostic de can- cer (N = 55 015)
Cancer colorectal			
Oui, n (%)	629 (1,01)	629 (8,46)	-
n; Age médian au diagnostic (Q1; Q3)	629; 58,96 (51,77; 65,00)	629; 58,96 (51,77; 65,00)	-
n; Age moyen au diagnostic ±ET	629; 57,84 ± 10,08	629; 57,84 ± 10,08	-
Cancer du SNC			
Oui, n (%)	104 (0,17)	104 (1,40)	-
n; Age médian au diagnostic (Q1; Q3)	104; 55,06 (41,00; 64,94)	104; 55,06 (41,00; 64,94)	-
n; Age moyen au diagnostic ±ET	104; 50,64 ± 18,26	104; 50,64 ± 18,26	-
Cancer du rein			
Oui, n (%)	214 (0,34)	214 (2,88)	-
n; Age médian au diagnostic (Q1; Q3)	214; 59,00 (52,00; 65,97)	214; 59,00 (52,00; 65,97)	-
n; Age moyen au diagnostic ±ET	214; 57,14 ± 12,23	214; 57,14 ± 12,23	-
Cancer du tissu conjonctif & tissu mou			
Oui, n (%)	70 (0,11)	70 (0,94)	-
n; Age médian au diagnostic (Q1; Q3)	70; 50,25 (33,11; 61,43)	70; 50,25 (33,11; 61,43)	-
n; Age moyen au diagnostic ±ET	70; 47,38 ± 17,48	70; 47,38 ± 17,48	-
Mélanome malin de la peau			
Oui, n (%)	568 (0,91)	568 (7,64)	-
n; Age médian au diagnostic (Q1; Q3)	568; 60,00 (50,00; 66,06)	568; 60,00 (50,00; 66,06)	-
n; Age moyen au diagnostic ±ET	568; 57,18 ± 12,42	568; 57,18 ± 12,42	-
Cancer de la peau non-mélanome			
Oui, n (%)	1 131 (1,81)	1 131 (15,22)	-
n; Age médian au diagnostic (Q1; Q3)	1 126; 59,00 (50,00; 65,75)	1 126; 59,00 (50,00; 65,75)	-
n; Age moyen au diagnostic ±ET	1 126; 57,11 ± 11,46	1 126; 57,11 ± 11,46	-
Leucémie			
Oui, n (%)	172 (0,28)	172 (2,31)	-
n; Age médian au diagnostic (Q1; Q3)	172; 55,98 (44,88; 67,05)	172; 55,98 (44,88; 67,05)	-
n; Age moyen au diagnostic ±ET	172; 53,80 ± 16,23	172; 53,80 ± 16,23	-
Lymphome non hodgkinien			
Oui, n (%)	231 (0,37)	231 (3,11)	-
n; Age médian au diagnostic (Q1; Q3)	231; 56,70 (44,73; 65,04)	231; 56,70 (44,73; 65,04)	-
n; Age moyen au diagnostic ±ET	231; 54,43 ± 14,19	231; 54,43 ± 14,19	-

	Population d'étude (N = 62 448)	Participant dia- gnostiqué pour cancer (N = 7 433)	Participants sans diagnostic de can- cer (N = 55 015)
Cancer de la prostate			
Oui, n (%)	1 096 (1,76)	1 096 (14,75)	-
n; Age médian au diagnostic (Q1; Q3)	1 096; 63,86 (58,72; 68,13)	1 096; 63,86 (58,72; 68,13)	-
n; Age moyen au diagnostic ±ET	1 096; 63,36 ± 6,90	1 096; 63,36 ± 6,90	-
Cancer du sein de la femme			
Oui, n (%)	1 723 (2,76)	1 723 (23,18)	-
n; Age médian au diagnostic (Q1; Q3)	1 723; 51,81 (45,51; 60,39)	1 723; 51,81 (45,51; 60,39)	-
n; Age moyen au diagnostic ±ET	1 723; 52,62 ± 10,32	1 723; 52,62 ± 10,32	-
Cancer du col de l'utérus			
Oui, n (%)	435 (0,70)	435 (5,85)	-
n; Age médian au diagnostic (Q1; Q3)	435; 42,68 (34,97; 51,08)	435; 42,68 (34,97; 51,08)	-
n; Age moyen au diagnostic ±ET	435; 43,79 ± 11,72	435; 43,79 ± 11,72	-
Cancer du corps de l'utérus			
Oui, n (%)	144 (0,23)	144 (1,94)	-
n; Age médian au diagnostic (Q1; Q3)	144; 56,50 (49,00; 63,00)	144; 56,50 (49,00; 63,00)	-
n; Age moyen au diagnostic ±ET	144; 55,18 ± 11,25	144; 55,18 ± 11,25	-
Cancer de l'ovaire			
Oui, n (%)	113 (0,18)	113 (1,52)	-
n; Age médian au diagnostic (Q1; Q3)	113; 54,30 (40,00; 64,50)	113; 54,30 (40,00; 64,50)	-
n; Age moyen au diagnostic ±ET	113; 51,88 ± 15,00	113; 51,88 ± 15,00	-
Exposition au radon cumulée à l'âge de 15 ans (en Bq.m⁻³.années)			
Médiane (Q1; Q3)	875,55 (636,98; 1 258,86)	854,25 (634,95; 1 248,45)	877,84 (638,75; 1 259,85)
Moyenne ±ET	1 024,08 ± 615,78	1 008,55 ± 617,79	1 026,17 ± 615,48
Exposition au radon cumulée au moment de la censure (en Bq.m⁻³.années)			
Médiane (Q1; Q3)	3 110,01 (2 214,16; 4 242,91)	3 088,30 (2 201,81; 4 225,22)	3 113,34 (2 216,23; 4 245,10)
Moyenne ±ET	3 412,71 ± 1 708,90	3 372,13 ± 1 693,46	3 418,19 ± 1 710,92

Q1 : Premier quartile; Q3 : Troisième quartile; ET : écart-type; CFG : Certificat de formation générale ; CEP : Certificat d'études primaires ; BEPC : Diplôme national du brevet ; CAP : Certificat d'aptitude professionnelle ; BEP : Brevet d'études professionnelles ; Bac : Baccalauréat ; IMC: Indice de masse corporelle ; SNC : Système nerveux central.

4.7.2 Résultats d'analyses de risque

Des interactions statistiquement significatives entre l'exposition au radon et le sexe ont été observées concernant le risque de cancer colorectal, de cancer de la peau non-mélanome, ainsi que pour les groupes « tout cancer » et « tout cancer, hors poumon » ($p = 0,035$; $p = 0,002$; $p < 0,001$; $p < 0,001$, respectivement). En conséquence, les résultats sont présentés séparément pour les hommes et les femmes pour ce qui est de ces cancers spécifiques ou groupes de cancers.

De façon générale, nous n'avons pas observé d'association statistiquement significative entre un incrément de l'exposition résidentielle au radon pendant la période de l'enfance et le risque de cancer à l'âge adulte, à l'exception d'une diminution du risque de cancer colorectal parmi les hommes, dans le cadre de l'analyse naïve (c'est-à-dire sans ajustement de la valeur p pour les tests multiples). Cependant, cette association n'était plus statistiquement significative après ajustement de la valeur p pour les tests multiples (HR = 0,457 ; IC 95 % : 0,229–0,9128 ; $p = 0,026$; p corrigé = 0,287). De même, aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée, sur la base du suivi actuel, entre l'exposition résidentielle au radon cumulée tout au long de la vie et le risque de cancer (voir *Tableau 4-3*).

Tableau 4-3 Associations entre l'exposition cumulée au radon et le risque de cancer ajusté^α dans le sous-ensemble éligible de la cohorte CONSTANCES, suivi jusqu'à la fin de l'année 2022.

Cancer	Cas/personne-années	Exposition pendant l'enfance et risque de cancer à l'âge adulte			Cas/personne-années	Exposition tout au long de la vie et risque de cancer quel que soit l'âge		
		HR (IC 95 %) per 1000 Bq.m ⁻³ .années	p naïf ^β	p corrigé ^λ		HR (IC 95 %) per 1000 Bq.m ⁻³ .années	p naïf ^β	p corrigé ^λ
Tout cancer, chez les hommes	3143/1 145 219	1,029 (0,869-1,219)	0,737	0,923	3159/1 572 301	1,002 (0,975-1,031)	0,865	0,954
Tout cancer, chez les femmes	4241/1 308 974	0,934 (0,802-1,087)	0,376	0,849	4268/1 818 243	0,975 (0,948-1,003)	0,080	0,46
Tout cancer, hors poumon, chez les hommes	3025/1 141 275	1,052 (0,887-1,247)	0,562	0,861	3040/1 568 357	1,005 (0,976-1,034)	0,737	0,923
Tout cancer, hors poumon, chez les femmes	4130/1 302 568	0,949 (0,814-1,106)	0,505	0,849	4157/1 811 852	0,979 (0,952-1,008)	0,149	0,583
Poumon	170/2 466 551	0,506 (0,202-1,263)	0,144	0,583	171/3 403 005	0,899 (0,770-1,049)	0,177	0,611
Bouche et Pharynx	85/2 2 466 481	1,355 (0,518-3,540)	0,535	0,849	88/3 402 935	0,874 (0,697-1,096)	0,242	0,726
Estomac	61/2 466 568	0,386 (0,041-3,645)	0,406	0,849	61/3 403 022	0,905 (0,670-1,22)	0,517	0,849
Foie	39/2 466 581	0,402 (0,108-1,488)	0,172	0,611	40/3 403 035	0,950 (0,778-1,160)	0,615	0,893
Côlon-rectum, chez les hommes	290/1 150 462	0,457 (0,229-0,913)	0,026	0,287	290/1 577 572	0,918 (0,835-1,009)	0,077	0,460
Côlon-rectum, chez les femmes	266/1 315 839	0,569 (0,293-1,106)	0,096	0,510	267/1 825 183	0,908 (0,818-1,009)	0,073	0,460
Système nerveux central	88/2 466 560	1,328 (0,552-3,194)	0,526	0,849	92/3 403 014	1,073 (0,933-1,233)	0,325	0,811
Rein	192/2 466 507	0,872 (0,441-1,724)	0,695	0,923	194/3 402 961	0,948 (0,839-1,071)	0,390	0,849
Tissu conjonctif & tissu mou^μ	56/2 466 460	0,815 (0,279-2 386)	0,709	0,923	60/3 402 914	1,062 (0,889-1,270)	0,505	0,849
Mélanome malin de la peau^μ	396/2 454 193	1,072 (0,691-1,662)	0,756	0,923	396/3 390 544	1,034 (0,963-1,111)	0,357	0,849
Peau, non-mélanome, chez les hommes^μ	462/1 145 219	1,290 (0,856-1,946)	0,223	0,703	462/1 572 301	1,041 (0,972-1,114)	0,253	0,727
Peau, non-mélanome, chez les femmes^μ	504/1 308 974	1,031 (0,696-1,527)	0,878	0,954	504/1 818 243	0,981 (0,914-1,054)	0,608	0,893
Leucémie	147/2 466 506	1,039 (0,751-1,439)	0,817	0,947	151/3 402 960	1,011 (0,892-1,146)	0,861	0,954
Lymphome non hodgkinien	177/2 466 457	0,985 (0,522-1 859)	0,963	0,977	179/3 402 911	1,055 (0,955-1,166)	0,291	0,786
Prostate^μ	1028/1 150 191	1,290 (0 978-1,701)	0,072	0,460	1029/1 577 301	1,024 (0,978-1,073)	0,312	0,811
Sein de la femme	1625/1 315 207	0,893 (0,690-1 155)	0,388	0,849	1627/1 824 551	0,973 (0,928-1,020)	0,256	0,727
Col de l'utérus	399/1 315 748	1,160 (0,774-1,739)	0,472	0,849	399/1 825 092	1,048 (0,961-1,143)	0,289	0,786
Corps de l'utérus^μ	115/1 315 861	1,068 (0,443-2,574)	0,883	0,954	115/1 825 205	0,971 (0,810-1,164)	0,748	0,923
Ovaire	94/1 315 846	1,291 (0,647-2,576)	0,469	0,849	97/1 825 190	1,030 (0,876-1,211)	0,717	0,923

^αTous les modèles ont été ajustés pour la Cohorte de naissance, Région de résidence, Diplôme, et le Statut tabagique, sauf indication contraire; HR: Hazard Ratio; IC : Intervalle de confiance;

^βp value sans correction pour test multiple; ^λp value corrigé, en ajustant pour test multiple; ^μ Les modèles ont été ajustés pour Cohorte de naissance, Région de résidence, Diplôme.

Toujours dans le cadre de l'analyse naïve, un effet de modification significatif par les FAE a été observé pour les cancers bucco-pharyngé, de l'estomac et du foie, du colo-rectum chez les femmes, les cancers du tissu conjonctif et mou, le mélanome malin de la peau, et le cancer de la peau non-mélanome chez les hommes, les lymphomes non hodgkiniens et les cancers du col de l'utérus : des diminutions significatives du risque semblaient être associées, principalement, à l'exposition jusqu'à l'âge de 15 ans, pour plusieurs localisations cancéreuses, notamment le foie (HR=0,122 ; IC 95 % : 0,017–0,879 ; p=0,037), le cancer colorectal chez les hommes (HR=0,323 ; IC 95 % : 0,121–0,864 ; p=0,024) et les lymphomes non hodgkiniens (HR=0,347 ; IC 95 % : 0,1408–0,855 ; p=0,0215).

À l'inverse, des augmentations significatives du risque semblaient être associées à l'exposition après l'âge de 15 ans, comme suit : FAE <15–30 ans : « tout cancer » chez les hommes (HR=1,146 ; IC 95 % : 1,033–1,272 ; p=0,010), « tout cancer chez les hommes, hors poumon » (HR=1,161 ; IC 95 % : 1,046–1,289 ; p=0,005), cancer colorectal chez les femmes (HR=1,418 ; IC 95 % : 1,068–1,882 ; p=0,016) et lymphome non hodgkinien (HR=1,488 ; IC 95 % : 1,102–2,009 ; p=0,009). FAE <30–50 ans : cancer de l'estomac (HR=1,475 ; IC 95 % : 1,034–2,104 ; p=0,032), cancer du col de l'utérus (HR=1,376 ; IC 95 % : 1,101–1,719 ; p=0,005). FAE >50 ans : cancer du tissu conjonctif et mou (HR=2,231 ; IC 95 % : 1,365–3,646 ; p=0,001), mélanome malin de la peau (HR=1,350 ; IC 95 % : 1,075–1,695 ; p=0,010). Cependant, aucune de ces associations n'est restée statistiquement significative après l'ajustement des valeurs p pour les tests multiples (*Tableau 4-4*).

Tableau 4-4 Associations entre l'exposition moyenne cumulée par fenêtre d'âge à l'exposition (FAE) et le risque de cancer ajusté^α dans le sous-ensemble éligible de la cohorte CONSTANCES, suivi jusqu'à la fin de l'année 2022.

Cancer	Cas/personne-années	FAE ≤ 15 ans			FAE > 15 ans et ≤ 30 ans			FAE > 30 ans et ≤ 50 ans			FAE > 50 ans et +		
		HR (IC 95 %) per 1000 Bq,m ⁻³ ,années	p naïf ^β	p corrigé ^λ	HR (IC 95 %) per 1000 Bq,m ⁻³ ,années	p naïf ^β	p corrigé ^λ	HR (IC 95 %) per 1000 Bq,m ⁻³ ,années	p naïf ^β	p corrigé ^λ	HR (IC 95 %) per 1000 Bq,m ⁻³ ,années	p naïf ^β	p corrigé ^λ
Tout cancer, chez les hommes	3159/1 572 301	0,802 (0,598-1,078)	0,143	0,583	1,146 (1,033-1,272)	0,010	0,197	0,895 (0,812-0,988)	0,027	0,287	1,056 (0,934-1,195)	0,384	0,849
Tout cancer, chez les femmes	4268/1 818 243	0,992 (0,745-1,320)	0,954	0,975	0,984 (0,883-1,098)	0,779	0,927	0,989 (0,904-1,082)	0,812	0,947	0,894 (0,785-1,018)	0,091	0,502
Tout cancer, hors poumon, chez les hommes	3040/1 568 357	0,798 (0,592-1,074)	0,136	0,583	1,161 (1,046-1,289)	0,005	0,197	0,895 (0,808-0,990)	0,031	0,294	1,045 (0,921-1,187)	0,493	0,849
Tout cancer, hors poumon, chez les femmes	4157/1 811 852	0,995 (0,745-1,327)	0,971	0,978	0,988 (0,886-1,103)	0,835	0,952	0,992 (0,906-1,087)	0,871	0,954	0,900 (0,790-1,026)	0,115	0,572
Poumon	171/3 403 005	1,736 (0,310-9,714)	0,530	0,849	0,554(0,295-1,043)	0,067	0,46	1,113 (0,799-1,550)	0,525	0,849	0,967 (0,600-1,560)	0,892	0,954
Bouche et Pharynx	88/3 402 935	2,291 (0,571-9,193)	0,242	0,726	0,936 (0,558-1,567)	0,801	0,945	0,688 (0,376-1,257)	0,224	0,703	0,291(0,119-0,715)	0,007	0,197
Estomac	61/3 403 022	0,229 (0,018-2,943)	0,258	0,727	1,164 (0,671-2,018)	0,589	0,883	1,475 (1,034-2,104)	0,032	0,294	0,468 (0,166-1,322)	0,152	0,583
Foie	40/3 403 035	0,122 (0,017-0,879)	0,037	0,319	1,590 (0,975-2,594)	0,063	0,46	1,032 (0,593-1,794)	0,912	0,962	0,975 (0,465-2,045)	0,946	0,975
Côlon-rectum, chez les hommes	290/1 577 572	0,373 (0,106-1,307)	0,123	0,583	1,098 (0,753-1,602)	0,627	0,898	0,973 (0,711-1,331)	0,864	0,954	1,022 (0,674-1,547)	0,920	0,962
Côlon-rectum, chez les femmes	267/1 825 183	0,323 (0,121-0,864)	0,024	0,287	1,418 (1,068-1,882)	0,016	0,276	0,665 (0,464-0,951)	0,025	0,287	1,171 (0,789-1,738)	0,433	0,849
Système nerveux central	92/3 403 014	0,702 (0,164-3,001)	0,634	0,898	1,352 (0,902-2,026)	0,144	0,583	0,897 (0,511-1,574)	0,704	0,923	1,165 (0,616-2,204)	0,638	0,898
Rein	194/3 402 961	1,526 (0,539-4,320)	0,426	0,849	0,834 (0,517-1,346)	0,458	0,849	0,742 (0,497-1,109)	0,146	0,583	1,342 (0,869-2,074)	0,184	0,619
Tissu conjonctif & tissu mou^μ	60/3 402 914	0,942 (0,156-5,683)	0,948	0,975	0,852 (0,352-2,066)	0,724	0,923	0,994 (0,543-1,819)	0,983	0,983	2,231 (1,365-3,646)	0,001	0,138
Mélanome malin de la peau^μ	396/3 390 544	1,116 (0,529-2,355)	0,772	0,926	0,985 (0,745-1,302)	0,916	0,962	0,896 (0,685-1,171)	0,422	0,849	1,350 (1,075-1,695)	0,010	0,197
Peau, non-mélanome, chez les hommes^μ	462/1 572 301	0,834 (0,464-1,498)	0,543	0,852	1,230 (1,007-1,501)	0,042	0,341	0,920 (0,731-1,159)	0,481	0,849	1,022 (0,755-1,384)	0,888	0,954

Peau, non-mélanome, chez les femmes^a	504/1 818 243	0,865 (0,378-1,982)	0,732	0,923	1,111 (0,810-1,523)	0,515	0,849	0,936 (0,728-1,204)	0,608	0,893	0,830 (0,585-1,177)	0,296	0,786
Leucémie	151/3 402 960	0,849 (0,512-1,406)	0,524	0,849	1,464 (0,843-2,543)	0,176	0,611	0,637 (0,385-1,052)	0,078	0,46	1,480 (0,907-2,415)	0,116	0,572
Lymphome non hodgkinien	179/3 402 911	0,347 (0,141-0,855)	0,022	0,287	1,488(1,102-2,009)	0,009	0,197	1,101 (0,797-1,519)	0,560	0,861	0,935 (0,611-1,431)	0,756	0,923
Prostate^a	1029/1 577 301	1,086 (0,626-1,883)	0,770	0,926	1,103 (0,906-1,344)	0,329	0,811	0,932 (0,788-1,102)	0,409	0,849	0,978 (0,800-1,196)	0,832	0,952
Sein de la femme	1627/1 824 551	0,873 (0,547-1,393)	0,568	0,861	1,038 (0,875-1,232)	0,666	0,919	0,909 (0,780-1,059)	0,222	0,703	1,037 (0,852-1,262)	0,716	0,923
Col de l'utérus	399/1 825 092	1,344 (0,539-3,350)	0,525	0,849	0,878 (0,620-1,243)	0,463	0,849	1,376 (1,101-1,719)	0,005	0,197	0,611 (0,301-1,238)	0,172	0,611
Corps de l'utérus^a	115/1 825 205	2,107 (0,402-11,053)	0,378	0,849	0,729 (0,376-1,416)	0,351	0,849	1,142 (0,645-2,021)	0,649	0,905	0,721 (0,280-1,852)	0,497	0,849
Ovaire	97/1 825 190	1,797 (0,566-5,703)	0,320	0,811	0,794 (0,447-1,411)	0,432	0,849	1,224(0,761-1,968)	0,405	0,849	0,862 (0,351-2,115)	0,745	0,923

^aTous les modèles ont été ajustés pour la Cohorte de naissance, Région de résidence, Diplôme, et le Statut tabagique, sauf indication contraire; HR: Hazard Ratio; IC : Intervalle de confiance; ^bp value sans correction pour test multiple; ^λp value corrigé, en ajustant pour test multiple; ^μLes modèles ont été ajustés pour Cohorte de naissance, Région de résidence, Diplôme.

Les résultats des analyses de sensibilité présentées par la suite n'ont pris en compte aucun ajustement des valeurs p pour les tests multiples, car elles ont été menées uniquement à des fins exploratoires.

- 1) L'ajustement supplémentaire sur le statut de consommation d'alcool dans les modèles de risques des localisations cancéreuses (y compris « toutes localisations combinées », « toutes localisations hors poumon », bucco-pharyngé, estomac, foie, colon-rectum et sein chez les femmes) n'a pas modifié substantiellement les estimations des risques de cancer à l'âge adulte associés à l'exposition au radon durant l'enfance, à l'exception de l'estimation du risque de cancer colorectal chez les hommes, qui n'était plus statistiquement significative après ajustement sur la consommation d'alcool (HR=0,918 ; IC 95 % : 0,834–1,009 ; p=0,076) (Annexe Tableau 7-11). Aucune influence substantielle n'a non plus été observée sur les estimations du risque de cancer associé à l'exposition au radon tout au long de la vie.
- 2) Les estimations du risque de cancer à l'âge adulte associées à l'exposition au radon durant l'enfance sont restées inchangées lorsque l'on n'appliquait pas de censure pour les événements concurrents, à l'exception de l'estimation du risque de cancer colorectal, qui est devenu non significative chez les hommes (HR=0,922 ; IC 95 % : 0,842–1,009 ; p=0,079), et inversement, significative chez les femmes (HR=0,900 ; IC 95 % : 0,804–0,984 ; p=0,024). De même, les estimations du risque de cancer associées à l'exposition au radon tout au long de la vie restaient inchangées, sauf pour l'estimation de risque de cancer colorectal chez les femmes, qui est devenu statistiquement significative (HR=0,893 ; IC 95 % : 0,807–0,987 ; p=0,027) (Annexe Tableau 7-12).
- 3) Les résultats sont restés similaires lorsque divers temps de latence (lag times) ont été considérés entre exposition cumulée annuelle au radon tout au long de la vie et expression du potentiel risque de cancer associé, à l'exception de l'estimation du risque de cancer colorectal chez les hommes, pour laquelle des diminutions statistiquement significatives du risque ont été observées lorsque des temps de latence de 30 et 40 ans ont été

appliqués (*Tableau 7-13*).

- 4) Concernant les modificateurs d'effets potentiels, l'AIC et le BIC ont indiqué un meilleur ajustement pour les modèles comprenant une interaction entre le radon et plusieurs facteurs de risque considérés de certains cancers étudiés (par exemple :
- le tabac, pour le cancer de l'estomac,
 - la consommation d'alcool, pour le cancer de l'estomac et les groupes « tout cancer » et « tout cancer, hors poumon » parmi les deux sexes distinctement,
 - l'IMC, pour les cancers de l'estomac, du rein, du sein, du corps utérin et les groupes « tout cancer » et « tout cancer, hors poumon »,
 - l'âge, pour les cancers du poumon, du côlon-rectum chez chacun des deux sexes, le mélanome malin et le cancer de la prostate.

Cependant, les résultats des analyses stratifiées selon ces facteurs de risque potentiellement modificateurs présentés dans le *Tableau 7-14* (en Annexe) n'ont pas révélé d'hétérogénéité dans les estimations de risque associées à l'exposition au radon entre les strates de ces facteurs. Néanmoins, une diminution significative du risque de cancer de l'estomac associée à l'exposition au radon tout au long de la vie a été observée chez les participants restés abstinentes d'alcool toute leur vie et chez les participants ayant toujours été en insuffisance pondérale. De même, une diminution significative du risque de cancer du corps de l'utérus associée à l'exposition au radon a été observée chez les participants ayant toujours été en insuffisance pondérale. Toutefois, ces strates comprenaient au maximum trois cas de cancer, et ces résultats doivent donc être interprétés avec prudence, d'autant plus qu'aucune correction pour les tests multiples n'a été réalisée dans le cadre des analyses de sensibilité.

4.8 DISCUSSION DE L'ÉTUDE MENEÉ DANS LA COHORTE CONSTANCES

Synthèse

Une cohorte longitudinale en population générale française a été étudiée, en utilisant des données détaillées, incluant des estimations complètes de l'exposition cumulée au radon résidentiel tout au long de la vie. Les différents objectifs étaient d'examiner: 1) le risque de cancer à l'âge adulte potentiellement associé à l'exposition résidentielle cumulée au radon durant l'enfance; 2) le risque de cancer, quel que soit l'âge, potentiellement associé à l'exposition résidentielle cumulée au radon tout au long de la vie. Pour ces deux objectifs, des approches avancées d'inférence causale et des modèles de Cox avec covariables dépendantes du temps ont été utilisés. Un large éventail de localisations de cancer a été étudié, et de nombreuses analyses de sensibilité ont été menées.

Sur la base du suivi jusqu'à la fin de l'année 2022 au plus tard, aucun risque de cancer n'a été détecté comme étant associé à l'exposition résidentielle au radon de façon statistiquement significative. Les analyses naïves ont suggéré une diminution du risque de cancer colorectal associée à une exposition accrue au radon chez les hommes et les femmes, ainsi qu'un potentiel effet de modification par FAEs, avec à la fois des augmentations et des diminutions du risque de cancer en fonction des périodes d'exposition considérées. Cependant, ces résultats manquaient de robustesse et perdaient leur significativité statistique après ajustement des valeurs p pour tests multiples. Aucun effet modificateur du tabagisme, de la consommation d'alcool, du niveau d'activité physique, de l'IMC ou de l'âge atteint n'a été observé.

Forces principales de l'étude :

Il s'agit de la toute première étude ayant reconstitué l'exposition résidentielle au radon sur la vie entière d'une cohorte adulte. Il s'agit également de la toute première étude s'étant intéressée au risque de cancer à long terme (à l'âge adulte) associé à l'exposition résidentielle au radon accumulée durant l'enfance [194].

L'évènement de santé étudié était l'incidence de cancer, et non la mortalité par cancer. Cette distinction est importante car la littérature existante sur les effets sanitaires de l'exposition au radon, dans des cohortes par ailleurs bien caractérisées, s'est principalement concentrée sur les causes de décès parmi les travailleurs de mines, ce qui peut ne pas fournir des données optimales pour l'étude de cancers présentant des pronostics relativement favorables. Dans la présente étude, un large éventail de localisations de cancer a pu être étudié simultanément, et de multiples sources ont été mobilisées pour identifier les cas de cancer. Celles-ci incluaient des questionnaires médicaux auto-administrés, des bases électroniques nationales telles que les bases de données d'hospitalisation, de reconnaissances en ALD, et de remboursements des médicaments, permettant une identification la plus exhaustive possible des cas. Néanmoins, des erreurs de classification des maladies restent possibles, ainsi que des imprécisions quant à l'année ou l'âge au moment du diagnostic enregistré. Cependant, la disponibilité de données issues de différentes sources a permis de consolider et d'améliorer la fiabilité du processus d'identification des cas de cancer.

La stratégie des DAGs pour la sélection de covariables a aidé à visualiser graphiquement et à comprendre les potentiels chemins biaisés, à identifier les variables de substitution des variables non observées nécessaires pour les fermer, et à choisir l'ensemble minimal de covariables requis pour ajustement dans le cadre de la modélisation des risques. Cette approche permet d'éviter le surajustement et la colinéarité, pour une estimation du risque plus robuste. Compte tenu du suivi longitudinal actif de la cohorte (sur sa partie prospective, depuis l'inclusion des participants dans CONSTANCES) et des informations détaillées disponibles, nous avons pu ajuster les modèles en fonction du statut tabagique et de toute autre variable suggérée par les DAGs, en tenant compte des dynamiques temporelles des modes de vie des participants, afin de contrôler le plus finement possible les biais et d'obtenir une estimation plus précise du risque.

Limites principales de l'étude

Cette étude présente également des limites. Bien que la durée moyenne de suivi ait été substantielle (54 ans), la sous-cohorte étudiée

reste relativement jeune à la fin du suivi, du fait que le suivi a commencé (rétrospectivement) dès la naissance. Les âges médians et moyens à la fin du suivi étaient respectivement de 55 ans et 54 ans. Étant donné que la plupart des cancers sont rares avant l'âge de 40 ans (Figure 7-4). Les effectifs de cas observés restent relativement limités pour la plupart des cancers étudiés. Cela a pu également limiter la puissance statistique disponible pour détecter des associations significatives.

Les estimations de concentrations moyennes annuelles de radon utilisées dans cette étude provenaient d'un modèle intégrant des données de potentiel radon en cinq classes et environ 10 000 mesures de radon. Les caractéristiques des bâtiments ou les habitudes d'aération des ménages n'ont pas pu être prises en compte dans ce modèle, bien qu'il soit établi que ces facteurs influencent la concentration en radon à l'intérieur des habitations [216]. L'absence de ces variables a probablement contribué à un pouvoir prédictif limité du modèle. Par ailleurs, j'ai reconstitué l'exposition cumulée au radon sur la durée de vie en adoptant une approche semi-écologique à relativement fine échelle (les estimations de la concentration en radon au niveau communal ont été attribuées aux logements individuels), alors qu'il existe une variabilité des concentrations en radon à l'intérieur de petites unités géographiques et d'un logement à un autre, du fait de la variabilité du potentiel radon y compris à l'échelle infra-communale, des caractéristiques des logements et des habitudes des occupants d'un ménage à un autre (ex : aération).

Bien que j'aie ajusté indirectement pour les habitudes d'aération (au moyen de différentes variables comme le statut tabagique au cours du temps, la région de résidence au cours du temps, la cohorte de naissance et le niveau d'éducation), ainsi que partiellement pour les caractéristiques du logement (en incluant l'âge, le niveau d'éducation, la cohorte de naissance et la région de résidence au cours du temps), lesquelles sont susceptibles d'influencer la concentration résidentielle en radon, comme l'illustrent les DAGs, il est néanmoins possible que les résultats soient partiellement biaisés du fait d'erreurs dans l'estimation de la concentration en radon.

Pour finir, j'ai supposé un risque de base constant et une fonction de

risque log-linéaire pour tous les cancers à l'étude, lors de l'évaluation de l'association entre l'exposition annuelle cumulée au radon (modélisée en tant que variable continue) et l'âge au diagnostic du premier cancer ciblé chez l'individu i . Par conséquent, les estimations ne sont fiables que dans la mesure où ces hypothèses sont respectées. L'utilisation de splines cubiques de base B pour un modèle de risque plus flexible, ainsi que la stratification conjointe sur l'âge atteint afin de s'affranchir de l'hypothèse des risques proportionnels, n'ont pas mis en évidence de déviation substantielle par rapport à la log-linéarité. (Annexe, Figure 7-5). Cette observation est cohérente avec les résultats obtenus à l'aide de splines naturelles, bien qu'une certaine instabilité ait été observée aux extrémités des courbes des splines, en particulier avec les splines naturelles, probablement en raison de l'absence de cas de cancer à certains niveaux d'exposition, comme le montrent les repères (rug plots) sur les graphiques.

Par ailleurs, il n'a pas été possible de reproduire avec suffisamment de précision la dynamique temporelle de certaines variables, notamment pour la période précédant l'entrée dans CONSTANCES (par exemple le niveau d'activité physique et l'IMC) et celle la suivant (par exemple le plus haut diplôme obtenu). En conséquence, j'ai effectué, pour chaque participant le cas échéant, des imputations simples sur certaines périodes de vie concernant les variables évolutives dans le temps, en utilisant les informations disponibles avant ou après ces périodes (cas de l'IMC aux stades précoces de la vie) ou en imputant à partir de moyennes nationales ou mondiales (cas de l'exposition au radon). Ces approches reposent sur des hypothèses relativement fortes et constituent des sources supplémentaires d'incertitude.

Comparaison avec les études précédentes

Les résultats de la présente étude concernant les risques de cancers autres que pulmonaires au sein de la cohorte CONSTANCES sont cohérents avec les résultats de la revue et de la méta-analyse présentés en chapitre 3 [194]. Ils sont globalement en accord avec les résultats d'analyses récentes de la cohorte allemande des mineurs de Wismut, qui représente la plus grande cohorte de mineurs d'uranium au monde [217] et de la cohorte canadienne Newfoundland Fluorspar [218]. Ces études parues récemment n'avaient, de ce fait, pas pu être incluses

dans la revue et la méta-analyse correspondant au chapitre 3 de cette thèse. Si ces deux études mettent en évidence des associations entre des expositions professionnelles au radon pouvant être élevées et des risques de décès par « tout cancer, hors poumon » combinés (de manière statistiquement significative pour la cohorte de la Wismut et approchant la significativité statistique pour la cohorte Newfoundland Fluorspar), elles ne trouvent pas d'associations significatives avec la mortalité par localisations de cancers spécifiques.

En revanche, des résultats provenant de certaines études de cohorte utilisant des données d'incidence suggèrent des relations dose-réponse significatives entre l'exposition résidentielle au radon et : 1) les cancers lymphoïdes chez les femmes, incluant lymphomes et leucémies [219], 2) les tumeurs cérébrales [220] , 3) les cancers de la peau non-mélanome à l'âge adulte jeune uniquement (20–29 ans), avec une association plus forte observée chez les femmes, bien que basée sur un nombre relativement faible de cas [221], 4) le carcinome basocellulaire (un type de cancer de la peau non-mélanome) modulé par le sexe, avec des estimations de risques associés au radon plus élevées chez les femmes [222]. Bien que nous n'ayons pas, dans le cadre de cette étude, de données sur les caractéristiques anatomopathologiques des cancers, ce dernier résultat semble en accord avec l'interaction significative observée dans CONSTANCES entre le radon et le sexe en ce qui concerne le risque de cancer de la peau non-mélanome. Ces résultats suggèrent un risque de cancer de la peau non-mélanome, et plus largement de cancer de la peau, associé au radon qui serait spécifique au sexe, si un tel risque existe réellement.

Les principales différences entre cette étude réalisée dans CONSTANCES et les trois dernières études citées ci-dessus résident dans :

- 1) la période d'exposition, qui commence dès la naissance dans notre étude. Dans les trois autres études, elle commence à un moment donné, selon la disponibilité des données, qui n'est pas nécessairement ou la plupart du temps l'année de naissance. Par exemple, dans l'étude de Bräuner et al. [222] la période d'exposition va de 1971 à 2011, correspondant à une période

d'exposition commençant à l'âge de 20 et 40 ans, selon l'année de naissance des participants.

- 2) Le temps de latence observé entre l'exposition et la survenue du cancer étudié, qui était de 10 ans pour les cancers solides dans notre étude, y compris pour le cancer de la peau. Alors que dans les études de Boz [221] et de Bräuner [222] sur le cancer de la peau, aucune notion de temps de latence n'a été évoquée.
- 3) la méthode d'évaluation de l'exposition au radon. Les trois études citées ont utilisé les coordonnées géographiques précises des adresses résidentielles des participants, tandis que notre étude s'est appuyée sur un appariement semi-écologique à l'échelle de la commune. De plus, les modèles de prédiction de la concentration en radon dans ces études intégraient un nombre substantiel de mesures de radon, dont des mesures contemporaines en plus des mesures plus anciennes [221], ainsi que des informations sur les caractéristiques des bâtiments, en particulier le type de logement, l'étage, le sous-sol et les matériaux de construction. Cela soulève la question d'une potentielle dilution de risque dans notre étude liée aux incertitudes dans l'évaluation de l'exposition au radon, et souligne la nécessité d'améliorer les méthodes d'évaluation de l'exposition dans les futures études afin d'affiner la précision des estimations de risque.

Dans le travail de revue systématique et méta-analyse présenté au chapitre 3 [194], il a été mis en évidence une suggestion de risque potentiellement accru de décès par cancer de la peau de type mélanome malin et non-mélanome, bien que les estimations de risques issues des méta-régressions n'étaient pas statistiquement significatives. La présente étude a identifié une augmentation significative du risque de mélanome malin en lien avec l'exposition au radon à partir de l'âge de 50 ans, et une augmentation du risque de cancer de la peau non-mélanome chez les hommes exposés entre 15 et 30 ans, cependant ces résultats ont perdu leur significativité statistique après correction des valeurs de p pour les tests multiples. Les résultats de notre revue systématique et méta-analyse [194] suggèrent également un risque accru de mortalité par cancers du foie et colorectal associé à l'exposition professionnelle au radon chez les

travailleurs de mines, même si, là encore, les résultats étaient à la limite de significativité statistique. Cependant, aucune suggestion d'association n'a pu être observée à ce jour pour ces localisations de cancer dans la sous-cohorte étudiée. À l'inverse, nous avons observé une tendance à une association négative avec le risque de cancer colorectal, mais celle-ci n'était plus significative après correction des valeurs de p pour les tests multiples.

Cette étude n'a pas réussi à détecter l'association bien documentée entre l'exposition au radon et le risque de cancer du poumon [15]. L'une des explications possibles à cette absence d'association significative (et peut-être à l'absence d'association robuste avec d'autres cancers étudiés) pourrait être un manque de puissance statistique lié au nombre relativement faible de cas incidents survenus dans la sous-cohorte étudiée (171 cas incidents de cancer du poumon). De nombreuses études cas-témoins nationales sur l'exposition résidentielle au radon et le cancer du poumon menées en Europe et en Amérique du Nord qui ont inclus moins de 1 000 cas n'avaient pas non plus été capables, individuellement, de détecter d'association statistiquement significative entre radon et cancer du poumon [223–226]. En revanche, des analyses conjointes de ces études, regroupant entre 4 081 et 7 148 cas de cancer du poumon, ont pu clairement mettre en évidence des associations positives statistiquement significatives [21,22].

Le nombre limité de cas incidents de cancer du poumon inclus dans cette étude pourrait résulter en partie de l'âge relativement jeune des membres de la cohorte pour étudier des cancers apparaissant plus tard dans la vie, comme expliqué précédemment. A cela s'ajoute un potentiel biais de survie pour les cancers de mauvais pronostic, tels que le cancer du poumon. En effet, tous les individus décédés d'un cancer (ou d'autres causes) avant la période de collecte de l'historique résidentiel, entre 2019 et 2022, n'ont pas pu être inclus dans la sous-cohorte étudiée. Même si les DAGs n'ont pas mis en évidence de biais de survie, il convient de rappeler que les DAGs demeurent une représentation simplifiée des relations causales sous-jacentes qui peuvent exister entre les variables [227]. Par conséquent, un potentiel biais de survie ne peut pas être totalement écarté, notamment pour les cancers de mauvais pronostic tels que les cancers du poumon, du

foie, de l'estomac, du SNC ou les leucémies. Le poids relatif d'un tel biais de sélection, s'il existe, devrait diminuer à l'avenir avec la prolongation de la durée de suivi de la cohorte CONSTANCES.

Enfin, la plupart des études précédentes menées en population générale, y compris celles s'intéressant au risque de cancers autres que pulmonaires, n'ont pas mis en évidence d'effet de modification par l'âge atteint, l'IMC, FAEs, et en particulier le tabac, contrairement aux résultats issus des études impliquant des mineurs d'uranium et des travailleurs du nucléaire [20,228,229]. L'effet de modification par la FAE suggéré dans la présente étude (pour certaines localisations de cancers) pourrait être un résultat fortuit dû à la multiplicité des tests statistiques et doit être confirmé par d'autres études à l'avenir. Dans l'attente, ces résultats doivent donc être interprétés avec prudence.

5 DISCUSSION GENERALE

5.1 SYNTHÈSE

L'ensemble de la population est exposé, tout à long de la vie à des niveaux variables de concentration en radon selon la zone géographique d'habitation. Le radon constitue à lui seul plus de la moitié (54%) de l'exposition totale aux rayonnements ionisants de la population générale française. Son effet cancérigène pulmonaire est solidement établi, à la suite d'une série d'études expérimentales chez l'animal et d'études épidémiologiques menées dans un premier temps chez les travailleurs de mines souterraines. Par la suite, le risque de cancer du poumon associé à l'exposition d'adultes au radon en population générale a également été démontré, en cohérence avec les résultats précédemment observés chez les travailleurs de mines souterraines [19].

Malgré le nombre croissant d'études épidémiologiques menées en population générale au cours des dernières décennies visant à évaluer l'association entre l'exposition au radon et les risques de différents cancers ainsi que ceux de diverses pathologies non cancéreuses, le cancer du poumon demeure à ce jour le seul effet sanitaire avéré du radon. Le radon est ainsi reconnu comme le deuxième facteur de risque établi du cancer du poumon en population générale [16]. Son implication dans d'autres localisations cancéreuses ou dans le développement de pathologies non cancéreuses reste incertaine. Au démarrage de cette thèse, le besoin de synthétiser la littérature récente disponible sur cette question avait été exprimé par de nombreux acteurs, notamment par la Direction Générale de la Santé.

5.1.1 Revue systématique et méta-analyse

Durant le premier volet de mon travail de thèse, j'ai conduit une revue systématique et une méta-analyse, présentées au chapitre 3, consacrées aux effets sanitaires du radon autres que le cancer du poumon [194]. Une originalité de ce travail est d'avoir couvert l'ensemble des pathologies possibles, sans restriction, en dehors du cancer du poumon et des maladies infectieuses, alors que les revues

les plus récentes publiées sur les effets potentiels du radon ciblaient des pathologies ou groupes de pathologies spécifiques [30–34,230].

Aucune relation exposition-risque statistiquement significative n'a été trouvée. Toutefois, quelques associations positives, proches de la limite de significativité ont été notées pour une augmentation de 100 unités dans l'exposition au radon :

- 1) Chez les travailleurs de mines, pour le risque de décès par cancer du foie (metaRR = 1,05 pour 100 WLM ; IC 95 % : 1,00-1,10 ; p=0,06) ; décès par cancers de l'intestin et du rectum combinés (metaRR = 1,02 pour 100 WLM ; IC 95 % : 1,00–1,04 ; p=0,06) ;
- 2) Chez les enfants en population générale, pour le risque de cancers lymphohématopoiétiques (metaRR = 1,01 pour 100 Bq.m⁻³ ; IC 95 % : 1,00–1,03 ; p=0,08) ;
- 3) Chez les adultes en population générale, pour le risque de décès par cancer de la peau non-mélanome (metaRR = 0,907 pour 100 Bq.m⁻³ ; IC 95 % : 0,612–1,345 ; p = 0,069).

Ce travail a permis de mettre en évidence d'une part, une forte hétérogénéité méthodologique entre les études (schémas d'études, modalités d'évaluation de l'exposition, mesures d'effet, unités d'exposition au radon [comme variables continues], ou classes d'exposition au radon [comme variable catégorielle]). D'autre part, elle a souligné un ensemble de limites méthodologiques susceptibles d'aboutir à une sous-estimation du risque estimé, et pouvant potentiellement contribuer à l'absence d'associations significatives dans plusieurs travaux. Parmi ces limites figurent :

- 4) Les difficultés et les incertitudes liées à l'évaluation de l'exposition individuelle au radon, tant en milieu professionnel que résidentiel.
- 5) L'usage fréquent de données de mortalité comme substitut à l'incidence, ce qui tend à sous-estimer la morbidité réelle, notamment pour les pathologies chroniques à bon pronostic.
- 6) Les insuffisances dans le contrôle des facteurs de confusion dans certaines études, rendant difficile la distinction des effets propres du radon de ceux d'autres sources d'irradiation (irradiation médicale, rayonnement gamma tellurique, rayonnements ultraviolets) ou de facteurs comportementaux

comme le tabagisme ou la consommation d'alcool. Par ailleurs, il a été mis en évidence une prédominance, dans la littérature existante, d'études portant sur les expositions professionnelles, alors que les études en population générale sur l'exposition résidentielle au radon de type cohorte demeurent relativement rares. Les études en population générale sont le plus souvent de type écologique, présentant un niveau de preuve limité et des résultats difficilement extrapolables à l'échelle de l'individu.

La revue systématique et la méta-analyse ont également mis en lumière l'absence d'étude s'intéressant, dans le cadre d'une exposition en population générale, aux effets à long terme (à l'âge adulte) de l'exposition au radon durant l'enfance ou à des périodes sensibles du développement (adolescence notamment), alors que plusieurs cohortes, dont la Life Span Study sur les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki, suggèrent que le risque lié à l'exposition aux rayonnements ionisants dépend de l'âge au moment de l'exposition [73,231,232].

5.1.2 Analyse de risque de cancer en lien avec l'exposition résidentielle au radon, au sein de la cohorte CONSTANCES

Durant le deuxième volet de cette thèse, j'ai mené une étude afin de pallier une partie des lacunes de connaissances évoquées ci-dessus. J'ai exploré, à partir des données longitudinales d'un échantillon de 62 448 adultes issus de la cohorte française CONSTANCES, l'association entre l'exposition résidentielle au radon et plusieurs localisations de cancer, y compris le cancer du poumon, en population générale. Une attention particulière a été portée à l'exposition cumulée au radon durant l'enfance et à ses potentiels effets à l'âge adulte, ainsi qu'à l'influence de périodes d'exposition spécifiques et aux éventuelles interactions avec d'autres facteurs de risques de cancer. Aucune association statistiquement significative n'a été trouvée après correction des valeurs de p pour tests multiples selon la méthode de Benjamini-Hochberg.

Il s'agit à notre connaissance de la première étude ayant reconstitué l'exposition résidentielle au radon sur la vie entière, de la naissance à l'âge adulte, avec un âge moyen de 54 ans en fin de suivi. Elle est

également la première à examiner le lien entre l'exposition au radon durant l'enfance et le risque de cancer à l'âge adulte. Contrairement à de nombreuses études antérieures qui se sont principalement concentrées sur les causes de décès parmi les travailleurs de mines, ce qui peut ne pas fournir des données optimales pour l'étude de cancers au pronostic relativement favorable, il a été utilisé dans ce volet de la thèse des données d'incidence. De plus, plusieurs localisations cancéreuses ont pu être étudiées simultanément.

Une attention particulière a été portée à la gestion des biais, notamment par l'utilisation de DAGs, une approche avancée permettant de modéliser les hypothèses relatives aux chemins causaux, de visualiser les biais potentiels, d'identifier les variables de substitution nécessaires pour fermer ces chemins, tout en limitant le surajustement et la colinéarité, contribuant ainsi à une estimation du risque plus robuste.

Bien que nos résultats ne montrent pas d'augmentation statistiquement significative du risque de cancer associé à l'exposition résidentielle au radon, ils ne permettent pas pour autant d'écarter l'existence d'une association qui n'aurait pas pu être détectée à ce stade, en partie, en raison des limites concernant les reconstitutions de l'exposition au radon ou l'âge encore relativement jeune de la cohorte, qui pourraient possiblement atténuer voire annuler une possible association (faible), si elle existe réellement.

Par ailleurs, l'hypothèse selon laquelle l'exposition au radon induirait des pathologies autres que le cancer du poumon reste biologiquement plausible. L'inhalation du radon entraîne principalement l'exposition des cellules pulmonaires aux particules alpha (émis par le radon et ses descendants), mais une très faible proportion des radionucléides inhalés peut pénétrer dans la circulation sanguine et irradier d'autres organes et tissus comme la moelle osseuse, le cerveau, le cœur, le système digestif, etc. [233]. Bien que les dommages directs à l'ADN ne puissent se produire que dans les cellules traversées par des particules alpha après exposition au radon et à ses descendants, les dommages pourraient s'étendre indirectement aux cellules non cibles,

environnantes, par le biais de signaux moléculaires [234]. De plus, il a été démontré que l'exposition au radon induit une inflammation systémique chez les mineurs d'uranium, ce qui est connu pour augmenter les risques de divers cancers et maladies non cancéreuses dans tout le corps humain [235,236].

Les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse encouragent à poursuivre les recherches autour de la question des potentiels effets cancérigènes du radon en dehors du poumon, notamment autour du risque de cancer de la peau, pour lequel certaines tendances, bien que non robustes, ont été observées. Ils invitent également à approfondir la question du rôle de l'âge à l'exposition, en particulier à partir de l'adolescence, période pour laquelle des signaux, bien que non robustes, ont émergé concernant plusieurs localisations cancéreuses.

5.2 LIMITES

Il convient de rappeler les limites des travaux menés dans le cadre de cette thèse.

5.2.1 Revue systématique et méta-analyse

Malgré les efforts déployés pour réaliser une recherche exhaustive des études pertinentes, la stratégie adoptée ne ciblait pas systématiquement la littérature grise, compte tenu de l'ampleur du travail déjà nécessaire à la couverture des articles publiés dans des revues scientifiques. Cette limitation pourrait potentiellement introduire des biais dans la sélection des études et, par conséquent, dans l'estimation des effets moyens pondérés. Néanmoins, les requêtes bibliographiques élaborées ont permis d'identifier certains documents autres que des articles, tels que des résumés de communications. Par ailleurs, les diagrammes en entonnoir et les tests d'Egger n'ont pas mis en évidence d'impact notable d'un biais de publication sur la majorité des résultats.

L'objectif d'une méta-analyse est d'estimer une taille d'effet avec une

puissance statistique suffisante. Toutefois, dans le cadre de cette thèse, le nombre d'études incluses dans l'estimation du metaRR pour les événements de santé était très limité. Cette restriction peut avoir réduit la puissance et la robustesse des résultats.

Une autre limite de cette étude réside dans la présence d'hétérogénéité significative entre les études, en particulier celles ayant estimé des SIR/SMR dans une population de travailleurs de mines. Cela persiste malgré les efforts déployés pour analyser ensemble les études les plus homogènes possible, en distinguant les données issues d'expositions professionnelles de celles liées à des expositions résidentielles, celles concernant l'enfant de celles concernant l'adulte, les données d'incidence de celles de mortalité, ainsi qu'en portant une attention particulière à la définition de la maladie selon la CIM.

Pour finir, dans la méta-analyse, seul le cancer de la peau a pu être étudié chez les adultes en population générale. Cela s'explique, d'une part, par la prédominance d'études portant sur l'exposition professionnelle dans la littérature, les études traitant de l'exposition résidentielle étant majoritairement écologiques et, pour la plupart, non éligibles à la méta-analyse. D'autre part, il n'a pas été possible d'inclure les résultats des études ayant estimé uniquement des effets (risques) par niveau d'exposition catégoriel au radon, pour des raisons évoquées dans la session « Méthodologie » du chapitre 3. Cela pourrait impacter de manière générale la représentativité des études incluses dans la méta-analyse, et par conséquent la généralisabilité des effets moyens pondérés estimés. Toutefois, les analyses n'ont pas révélé de biais de publication notable.

5.2.2 Analyse de risque au sein de la cohorte CONSTANCES

Bien que la durée moyenne de suivi ait été substantielle (54 ans), la sous-cohorte étudiée reste relativement jeune à la fin du suivi, du fait que le suivi a commencé (rétrospectivement) à la naissance. Les âges

médians et moyens à la fin du suivi étaient respectivement de 55 ans et 54 ans. Étant donné que la plupart des cancers sont rares avant l'âge de 40 ans, les effectifs de cas observés restent relativement limités pour la plupart des cancers étudiés. Cela a pu limiter la puissance statistique disponible pour détecter des associations significatives.

Une approche semi-écologique (à relativement fine échelle géographique) a été utilisée pour reconstituer l'exposition cumulée au radon sur la durée de vie, alors que la concentration en radon peut-être très hétérogène à l'intérieur de petites unités géographiques et d'un logement à un autre. Par ailleurs, le modèle géostatistique de prédiction de la concentration en radon par commune n'incluait pas les données de caractéristiques des bâtiments ou les habitudes d'aération des ménages connues pour influencer la concentration en radon à l'intérieur des habitations.

Pour finir, la gestion des observations manquantes sur certaines périodes, de même que les méthodes d'imputation appliquées à l'exposition au radon, s'appuient sur des hypothèses relativement fortes et constituent des sources additionnelles d'incertitude.

5.3 CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Dans de nombreux pays occidentaux, des dispositifs de surveillance et de gestion du risque radon existent afin de limiter l'exposition, comprenant notamment un niveau de référence au-delà duquel des actions correctives doivent être engagées. Toutefois, la problématique reste d'actualité et constitue une réelle menace, en particulier, à l'ère de la rénovation énergétique où de plus en plus de travaux d'amélioration de l'efficacité énergétique ne sont pas systématiquement accompagnés de travaux assurant une ventilation efficace de l'habitat, favorisant ainsi l'accumulation du radon. En France, la campagne nationale de mesure du radon a révélé que 4 % des logements dépassent le seuil de référence de 300 Bq.m^{-3} au-delà duquel des mesures correctives sont préconisées [198].

Les résultats d'études épidémiologiques rigoureuses et bien conçues sont importants dans la définition des valeurs réglementaires, afin

d'évaluer leur pertinence, et d'ajuster si besoin les politiques de radioprotection dans une perspective de santé publique fondée sur les preuves.

Ainsi, il apparaît nécessaire de poursuivre et de consentir des efforts visant à développer et suivre des études de cohorte de grande envergure en population générale, conduites dans divers pays et incluant des groupes démographiques hétérogènes. Ces travaux devraient s'appuyer sur des méthodologies rigoureusement harmonisées et bénéficier d'un suivi longitudinal étendu, afin de permettre l'étude de pathologies à long temps de latence. Il conviendrait par ailleurs de privilégier l'utilisation de données d'incidence exhaustives et de qualité lorsqu'elles peuvent être recueillies, plutôt que de données de mortalité, de manière à appréhender avec davantage de précision le fardeau réel des maladies. Ces démarches devront également favoriser la réalisation d'analyses conjointes entre cohortes, reposant sur des données individuelles ou agrégées, à l'instar de celles réalisées dans le cadre des cohortes professionnelles [20], et permettre ainsi de renforcer la puissance statistique nécessaire à la mise en évidence d'associations robustes.

Il est aussi essentiel d'améliorer l'évaluation de l'exposition au radon au sein des études épidémiologiques. En France, cela pourrait passer par la poursuite de campagnes de mesures. Ainsi, dans le cadre du projet européen RadoNorm, 1000 mesures de radon ont été réalisées au cours de l'hiver 2023-2024, au domicile d'un échantillon de la population d'étude, sur une durée d'au moins 60 jours. Ces mesures serviront à affiner le modèle de prédiction de l'exposition au radon. L'amélioration de l'évaluation de l'exposition au radon en France pourrait également passer par l'intégration des caractéristiques du bâti dans les modèles géostatistiques, et une géolocalisation plus fine des lieux de résidence afin de minimiser les erreurs liées à l'estimation écologique (à l'échelle de la commune). La réalisation de mesures directes de radon dans les résidences des participants aux études épidémiologiques constitue également une option, bien que coûteuse.

Concernant l'intégration des caractéristiques du bâti dans les modèles géostatistiques, plus de 42 600 personnes incluses dans l'échantillon de CONSTANCES étudié dans cette thèse ont récemment répondu à

un questionnaire concernant les caractéristiques de chacun de leurs lieux de résidence depuis leur naissance. Dans un futur proche, il sera possible d'intégrer ces données dans les modèles, afin d'améliorer la précision dans l'évaluation de leur exposition au radon. De nombreux répondants à cette enquête ont également pu préciser les communes dans lesquelles ils avaient vécu à l'étranger, ce qui permettra à terme d'attribuer à la plupart d'entre eux des estimations de concentrations en radon plus réalistes que l'attribution d'une moyenne mondiale en cas de résidences à l'étranger.

Enfin, les études épidémiologiques doivent pouvoir intégrer la dimension et la dynamique d'une exposition aux rayonnements ionisants cumulée dans le temps (et entre différentes sources d'exposition) sur toute la période de vie, seule et en interaction avec d'autres expositions, et en fonction de l'âge, du sexe, ou d'autres facteurs. Pour aller plus loin, des analyses pourront être réalisées en privilégiant la dose de rayonnements ionisants reçue par le tissu ou l'organe (dose absorbée, exprimée en Gray) plutôt que la concentration (exprimée en $\text{Bq}\cdot\text{m}^{-3}$). C'est précisément l'ambition du projet CORALE (COMposante RADIologique de l'EXposome et risques de maladies chroniques, dans la cohorte CONSTANCES) mené en collaboration entre l'ASNR et l'UMS 011 en charge de la cohorte CONSTANCES [237], dont les travaux réalisés dans cette thèse constituent une première étape.

Par ailleurs, les futures études sur la cohorte CONSTANCES pourraient explorer des effets potentiels du radon sur les maladies chroniques non cancéreuses, telles que certaines pathologies de l'appareil circulatoire (hypertension, maladie coronarienne, maladie cérébrovasculaire, etc.) et neurodégénératives (en privilégiant des marqueurs de fonction cognitive en raison du jeune âge de la cohorte) [238–240].

6 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. United Nations Environment Programme. Radiation: Effects and sources [Internet]. Autriche; 2016 [cité 26 août 2025]. Disponible sur: <https://wedocs.unep.org/xmlui/handle/20.500.11822/7790>
2. Humans IWG on the E of CR to. Man-made Mineral Fibres and Radon. International Agency for Research on Cancer; 1988.
3. Commentary No. 27 – Implications of Recent Epidemiologic Studies for the Linear-Nonthreshold Model and Radiation Protection (2018) - NCRP | Bethesda, MD [Internet]. 2018 [cité 31 juill 2025]. Disponible sur: <https://ncrponline.org/shop/commentaries/commentary-no-27-implications-of-recent-epidemiologic-studies-for-the-linear-nonthreshold-model-and-radiation-protection-2018/>
4. Boz S, Berlin C, Kwiatkowski M, Bochud M, Bulliard JL, Zwahlen M, et al. A prospective cohort analysis of residential radon and UV exposures and malignant melanoma mortality in the Swiss population. *Environ Int.* nov 2022;169:107437.
5. Peckham EC, Scheurer ME, Danysh HE, Lubega J, Langlois PH, Lupo PJ. Residential Radon Exposure and Incidence of Childhood Lymphoma in Texas, 1995–2011. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. oct 2015 [cité 9 juin 2025];12(10):12110-26. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1660-4601/12/10/12110>
6. Kreuzer M, Dufey ,Florian, Marsh ,James W., Nowak ,Dennis, Schnelzer ,Maria, and Walsh L. Mortality from cancers of the extra-thoracic airways in relation to radon progeny in the Wismut cohort, 1946–2008. *International Journal of Radiation Biology* [Internet]. 1 nov 2014 [cité 9 juin 2025];90(11):1030-5. Disponible sur: <https://doi.org/10.3109/09553002.2014.909074>
7. Moon J, Yoo H. Residential radon exposure and leukemia: A meta-analysis and dose-response meta-analyses for ecological, case-control, and cohort studies. *Environ Res.* nov 2021;202:111714.
8. Chen B, Yuan TW, Wang AQ, Zhang H, Fang LJ, Wu QQ, et al. Exposure to Radon and Kidney Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Epidemiological Studies. *Biomed Environ Sci.* nov 2018;31(11):805-15.
9. Lu L, Zhang Y, Chen C, Field RW, Kahe K. Radon exposure and risk of cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis in occupational and general population studies. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. 1 juin 2022 [cité 9 juin 2025];29(30):45031-43. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s11356-022-20241->

10. Gómez-Anca S, Barros-Dios JM. Radon Exposure and Neurodegenerative Disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. janv 2020 [cité 9 juin 2025];17(20):7439. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/20/7439>
11. IRSN. Exposition de la population Française aux rayonnements ionisants – bilan 2024-2019. France: IRSN; 2021. Report No.: 2021-00108.
12. Radiation: Effects and Sources [Internet]. United Nations: Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. [cité 22 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.unscear.org/unscear/en/publications/radiation-effects-and-sources.html>
13. UNSCEAR 2006 Report Volume II [Internet]. United Nations: Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. [cité 26 mars 2024]. Disponible sur: https://www.unscear.org/unscear/en/publications/2006_2.html
14. Demoury C, Ielsch G, Hémon D, Laurent O, Laurier D, Clavel J, et al. A statistical evaluation of the influence of housing characteristics and geogenic radon potential on indoor radon concentrations in France. *Journal of Environmental Radioactivity*. août 2013;126:216-25.
15. UNSCEAR 2019 Report [Internet]. United Nations: Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. [cité 9 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.unscear.org/unscear/en/publications/2019.html>
16. World Health Organization. WHO handbook on indoor radon: a public health perspective [Internet]. France; 2009 [cité 9 juin 2025]. 122 p. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241547673>
17. Laurier D, Billarand Y, Klovov D, Leuraud K. The scientific basis for the use of the linear no-threshold (LNT) model at low doses and dose rates in radiological protection. *J Radiol Prot* [Internet]. juin 2023 [cité 15 juill 2025];43(2):024003. Disponible sur: <https://dx.doi.org/10.1088/1361-6498/acdfd7>
18. Lubin JH, Boice JD, Edling C, Hornung RW, Howe GR, Kunz E, et al. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst*. 7 juin 1995;87(11):817-27.
19. National Research Council. Health Effects of Exposure to Radon: BEIR VI [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 1999 [cité 9 juin 2025]. Disponible sur: <http://www.nap.edu/catalog/5499>
20. Kelly-Reif K, Bertke S, Rage E, Demers PA, Fenske N, Deffner V, et al. Radon and

Lung Cancer in the Pooled Uranium Miners Analysis (PUMA): Highly-exposed Early Miners and All Miners. *Occup Environ Med* [Internet]. juill 2023 [cité 23 juin 2025];80(7):385-91. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10369304/>

21. Darby S, Hill D, Deo H, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, et al. Residential radon and lung cancer-detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14 208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* [Internet]. 2006 [cité 9 juin 2025];32:1-84. Disponible sur: <https://www.jstor.org/stable/40967534>
22. Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Alavanja M, Catalan VS, Field RW, et al. A combined analysis of North American case-control studies of residential radon and lung cancer. *J Toxicol Environ Health A*. avr 2006;69(7):533-97.
23. Lubin JH, Wang ZY, Boice JD, Xu ZY, Blot WJ, De Wang L, et al. Risk of lung cancer and residential radon in China: pooled results of two studies. *Int J Cancer*. mars 2004;109(1):132-7.
24. Cheng ES, Egger S, Hughes S, Weber M, Steinberg J, Rahman B, et al. Systematic review and meta-analysis of residential radon and lung cancer in never-smokers. *Eur Respir Rev*. 3 févr 2021;30(159):200230.
25. Gaskin J, Coyle D, Whyte J, Krewski D. Global Estimate of Lung Cancer Mortality Attributable to Residential Radon. *Environ Health Perspect*. mai 2018;126(5):057009.
26. Ajrouche R, Roudier C, Cléro E, Ielsch G, Gay D, Guillevic J, et al. Quantitative health impact of indoor radon in France. *Radiat Environ Biophys* [Internet]. 1 août 2018 [cité 9 juin 2025];57(3):205-14. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00411-018-0741-x>
27. Chapitre 11 : Radiations ionisantes - Recherche Google [Internet]. [cité 15 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=Chapitre+11+%3A+Radiations+ionisantes>
28. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 mars 2021;n160.
29. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 mars 2021;n71.
30. Lu L, Zhang Y, Chen C, Field RW, Kahe K. Radon exposure and risk of cerebrovascular

disease: a systematic review and meta-analysis in occupational and general population studies. *Environ Sci Pollut Res Int.* juin 2022;29(30):45031-43.

31. Gómez-Anca S, Barros-Dios JM. Radon Exposure and Neurodegenerative Disease. *Int J Environ Res Public Health.* oct 2020;17(20):7439.
32. Ruano-Ravina A, Dacosta-Urbieta A, Barros-Dios JM, Kelsey KT. Radon exposure and tumors of the central nervous system. *Gaceta Sanitaria.* 1 nov 2018;32(6):567-75.
33. Moon J, Yoo H. Residential radon exposure and leukemia: A meta-analysis and dose-response meta-analyses for ecological, case-control, and cohort studies. *Environ Res.* nov 2021;202:111714.
34. Chen B, Yuan TW, Wang AQ, Zhang H, Fang LJ, Wu QQ, et al. Exposure to Radon and Kidney Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Epidemiological Studies. *Biomed Environ Sci.* nov 2018;31(11):805-15.
35. Peckham EC, Scheurer ME, Danysh HE, Lubega J, Langlois PH, Lupo PJ. Residential Radon Exposure and Incidence of Childhood Lymphoma in Texas, 1995-2011. *Int J Environ Res Public Health.* 25 sept 2015;12(10):12110-26.
36. Boz S, Berlin C, Kwiatkowski M, Bochud M, Bulliard JL, Zwahlen M, et al. A prospective cohort analysis of residential radon and UV exposures and malignant melanoma mortality in the Swiss population. *Environ Int.* nov 2022;169:107437.
37. Kreuzer M, Dufey F, Marsh JW, Nowak D, Schnelzer M, Walsh L. Mortality from cancers of the extra-thoracic airways in relation to radon progeny in the Wismut cohort, 1946-2008. *Int J Radiat Biol.* nov 2014;90(11):1030-5.
38. UNSCEAR 2017 Report [Internet]. United Nations: Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. [cité 3 janv 2024]. Disponible sur: [//www.unscear.org/unscear/en/publications/2017.html](http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2017.html)
39. Greenland S, Longnecker MP. Methods for Trend Estimation from Summarized Dose-Response Data, with Applications to Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology.* 1 juin 1992;135(11):1301-9.
40. Orsini N, Bellocco R, Greenland S. Generalized Least Squares for Trend Estimation of Summarized Dose-response Data. *The Stata Journal.* 1 févr 2006;6(1):40-57.
41. Callas PW, Pastides H, Hosmer DW. Empirical comparisons of proportional hazards, poisson, and logistic regression modeling of occupational cohort data. *American Journal of Industrial Medicine.* 1998;33(1):33-47.
42. King G, Zeng L. Estimating risk and rate levels, ratios and differences in case-control

- studies. *Statistics in Medicine*. 2002;21(10):1409-27.
43. Vandenbroucke JP. A SHORTCUT METHOD FOR CALCULATING THE 95 PER CENT CONFIDENCE INTERVAL OF THE STANDARDIZED MORTALITY RATIO. *American Journal of Epidemiology*. 1 févr 1982;115(2):303-4.
 44. Kendall GM, Little MP, Wakeford R, Bunch KJ, Miles JCH, Vincent TJ, et al. A record-based case-control study of natural background radiation and the incidence of childhood leukaemia and other cancers in Great Britain during 1980–2006. *Leukemia*. janv 2013;27(1):3-9.
 45. Nikkilä A, Arvela H, Mehtonen J, Raitanen J, Heinäniemi M, Lohi O, et al. Predicting residential radon concentrations in Finland: Model development, validation, and application to childhood leukemia. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2020;46(3):278-92.
 46. Raaschou-Nielsen O, Andersen CE, Andersen HP, Gravesen P, Lind M, Schüz J, et al. Domestic radon and childhood cancer in Denmark. *Epidemiology*. juill 2008;19(4):536-43.
 47. Silver SR, Bertke SJ, Hein MJ, Daniels RD, Fleming DA, Anderson JL, et al. Mortality and ionising radiation exposures among workers employed at the Fernald Feed Materials Production Center (1951–1985). *Occup Environ Med*. 1 juill 2013;70(7):453-63.
 48. Richardson DB, Abalo K, Bernier MO, Rage E, Leuraud K, Laurier D, et al. Meta-analysis of Published Excess Relative Risk Estimates. *Radiat Environ Biophys*. nov 2020;59(4):631-41.
 49. Mould RF. *Introductory Medical Statistics*, 3rd edition. 3^e éd. Boca Raton: CRC Press; 1998. 216 p.
 50. Rage E, Caër-Lorho S, Laurier D. Low radon exposure and mortality among Jouac uranium miners An update of the French cohort (1946–2007). *Journal of Radiological Protection*. mars 2018;38(1):92-108.
 51. Zablotska LB, Lane RSD, Frost SE, Thompson PA. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma mortality (1950–1999) and incidence (1969–1999) in the Eldorado uranium workers cohort. *Environ Res*. avr 2014;130:43-50.
 52. Zablotska LB, Fenske N, Schnelzer M, Zhivin S, Laurier D, Kreuzer M. Analysis of mortality in a pooled cohort of Canadian and German uranium processing workers with no mining experience. *Int Arch Occup Environ Health*. 1 janv 2018;91(1):91-103.
 53. Zablotska LB, Lane RSD, Frost SE. Mortality (1950–1999) and cancer incidence (1969–1999) of workers in the Port Hope cohort study exposed to a unique

combination of radium, uranium and γ -ray doses. *BMJ Open*. 1 janv 2013;3(2):e002159.

54. Kreuzer M, Grosche B, Schnelzer M, Tschense A, Dufey F, Walsh L. Radon and risk of death from cancer and cardiovascular diseases in the German uranium miners cohort study: follow-up 1946–2003. *Radiat Environ Biophys*. 1 mai 2010;49(2):177-85.
55. Kreuzer M, Sogl M, Brüske I, Möhner M, Nowak D, Schnelzer M, et al. Silica dust, radon and death from non-malignant respiratory diseases in German uranium miners. *Occup Environ Med*. 1 déc 2013;70(12):869-75.
56. Lane RSD, Frost SE, Howe GR, Zablotska LB. Mortality (1950–1999) and Cancer Incidence (1969–1999) in the Cohort of Eldorado Uranium Workers. *rare*. oct 2010;174(6a):773-85.
57. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Research Synthesis Methods* [Internet]. 2010 [cité 5 août 2025];1(2):97-111. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jrsm.12>
58. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 6 sept 2003;327(7414):557-60.
59. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*. 1 sept 1986;7(3):177-88.
60. Begg CB, Berlin JA. Publication Bias: A Problem in Interpreting Medical Data. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* [Internet]. 1 mai 1988 [cité 5 août 2025];151(3):419-45. Disponible sur: <https://dx.doi.org/10.2307/2982993>
61. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 13 sept 1997;315(7109):629-34.
62. Song F, Khan KS, Dinnes J, Sutton AJ. Asymmetric funnel plots and publication bias in meta-analyses of diagnostic accuracy. *International Journal of Epidemiology*. 1 févr 2002;31(1):88-95.
63. Viechtbauer W, Cheung MWL. Outlier and influence diagnostics for meta-analysis. *Res Synth Methods*. avr 2010;1(2):112-25.
64. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses | Cochrane [Internet]. [cité 17 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-10#section-10-3>
65. Schwarzer G. meta: An R Package for Meta-Analysis.

66. Viechtbauer W. Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *Journal of Statistical Software* [Internet]. 5 août 2010 [cité 19 août 2025];36:1-48. Disponible sur: <https://doi.org/10.18637/jss.v036.i03>
67. Kelly-Reif K, Bertke S, Daniels RD, Richardson DB, Schubauer-Berigan MK. Nonmalignant respiratory disease mortality in male Colorado Plateau uranium miners, 1960-2016. *Am J Ind Med.* oct 2022;65(10):773-82.
68. Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Pinkerton LE. Radon exposure and mortality among white and American Indian uranium miners: an update of the Colorado Plateau cohort. *Am J Epidemiol.* 15 mars 2009;169(6):718-30.
69. Roscoe RJ. An update of mortality from all causes among white uranium miners from the Colorado plateau study group. *American Journal of Industrial Medicine.* 1997;31(2):211-22.
70. Řeřicha V, Kulich M, Řeřicha R, Shore DL, Sandler DP. Incidence of Leukemia, Lymphoma, and Multiple Myeloma in Czech Uranium Miners: A Case-Cohort Study. *Environmental Health Perspectives.* juin 2006;114(6):818-22.
71. Kelly-Reif K, Sandler DP, Shore D, Schubauer-Berigan M, Troester M, Nylander-French L, et al. Lung and extrathoracic cancer incidence among underground uranium miners exposed to radon progeny in the Příbram region of the Czech Republic: a case-cohort study. *Occup Environ Med.* févr 2022;79(2):102-8.
72. Kulich M, Reřicha V, Reřicha R, Shore DL, Sandler DP. Incidence of non-lung solid cancers in Czech uranium miners: a case-cohort study. *Environ Res.* avr 2011;111(3):400-5.
73. Kelly-Reif K, Sandler DP, Shore D, Schubauer-Berigan M, Troester MA, Nylander-French L, et al. Mortality and cancer incidence among underground uranium miners in the Czech Republic 1977-1992. *Occup Environ Med.* août 2019;76(8):511-8.
74. Kelly-Reif K, Sandler DP, Shore D, Schubauer-Berigan MK, Troester MA, Nylander-French L, et al. Radon and cancer mortality among underground uranium miners in the Příbram region of the Czech Republic. *Am J Ind Med.* oct 2020;63(10):859-67.
75. Tomásek L, Darby SC, Swerdlow AJ, Placek V, Kunz E. Radon exposure and cancers other than lung cancer among uranium miners in West Bohemia. *Lancet.* 10 avr 1993;341(8850):919-23.
76. Navaranjan G, Berriault C, Do M, Villeneuve PJ, Demers PA. Cancer incidence and mortality from exposure to radon progeny among Ontario uranium miners. *Occup Environ Med.* déc 2016;73(12):838-45.
77. Zeng X, Berriault C, Arrandale VH, DeBono NL, Harris MA, Demers PA. Radon

exposure and risk of neurodegenerative diseases among male miners in Ontario, Canada: A cohort study. *Am J Ind Med.* févr 2023;66(2):132-41.

78. Kreuzer M, Kreisheimer M, Kandel M, Schnelzer M, Tschense A, Grosche B. Mortality from cardiovascular diseases in the German uranium miners cohort study, 1946–1998. *Radiat Environ Biophys.* 1 sept 2006;45(3):159-66.
79. Walsh L, Dufey F, Tschense A, Schnelzer M, Grosche B, Kreuzer M. RADON AND THE RISK OF CANCER MORTALITY—INTERNAL POISSON MODELS FOR THE GERMAN URANIUM MINERS COHORT. *Health Physics.* sept 2010;99(3):292.
80. Kreuzer M, Deffner V, Schnelzer M, Fenske N. Mortality in Underground Miners in a Former Uranium Ore Mine—Results of a Cohort Study Among Former Employees of Wismut AG in Saxony and Thuringia. *Dtsch Arztebl Int.* 29 janv 2021;118(4):41-8.
81. Kreuzer M, Dufey F, Laurier D, Nowak D, Marsh JW, Schnelzer M, et al. Mortality from internal and external radiation exposure in a cohort of male German uranium millers, 1946–2008. *International Archives of Occupational and Environmental Health.* mai 2015;88(4):431-41.
82. Möhner M, Lindtner M, Otten H, Gille HG. Leukemia and exposure to ionizing radiation among German uranium miners. *American Journal of Industrial Medicine.* 2006;49(4):238-48.
83. Möhner M, Lindtner M, Otten H. IONIZING RADIATION AND RISK OF LARYNGEAL CANCER AMONG GERMAN URANIUM MINERS. *Health Physics.* déc 2008;95(6):725.
84. Nusinovici S, Vacquier B, Leuraud K, Metz-Flamant C, Caër-Lorho S, Acker A, et al. Mortality from circulatory system diseases and low-level radon exposure in the French cohort study of uranium miners, 1946-1999. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health.* sept 2010;36(5):373-83.
85. Drubay D, Caër-Lorho S, Laroche P, Laurier D, Rage E. Mortality from Circulatory System Diseases among French Uranium Miners A Nested Case-Control Study. *Radiation Research.* mai 2015;183(5):550-62.
86. Drubay D, Ancelet S, Acker A, Kreuzer M, Laurier D, Rage E. Kidney cancer mortality and ionizing radiation among French and German uranium miners. *Radiat Environ Biophys.* 1 août 2014;53(3):505-13.
87. Golden AP, Milder CM, Ellis ED, Anderson JL, Boice Jr. JD, Bertke SJ, et al. Cohort profile: four early uranium processing facilities in the US and Canada. *International Journal of Radiation Biology.* 3 juin 2021;97(6):833-47.
88. Richardson DB, Rage E, Demers PA, Do MT, DeBono N, Fenske N, et al. Mortality among uranium miners in North America and Europe: the Pooled Uranium Miners

- Analysis (PUMA). *International Journal of Epidemiology*. 1 avr 2021;50(2):633-43.
89. Jr JDB, Cohen SS, Mumma MT, Chadda B, Blot WJ. A cohort study of uranium millers and miners of Grants, New Mexico, 1979–2005. *J Radiol Prot*. août 2008;28(3):303.
 90. Veiga LHS, Amaral ECS, Colin D, Koifman S. A retrospective mortality study of workers exposed to radon in a Brazilian underground coal mine. *Radiat Environ Biophys*. 1 juill 2006;45(2):125-34.
 91. Darby SC, Radford EP, Whitley E. Radon exposure and cancers other than lung cancer in Swedish iron miners. *Environ Health Perspect*. mars 1995;103 Suppl 2:45-7.
 92. Darby SC, Whitley E, Howe GR, Hutchings SJ, Kusiak RA, Lubin JH, et al. Radon and cancers other than lung cancer in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies. *J Natl Cancer Inst*. 1 mars 1995;87(5):378-84.
 93. Cocco PL, Carta P, Belli S, Picchiri GF, Flore MV. Mortality of Sardinian lead and zinc miners: 1960-88. *Occupational and Environmental Medicine*. 1 oct 1994;51(10):674-82.
 94. Xiang-Zhen X, Lubin JH, Jun-Yao L, Li-Fen Y, Sheng LQ, Lan Y, et al. A Cohort Study in Southern China of Tin Miners Exposed to Radon and Radon Decay Products. *Health Physics*. févr 1993;64(2):120.
 95. Chen SY, Hayes RB, Liang SR, Li QG, Stewart PA, Blair A. Mortality experience of haematite mine workers in China. *Br J Ind Med*. mars 1990;47(3):175-81.
 96. Golden AP, Ellis ED, Cohen SS, Mumma MT, Leggett RW, Wallace PW, et al. Updated mortality analysis of the Mallinckrodt uranium processing workers, 1942–2012. *International Journal of Radiation Biology*. 3 avr 2022;98(4):701-21.
 97. Tomásek L, Swerdlow AJ, Darby SC, Placek V, Kunz E. Mortality in uranium miners in west Bohemia: a long-term cohort study. *Occup Environ Med*. mai 1994;51(5):308-15.
 98. Ahlman K, Koskela RS, Kuikka P, Koponen M, Annanmäki M. Mortality among sulfide ore miners. *Am J Ind Med*. 1991;19(5):603-17.
 99. Hodgson JT, Jones RD. Mortality of a cohort of tin miners 1941-86. *Occupational and Environmental Medicine*. 1 oct 1990;47(10):665-76.
 100. Villeneuve PJ, Morrison HI, Volesky K, Lane RSD. Circulatory system disease mortality and occupational exposure to radon progeny in the cohort of Newfoundland Fluorspar Miners between 1950 and 2016. *Int Arch Occup Environ Health*. 1 avr 2023;96(3):411-8.

101. Langlois PH, Lee M, Lupo PJ, Rahbar MH, Cortez RK. RESIDENTIAL RADON AND BIRTH DEFECTS: A POPULATION-BASED ASSESSMENT. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* janv 2016;106(1):5-15.
102. Steinbuch M, Weinberg CR, Buckley JD, Robison LL, Sandler DP. Indoor residential radon exposure and risk of childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Cancer.* nov 1999;81(5):900-6.
103. Lubin JH, Linet MS, Boice JD, Buckley J, Conrath SM, Hatch EE, et al. Case-control study of childhood acute lymphoblastic leukemia and residential radon exposure. *J Natl Cancer Inst.* 18 févr 1998;90(4):294-300.
104. Collman GW, Loomis DP, Sandler DP. Childhood cancer mortality and radon concentration in drinking water in North Carolina. *Br J Cancer.* avr 1991;63(4):626-9.
105. Hauri D, Spycher B, Huss A, Zimmermann F, Grotzer M, von der Weid N, et al. Domestic Radon Exposure and Risk of Childhood Cancer: A Prospective Census-Based Cohort Study. *Environ Health Perspect.* 1 oct 2013;121(10):1239-44.
106. Kohli S, Noorlind B, Lofman O. Childhood leukaemia in areas with different radon levels: a spatial and temporal analysis using GIS. *J Epidemiol Community Health.* nov 2000;54(11):822-6.
107. Kaletsch U, Kaatsch P, Meinert R, Schüz J, Czarwinski R, Michaelis J. Childhood cancer and residential radon exposure – results of a population-based case-control study in Lower Saxony (Germany). *Radiat Environ Biophys.* 1 sept 1999;38(3):211-5.
108. Thorne R, Foreman NK, Mott MG. Radon in Devon and Cornwall and paediatric malignancies. *European Journal of Cancer.* 1 févr 1996;32(2):282-5.
109. Foreman NK, Thorne R, Berry PJ, Oakhill A, Mott MG. Childhood malignancies in the south-west region of England, 1976-1985. *Med Pediatr Oncol.* 1994;23(1):14-9.
110. Chen J, Xie L. DOMESTIC RADON EXPOSURE AND CHILDHOOD LEUKAEMIA AND LYMPHOMA: A POPULATION-BASED STUDY IN CANADA. *Radiation Protection Dosimetry.* 1 oct 2019;184(3-4):486-92.
111. Del Risco Kollerud R, Blaasaas KG, Claussen B. Risk of leukaemia or cancer in the central nervous system among children living in an area with high indoor radon concentrations: results from a cohort study in Norway. *Br J Cancer.* 23 sept 2014;111(7):1413-20.
112. Yoshinaga S, Tokonami S, Akiba S, Nitta H, Kabuto M. Case-control study of residential radon and childhood leukemia in Japan: results from preliminary analyses. *International Congress Series.* 1 févr 2005;1276:233-5.

113. Berlivet J, Hémon D, Cléro É, Ielsch G, Laurier D, Faure L, et al. Residential exposure to natural background radiation at birth and risk of childhood acute leukemia in France, 1990–2009. *Journal of Environmental Radioactivity*. 1 juill 2021;233:106613.
114. Demoury C, Marquant F, Ielsch G, Goujon S, Debayle C, Faure L, et al. Residential Exposure to Natural Background Radiation and Risk of Childhood Acute Leukemia in France, 1990–2009. *Environmental Health Perspectives*. avr 2017;125(4):714–20.
115. Berlivet J, Hémon D, Cléro É, Ielsch G, Laurier D, Guissou S, et al. Ecological association between residential natural background radiation exposure and the incidence rate of childhood central nervous system tumors in France, 2000–2012. *J Environ Radioact*. janv 2020;211:106071.
116. Mukharesh L, Greco KF, Banzon T, Koutrakis P, Li L, Hauptman M, et al. Environmental radon and childhood asthma. *Pediatr Pulmonol*. déc 2022;57(12):3165–8.
117. Sheehan A, Freni Sterrantino A, Fecht D, Elliott P, Hodgson S. Childhood type 1 diabetes: an environment-wide association study across England. *Diabetologia*. 2020;63(5):964–76.
118. The United Kingdom Childhood Cancer Study of exposure to domestic sources of ionising radiation: 1: radon gas. *Br J Cancer*. 5 juin 2002;86(11):1721–6.
119. McLaughlin JR, King WD, Anderson TW, Clarke EA, Ashmore JP. Paternal radiation exposure and leukaemia in offspring: the Ontario case-control study. *BMJ*. 16 oct 1993;307(6910):959–66.
120. Muirhead CR, Butland BK, Green BMR, Draper GJ. Childhood leukaemia and natural radiation. *The Lancet*. 23 févr 1991;337(8739):503–4.
121. Kim SH, Park JM, Kim H. The prevalence of stroke according to indoor radon concentration in South Koreans: Nationwide cross section study. *Medicine (Baltimore)*. janv 2020;99(4):e18859.
122. Teras LR, Diver WR, Turner MC, Krewski D, Sahar L, Ward E, et al. Residential radon exposure and risk of incident hematologic malignancies in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Environ Res*. juill 2016;148:46–54.
123. Ruano-Ravina A, Cameselle-Lago C, Torres-Durán M, Pando-Sandoval A, Dacal-Quintas R, Valdés-Cuadrado L, et al. Indoor Radon Exposure and COPD, Synergic Association? A Multicentric, Hospital-Based Case-Control Study in a Radon-Prone Area. *Arch Bronconeumol*. oct 2021;57(10):630–6.
124. Barbosa-Lorenzo R, Ruano-Ravina A, Ramis R, Aragonés N, Kelsey KT,

- Carballeira-Roca C, et al. Residential radon and COPD. An ecological study in Galicia, Spain. *Int J Radiat Biol.* févr 2017;93(2):222-30.
125. Ruano-Ravina A, Aragonés N, Kelsey KT, Pérez-Ríos M, Piñeiro-Lamas M, López-Abente G, et al. Residential radon exposure and brain cancer: an ecological study in a radon prone area (Galicia, Spain). *Sci Rep.* 15 juin 2017;7(1):3595.
126. López-Abente G, Núñez O, Fernández-Navarro P, Barros-Dios JM, Martín-Méndez I, Bel-Lan A, et al. Residential radon and cancer mortality in Galicia, Spain. *Science of The Total Environment.* 1 janv 2018;610-611:1125-32.
127. Ruano-Ravina A, Aragonés N, Pérez-Ríos M, López-Abente G, Barros-Dios JM. Residential radon exposure and esophageal cancer. An ecological study from an area with high indoor radon concentration (Galicia, Spain). *Int J Radiat Biol.* avr 2014;90(4):299-305.
128. Monastero RN, Meliker JR. Incidence of brain and spinal cord cancer and county-level radon levels in New Jersey, Wisconsin, Minnesota, Pennsylvania, and Iowa, USA. *Environ Geochem Health.* févr 2020;42(2):389-95.
129. Bräuner EV, Andersen ZJ, Andersen CE, Pedersen C, Gravesen P, Ulbak K, et al. Residential radon and brain tumour incidence in a Danish cohort. *PLoS One.* 2013;8(9):e74435.
130. Bräuner EV, Loft S, Sørensen M, Jensen A, Andersen CE, Ulbak K, et al. Residential Radon Exposure and Skin Cancer Incidence in a Prospective Danish Cohort. *PLOS ONE.* 14 août 2015;10(8):e0135642.
131. Schwartz GG, Klug MG. Incidence rates of chronic lymphocytic leukemia in US states are associated with residential radon levels. *Future Oncol.* janv 2016;12(2):165-74.
132. Oancea SC, Rundquist BC, Simon I, Swartz S, Zheng Y, Zhou X, et al. County level incidence rates of chronic lymphocytic leukemia are associated with residential radon levels. *Future Oncol.* sept 2017;13(21):1873-81.
133. Wheeler BW, Allen J, Depledge MH, Curnow A. Radon and skin cancer in southwest England: an ecologic study. *Epidemiology.* janv 2012;23(1):44-52.
134. Papatheodorou S, Yao W, Vieira CLZ, Li L, Wylie BJ, Schwartz J, et al. Residential radon exposure and hypertensive disorders of pregnancy in Massachusetts, USA: A cohort study. *Environ Int.* janv 2021;146:106285.
135. VoPham T, DuPré N, Tamimi RM, James P, Bertrand KA, Vieira V, et al. Environmental radon exposure and breast cancer risk in the Nurses' Health Study II. *Environ Health.* 7 sept 2017;16:97.

136. Turner MC, Krewski D, Chen Y, Pope CA III, Gapstur SM, Thun MJ. Radon and Nonrespiratory Mortality in the American Cancer Society Cohort. *American Journal of Epidemiology*. 1 nov 2012;176(9):808-14.
137. Turner MC, Krewski D, Chen Y, Pope CA, Gapstur SM, Thun MJ. Radon and COPD mortality in the American Cancer Society Cohort. *Eur Respir J*. mai 2012;39(5):1113-9.
138. Barbosa-Lorenzo R, Barros-Dios JM, Raíces Aldrey M, Cerdeira Caramés S, Ruano-Ravina A. Residential radon and cancers other than lung cancer: a cohort study in Galicia, a Spanish radon-prone area. *Eur J Epidemiol*. 1 avr 2016;31(4):437-41.
139. Pando-Sandoval A, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Dacal-Quintas R, Valdés-Cuadrado L, Hernández-Hernández JR, et al. Residential radon and characteristics of chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep*. 26 janv 2022;12:1381.
140. Nilles JD, Lim D, Boyer MP, Wilson BD, Betar RA, Showalter HA, et al. The occurrence of bone and joint cancers and their association with rural living and radon exposure in Iowa. *Environ Geochem Health*. 5 avr 2022;
141. Mauriz-Barreiro V, Barreiro-de Acosta M, Bastón-Rey I, Ferreiro-Iglesias R, Calviño-Suárez C, Barros-Dios JM, et al. Radon exposure and inflammatory bowel disease in a radon prone area. *Rev Esp Enferm Dig*. juill 2022;114(7):405-9.
142. Abaszadeh Fathabadi Z, Ehrampoush MH, Mirzaei M, Mokhtari M, Nadi Sakhvidi M, Rahimdel A, et al. The relationship of indoor radon gas concentration with multiple sclerosis: a case-control study. *Environ Sci Pollut Res*. 1 mai 2020;27(14):16350-61.
143. Messier KP, Serre ML. Lung and stomach cancer associations with groundwater radon in North Carolina, USA. *Int J Epidemiol*. 1 avr 2017;46(2):676-85.
144. Schwartz GG, Klug MG. Motor neuron disease mortality rates in U.S. states are associated with well water use. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 16 nov 2016;17(7-8):528-34.
145. Groves-Kirkby CJ, Denman AR, Campbell J, Crockett RGM, Phillips PS, Rogers S. Is environmental radon gas associated with the incidence of neurodegenerative conditions? A retrospective study of multiple sclerosis in radon affected areas in England and Wales. *J Environ Radioact*. avr 2016;154:1-14.
146. Goyal N, Camacho F, Mangano J, Goldenberg D. Evaluating for a geospatial relationship between radon levels and thyroid cancer in Pennsylvania. *Laryngoscope*. janv 2015;125(1):E45-49.

147. Wheeler BW, Kothencz G, Pollard AS. Geography of non-melanoma skin cancer and ecological associations with environmental risk factors in England. *Br J Cancer*. juill 2013;109(1):235-41.
148. Auvinen A, Kurttio P, Pekkanen J, Pukkala E, Ilus T, Salonen L. Uranium and other natural radionuclides in drinking water and risk of leukemia: a case-cohort study in Finland. *Cancer Causes Control*. 1 nov 2002;13(9):825-9.
149. Auvinen A, Salonen L, Pekkanen J, Pukkala E, Ilus T, Kurttio P. Radon and other natural radionuclides in drinking water and risk of stomach cancer: A case-cohort study in Finland. *International Journal of Cancer*. 2005;114(1):109-13.
150. Kurttio P, Salonen L, Ilus T, Pekkanen J, Pukkala E, Auvinen A. Well water radioactivity and risk of cancers of the urinary organs. *Environmental Research*. 1 nov 2006;102(3):333-8.
151. Forastiere F, Sperati A, Cherubini G, Miceli M, Biggeri A, Axelson O. Adult myeloid leukaemia, geology, and domestic exposure to radon and gamma radiation: a case control study in central Italy. *Occup Environ Med*. févr 1998;55(2):106-10.
152. Puskin JS. SMOKING AS A CONFOUNDER IN ECOLOGIC CORRELATIONS OF CANCER MORTALITY RATES WITH AVERAGE COUNTY RADON LEVELS. *Health Physics*. avr 2003;84(4):526.
153. Boice JD, Cohen SS, Mumma MT, Chadda B, Blot WJ. Mortality among residents of Uravan, Colorado who lived near a uranium mill, 1936-84. *J Radiol Prot*. sept 2007;27(3):299-319.
154. Jr JDB, Mumma M, Schweitzer S, Blot WJ. Cancer mortality in a Texas county with prior uranium mining and milling activities, 1950-2001. *J Radiol Prot*. sept 2003;23(3):247.
155. Smith BJ, Zhang L, Field RW. Iowa radon leukaemia study: a hierarchical population risk model for spatially correlated exposure measured with error. *Statistics in Medicine*. 2007;26(25):4619-42.
156. Ye W, Sobue T, Lee VS, Tanooka H, Mifune M, Suyama A, et al. Mortality and Cancer Incidence in Misasa, Japan, a Spa Area with Elevated Radon Levels. *Jpn J Cancer Res*. août 1998;89(8):789-96.
157. Mifune M, Sobue T, Arimoto H, Komoto Y, Kondo S, Tanooka H. Cancer Mortality Survey in a Spa Area (Misasa, Japan) with a High Radon Background. *Jpn J Cancer Res*. janv 1992;83(1):1-5.
158. Suzuki Y, Honjo S, Kawamura H, Koishi F, Suzuki T, Hirohata T. Cancer Mortality in Low Radon Spa Area. *Jpn J Cancer Res*. nov 1994;85(11):1063-6.

159. Lehrer S, Rheinstein PH, Rosenzweig KE. Association of Radon Background and Total Background Ionizing Radiation with Alzheimer's Disease Deaths in U.S. States. *Journal of Alzheimer's Disease*. 1 janv 2017;59(2):737-41.
160. Reddy NK, Bhutani MS. Racial Disparities in Pancreatic Cancer and Radon Exposure: A Correlation Study. *Pancreas*. mai 2009;38(4):391.
161. Etherington D j., Pheby D f. h., Bray F i. An ecological study of cancer incidence and radon levels in South West England. *European Journal of Cancer*. 1 juin 1996;32(7):1189-97.
162. Neilson S, Robinson I, Rose FC. Ecological correlates of motor neuron disease mortality: a hypothesis concerning an epidemiological association with radon gas and gamma exposure. *J Neurol*. 1 avr 1996;243(4):329-36.
163. Tomášek L, Müller T, Kunz E, Heribanová A, Matzner J, Plaček V, et al. Czech residential radon study. *International Congress Series*. 1 févr 2002;1225:239-45.
164. VIEL JF. Radon Exposure and Leukaemia in Adulthood. *International Journal of Epidemiology*. 1 août 1993;22(4):627-31.
165. Cohen BL. Relationship Between Exposure to Radon and Various Types of Cancer. *Health Physics*. nov 1993;65(5):529.
166. Miller AS, Harwick RD, Alfaro-Miranda M, Sundararajan M. Search for correlation of radon levels and incidence of salivary gland tumors. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1 janv 1993;75(1):58-63.
167. Miller D, Morrison H, Semenciw R, Mao Y. Leukemia and residential exposure to radon. *Can J Public Health*. 1993;84(3):205-6.
168. Neuberger JS, Field RW. Radon and Breast Cancer. *Risk Analysis*. 1996;16(6):729-30.
169. Eatough JP, Henshaw DL. Radon and prostate cancer. *Lancet*. 26 mai 1990;335(8700):1292.
170. Bølviken B, Celius EG, Nilsen R, Strand T. Radon: A Possible Risk Factor in Multiple Sclerosis. *Neuroepidemiology*. 13 janv 2003;22(1):87-94.
171. Schwartz GG, Klug MG. Thyroid Cancer Incidence Rates in North Dakota are Associated with Land and Water Use. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. janv 2019;16(20):3805.
172. Law GR, Kane EV, Roman E, Smith A, Cartwright R. Residential radon exposure and adult acute leukaemia. *Lancet*. 27 mai 2000;355(9218):1888.

173. Kjellberg S, Wiseman JS. The relationship of radon to gastrointestinal malignancies. *Am Surg.* sept 1995;61(9):822-5.
174. Forastiere F, Quiercia A, Cavariani F, Miceli M, Perucci CA, Axelson O. Cancer risk and radon exposure. *Lancet.* 2 mai 1992;339(8801):1115.
175. Boice JD, Mumma MT, Blot WJ. Cancer and Noncancer Mortality in Populations Living Near Uranium and Vanadium Mining and Milling Operations in Montrose County, Colorado, 1950–2000. *rare.* juin 2007;167(6):711-26.
176. Ha M, Hwang S sik, Kang S, Park NW, Chang BU, Kim Y. Geographical Correlations between Indoor Radon Concentration and Risks of Lung Cancer, Non-Hodgkin's Lymphoma, and Leukemia during 1999–2008 in Korea. *Int J Environ Res Public Health.* avr 2017;14(4):344.
177. Boice JD, Mumma MT, Blot WJ. Cancer Incidence and Mortality in Populations Living Near Uranium Milling and Mining Operations in Grants, New Mexico, 1950–2004. *rare.* sept 2010;174(5):624-36.
178. Henshaw DL, Eatough JP, Richardson RB. Radon as a causative factor in induction of myeloid leukaemia and other cancers. *The Lancet.* 28 avr 1990;335(8696):1008-12.
179. Lucie NP. Radon and Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Leukemia & Lymphoma.* 1 janv 1990;3(3):213-6.
180. Zlobina A, Farkhutdinov I, Carvalho FP, Wang N, Korotchenko T, Baranovskaya N, et al. Impact of Environmental Radiation on the Incidence of Cancer and Birth Defects in Regions with High Natural Radioactivity. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* janv 2022;19(14):8643.
181. Eatough JP, Henshaw DL. Radon and monocytic leukaemia in England. *J Epidemiol Community Health.* déc 1993;47(6):506-7.
182. Walsh L, Dufey F, Tschense A, Schnelzer M, Grosche B, Kreuzer M. RADON AND THE RISK OF CANCER MORTALITY—INTERNAL POISSON MODELS FOR THE GERMAN URANIUM MINERS COHORT. *Health Physics [Internet].* sept 2010 [cité 9 juin 2025];99(3):292. Disponible sur: https://journals.lww.com/health-physics/fulltext/2010/09000/radon_and_the_risk_of_cancer_mortality_internal.3.aspx
183. Raaschou-Nielsen O, Andersen CE, Andersen HP, Gravesen P, Lind M, Schüz J, et al. Domestic radon and childhood cancer in Denmark. *Epidemiology.* juill 2008;19(4):536-43.
184. Kendall GM, Little MP, Wakeford R, Bunch KJ, Miles JCH, Vincent TJ, et al. A

record-based case–control study of natural background radiation and the incidence of childhood leukaemia and other cancers in Great Britain during 1980–2006. *Leukemia* [Internet]. janv 2013 [cité 9 juin 2025];27(1):3-9. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/leu2012151>

185. Darby S, Hill D, Deo H, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, et al. Residential radon and lung cancer—detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14 208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2006;32(1):1-84.
186. Kang JK, Seo S, Jin YW. Health Effects of Radon Exposure. *Yonsei Med J*. juill 2019;60(7):597-603.
187. Al-Zoughool M, Krewski D. Health effects of radon: a review of the literature. *Int J Radiat Biol*. janv 2009;85(1):57-69.
188. Allodji RS, Leuraud K, Thiébaud ACM, Henry S, Laurier D, Bénichou J. Impact of measurement error in radon exposure on the estimated excess relative risk of lung cancer death in a simulated study based on the French Uranium Miners' Cohort. *Radiat Environ Biophys*. mai 2012;51(2):151-63.
189. Richardson DB, Rage E, Demers PA, Do MT, Fenske N, Deffner V, et al. Lung Cancer and Radon: Pooled Analysis of Uranium Miners Hired in 1960 or Later. *Environ Health Perspect*. mai 2022;130(5):57010.
190. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 4 avr 2024;
191. Chowdhury R, Shah D, Payal AR. Healthy Worker Effect Phenomenon: Revisited with Emphasis on Statistical Methods – A Review. *Indian J Occup Environ Med*. 2017;21(1):2-8.
192. UNSCEAR 2019 Report [Internet]. United Nations: Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. [cité 10 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.unscear.org/unscear/en/publications/2019.html>
193. Zins M, Goldberg M, CONSTANCES team. The French CONSTANCES population-based cohort: design, inclusion and follow-up. *Eur J Epidemiol*. déc 2015;30(12):1317-28.
194. Henyoh AMS, Laurent O, Mandin C, Clero E. Radon exposure and potential health effects other than lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health* [Internet]. 25 sept 2024 [cité 9 juin 2025];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/public->

195. Goldberg M, Carton M, Descatha A, Leclerc A, Roquelaure Y, Santin G, et al. CONSTANCES: a general prospective population-based cohort for occupational and environmental epidemiology: cohort profile. *Occup Environ Med.* janv 2017;74(1):66-71.
196. Ruiz F, Goldberg M, Lemonnier S, Ozguler A, Boos E, Brigand A, et al. High quality standards for a large-scale prospective population-based observational cohort: Constances. *BMC Public Health.* 25 août 2016;16(1):877.
197. Henny J, Nadif R, Got SL, Lemonnier S, Ozguler A, Ruiz F, et al. The CONSTANCES Cohort Biobank: An Open Tool for Research in Epidemiology and Prevention of Diseases. *Front Public Health.* 2020;8:605133.
198. Camille Pouchol. Analyse spatiale et cartographie du radon sur le territoire métropolitain par l'utilisation de méthodes géostatistiques. France: IRSN-DGE; 2012. Report No.: 018.
199. Pinel J, Fearn T, Darby SC, Miles JCH. Seasonal correction factors for indoor radon measurements in the United Kingdom. *Radiation Protection Dosimetry* [Internet]. 1 avr 1995 [cité 27 juin 2025];58. Disponible sur: <https://www.osti.gov/etdweb/biblio/30835>
200. Ielsch G, Cushing ME, Combes P, Cuney M. Mapping of the geogenic radon potential in France to improve radon risk management: methodology and first application to region Bourgogne. *J Environ Radioact.* oct 2010;101(10):813-20.
201. Ajrouche R, Clero E, Géraldine I, Didier G, Guillevic J, Laurier D. Quantitative health impact of indoor radon in France. *Radiation and Environmental Biophysics.* août 2018;57(3):205-14.
202. UNSCEAR 2008 Report Volume I [Internet]. United Nations: Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. [cité 8 avr 2025]. Disponible sur: https://www.unscear.org/unscear/en/publications/2008_1.html
203. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med* [Internet]. mai 1965 [cité 7 août 2025];58(5):295-300. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1898525/>
204. Tennant PWG, Murray EJ, Arnold KF, Berrie L, Fox MP, Gadd SC, et al. Use of directed acyclic graphs (DAGs) to identify confounders in applied health research: review and recommendations. *International Journal of Epidemiology.* 1 avr 2021;50(2):620-32.
205. Furi P, Farkas Á, Hofmann W, Madas BG. The role of individual characteristics of

human subjects on the radiation burden of the bronchial airways from radon progeny [Internet]. arXiv; 2025 [cité 17 avr 2025]. Disponible sur: <http://arxiv.org/abs/2502.19144>

206. Honorio da Silva E, Davesne E, Bonchuk Y, Ratia G, Madas B, Berkovskyy V, et al. Changes induced in the human respiratory tract by chronic cigarette smoking can reduce the dose to the lungs from exposure to radon progeny. *J Radiol Prot.* 19 mai 2023;43(2).
207. Kendall GM, Smith TJ. Doses to organs and tissues from radon and its decay products. *J Radiol Prot.* déc 2002;22(4):389-406.
208. Hamer RM, Simpson PM. Last observation carried forward versus mixed models in the analysis of psychiatric clinical trials. *Am J Psychiatry.* juin 2009;166(6):639-41.
209. Leuraud K, Laurier D, Gillies M, Haylock R, Kelly-Reif K, Bertke S, et al. Leukaemia, lymphoma, and multiple myeloma mortality after low-level exposure to ionising radiation in nuclear workers (INWORKS): updated findings from an international cohort study. *The Lancet Haematology.* 1 oct 2024;11(10):e761-9.
210. Richardson DB, Leuraud K, Laurier D, Gillies M, Haylock R, Kelly-Reif K, et al. Cancer mortality after low dose exposure to ionising radiation in workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS): cohort study. *BMJ.* 16 août 2023;382:e074520.
211. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control.* déc 1974;19(6):716-23.
212. Schwarz G. Estimating the Dimension of a Model. *The Annals of Statistics.* mars 1978;6(2):461-4.
213. Richardson DB, Wing S. Methods for investigating age differences in the effects of prolonged exposures. *American Journal of Industrial Medicine.* 1998;33(2):123-30.
214. Daniels RD, Bertke SJ, Richardson DB, Cardis E, Gillies M, O'Hagan JA, et al. Examining temporal effects on cancer risk in the International Nuclear Workers' Study (INWORKS). *Int J Cancer.* 15 mars 2017;140(6):1260-9.
215. Therneau TM. Modeling survival data: extending the Cox model. New York: Springer; 2000. xiii+350. (Statistics for biology and health).
216. Demoury C, Ielsch G, Hemon D, Laurent O, Laurier D, Clavel J, et al. A statistical evaluation of the influence of housing characteristics and geogenic radon potential on indoor radon concentrations in France. *J Environ Radioact.* déc 2013;126:216-25.

217. Fenske N, Deffner V, Schnelzer M, Kreuzer M. Does radon cause diseases other than lung cancer? Findings on mortality within the German uranium miners cohort study, 1946–2018. *Occup Environ Med* [Internet]. 23 avr 2025 [cité 25 juin 2025];82(3):e109923. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12171518/>
218. Villeneuve PJ, Morrison HI, Lane RSD. Exposure to radon progeny and cancer mortality, excluding lung cancer, in the cohort of Newfoundland Fluorspar Miners between 1950 and 2016. *Radiat Environ Biophys* [Internet]. 2025 [cité 18 août 2025];64(3):371-8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12350461/>
219. Teras LR, Diver WR, Turner MC, Krewski D, Sahar L, Ward E, et al. Residential radon exposure and risk of incident hematologic malignancies in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Environ Res*. juill 2016;148:46-54.
220. Bräuner EV, Andersen ZJ, Andersen CE, Pedersen C, Gravesen P, Ulbak K, et al. Residential radon and brain tumour incidence in a Danish cohort. *PLoS One*. 2013;8(9):e74435.
221. Boz S, Kwiatkowski M, Zwahlen M, Bochud M, Bulliard JL, Konzelmann I, et al. A cohort analysis of residential radon exposure and melanoma incidence in Switzerland. *Environmental Research* [Internet]. 15 févr 2024 [cité 21 juin 2025];243:117822. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935123026269>
222. Bräuner EV, Loft S, Sørensen M, Jensen A, Andersen CE, Ulbak K, et al. Residential Radon Exposure and Skin Cancer Incidence in a Prospective Danish Cohort. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135642.
223. Auvinen A, Mäkeläinen I, Hakama M, Castrén O, Pukkala E, Reisbacka H, et al. Indoor radon exposure and risk of lung cancer: a nested case-control study in Finland. *J Natl Cancer Inst*. 17 juill 1996;88(14):966-72.
224. Ruosteenoja E, Makelainen I, Rytomaa T, Hakulinen T, Hakama M. Radon and Lung Cancer in Finland. *Health Physics* [Internet]. août 1996 [cité 21 juin 2025];71(2):185. Disponible sur: https://journals.lww.com/health-physics/abstract/1996/08000/radon_and_lung_cancer_in_finland.9.aspx
225. Baysson H, Tirmarche M, Tymen G, Gouva S, Caillaud D, Artus JC, et al. Indoor Radon and Lung Cancer in France. *Epidemiology* [Internet]. nov 2004 [cité 21 juin 2025];15(6):709. Disponible sur: https://journals.lww.com/epidem/fulltext/2004/11000/indoor_radon_and_lung_cancer_in_france.10.aspx
226. Darby S, Whitley E, Silcocks P, Thakrar B, Green M, Lomas P, et al. Risk of lung

cancer associated with residential radon exposure in south-west England: a case-control study. *Br J Cancer*. août 1998;78(3):394-408.

227. Tennant PWG, Murray EJ, Arnold KF, Berrie L, Fox MP, Gadd SC, et al. Use of directed acyclic graphs (DAGs) to identify confounders in applied health research: review and recommendations. *Int J Epidemiol*. 17 mai 2021;50(2):620-32.
228. Hornung RW, Deddens J, Roscoe R. Modifiers of exposure-response estimates for lung cancer among miners exposed to radon progeny. *Environmental Health Perspectives* [Internet]. mars 1995 [cité 23 juin 2025];103(suppl 2):49-53. Disponible sur: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.95103s249>
229. Daniels RD, Bertke SJ, Richardson DB, Cardis E, Gillies M, O'Hagan JA, et al. Examining temporal effects on cancer risk in the International Nuclear Workers' Study (INWORKS). *Int J Cancer* [Internet]. 15 mars 2017 [cité 9 juin 2025];140(6):1260-9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5286034/>
230. Conde-Sampayo A, Lorenzo-González M, Fernández-Villar A, Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A. Exposure to Residential Radon and COPD: A Systematic Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 28 avr 2020 [cité 18 août 2025];15:939-48. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7196197/>
231. Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, Kasagi F, Soda M, Grant EJ, et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat Res*. mars 2012;177(3):229-43.
232. Little MP. Heterogeneity of variation of relative risk by age at exposure in the Japanese atomic bomb survivors. *Radiat Environ Biophys*. août 2009;48(3):253-62.
233. Kendall GM, Smith TJ. Doses from radon and its decay products to children. *J Radiol Prot*. sept 2005;25(3):241-56.
234. Heeran AB, Berrigan HP, O'Sullivan J. The Radiation-Induced Bystander Effect (RIBE) and its Connections with the Hallmarks of Cancer. *rare*. oct 2019;192(6):668-79.
235. Popp W, Plappert U, Müller WU, Rehn B, Schneider J, Braun A, et al. Biomarkers of genetic damage and inflammation in blood and bronchoalveolar lavage fluid among former German uranium miners: a pilot study. *Radiat Environ Biophys*. déc 2000;39(4):275-82.
236. Li K, Chen Y, Li X, Lei S, Chen Q, Liu J, et al. Alteration of Cytokine Profiles in Uranium Miners Exposed to Long-Term Low Dose Ionizing Radiation. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:216408.

237. Sauce J, Ancelet S, Mandin C, Renaud P, Métivier JM, Chaikh A, et al. Reconstruction of the radiological component of the exposome in the CONSTANCES cohort: first step of the CORALE project. In 2024 [cité 9 juin 2025]. Disponible sur: <https://asnr.hal.science/irsn-04607518>
238. Little MP, Azizova TV, Richardson DB, Tapio S, Bernier MO, Kreuzer M, et al. Ionising radiation and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 8 mars 2023 [cité 19 août 2025];380:e072924. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/380/bmj-2022-072924>
239. Pasqual E, Bosch de Basea M, López-Vicente M, Thierry-Chef I, Cardis E. Neurodevelopmental effects of low dose ionizing radiation exposure: A systematic review of the epidemiological evidence. *Environment International* [Internet]. 1 mars 2020 [cité 19 août 2025];136:105371. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412019317076>
240. Sharma NK, Sharma R, Mathur D, Sharad S, Minhas G, Bhatia K, et al. Role of Ionizing Radiation in Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 14 mai 2018 [cité 19 août 2025];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2018.00134/full>
241. Palmer JD, Prasad RN, Cioffi G, Kruchtko C, Zaorsky NG, Trifiletti DM, et al. Exposure to radon and heavy particulate pollution and incidence of brain tumors. *Neuro Oncol*. 14 févr 2023;25(2):407-17.
242. Rage E, Caër-Lorho S, Drubay D, Ancelet S, Laroche P, Laurier D. Mortality analyses in the updated French cohort of uranium miners (1946–2007). *International Archives of Occupational and Environmental Health*. août 2015;88(6):717-30.
243. Vacquier B, Caer S, Rogel A, Feurprier M, Tirmarche M, Luccioni C, et al. Mortality risk in the French cohort of uranium miners: Extended follow-up 1946-1999. *Occupational and Environmental Medicine*. sept 2008;65(9):597-604.
244. Laurier D, Tirmarche M, Mitton N, Valenty M, Richard P, Poveda S, 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. *European Journal of Epidemiology*. févr 2004;19(2):139-46.
245. Vacquier B, Rage E, Leuraud K, Caër-Lorho S, Houot J, Acker A, et al. The influence of multiple types of occupational exposure to Radon, Gamma Rays and Long-Lived Radionuclides on Mortality Risk in the French \textquotedblpost-55\textquotedbl Sub-cohort of Uranium Miners: 1956-1999. *Radiation Research*. déc 2011;176:796-806.

246. Tirmarche M, Raphalen A, Allin F, Chameaud J, Bredon P. Mortality of a cohort of French uranium miners exposed to relatively low radon concentrations. *Br J Cancer*. mai 1993;67(5):1090-7.
247. Baccini M, Biggeri A, Accetta G, Kosatsky T, Katsouyanni K, Analitis A, et al. Heat Effects on Mortality in 15 European Cities. *Epidemiology*. sept 2008;19(5):711.
248. Alarcón-Capel E, Ruano-Ravina A, Barros-Dios JM. Exposición al radón y cáncer genitourinario en mineros. *Gaceta Sanitaria*. 1 janv 2021;35(1):72-80.
249. Sarin A, Kaushal A, Bajwa BS, Sharma N. Quantification of doses and health risks to organs and tissues corresponding to different age groups due to radon in water. *J Radioanal Nucl Chem*. 1 déc 2021;330(3):643-55.
250. Elzain AEA. Assessment of environmental health risks due to indoor radon levels inside workplaces in Sudan. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*. 3 mai 2023;103(6):1394-410.
251. Nam HS, Ryu JS. Indoor Radon and Lung Cancer: National Radon Action Plans Are Urgently Required. *Yonsei Med J*. 1 nov 2018;59(9):1013-4.
252. Keil AP, Richardson DB, Troester MA. Healthy Worker Survivor Bias in the Colorado Plateau Uranium Miners Cohort. *Am J Epidemiol*. 15 mai 2015;181(10):762-70.
253. Langholz B, Thomas D, Xiang A, Stram D. Latency analysis in epidemiologic studies of occupational exposures: Application to the Colorado plateau uranium miners cohort. *American Journal of Industrial Medicine*. 1999;35(3):246-56.
254. Carta P, Cocco P, Picchiri G. Lung cancer mortality and airways obstruction among metal miners exposed to silica and low levels of radon daughters. *Am J Ind Med*. avr 1994;25(4):489-506.
255. Schüttmann W. Schneeberg lung disease and uranium mining in the saxon ore mountains (Erzgebirge). *American Journal of Industrial Medicine*. 1993;23(2):355-68.
256. Vienneau D, de HK, Hauri D, Vicedo -Cabrera Ana M., Schindler C, Huss A, et al. Effects of Radon and UV Exposure on Skin Cancer Mortality in Switzerland. *Environmental Health Perspectives*. 125(6):067009.
257. Sade MY, Blomberg AJ, Zanobetti A, Schwartz JD, Coull BA, Kloog I, et al. County-level radon exposure and all-cause mortality risk among Medicare beneficiaries. *Environ Int*. 11 juin 2019;130:104865.
258. Axelson O, Fredrikson M, Åkerblom G, Hardell L. Leukemia in Childhood and

Adolescence and Exposure to Ionizing Radiation in Homes Built from Uranium-Containing Alum Shale Concrete. *Epidemiology*. mars 2002;13(2):146.

259. Evrard AS, Hémon D, Billon S, Laurier D, Jouglu E, Tirmarche M, et al. CHILDHOOD LEUKEMIA INCIDENCE AND EXPOSURE TO INDOOR RADON, TERRESTRIAL AND COSMIC GAMMA RADIATION. *Health Physics*. juin 2006;90(6):569.
260. Evrard AS, Hémon D, Billon S, Laurier D, Jouglu E, Tirmarche M, et al. Ecological association between indoor radon concentration and childhood leukaemia incidence in France, 1990-1998. *Eur J Cancer Prev*. avr 2005;14(2):147-57.
261. Charles MW. Radon exposure of the skin: II. Estimation of the attributable risk for skin cancer incidence. *J Radiol Prot*. août 2007;27(3):253.
262. Lázár I, Tóth E, Köteles GJ, Puhó E, Czeizel AE. An inverse association between cancer mortality rate of women and residential radon in 34 Hungarian villages. *J Radioanal Nucl Chem*. 1 oct 2005;266(1):43-8.
263. Lázár I, Tóth E, Marx G, Cziegler I, Köteles G. Effects of residential radon on cancer incidence. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 1 nov 2004;258(3):519-24.
264. Gilmore M, Grennan E. A Pilot Study of the Relationship Between Multiple Sclerosis and the Physical Environment in Northwest Ireland. *Environmental Geochemistry and Health*. 1 mars 2003;25(1):157-63.
265. Taylor BK, Smith OV, Miller GE. Chronic Home Radon Exposure Is Associated with Higher Inflammatory Biomarker Concentrations in Children and Adolescents. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. janv 2023;20(1):246.
266. Peng C, DuPre N, VoPham T, Heng YJ, Baker GM, Rubadue CA, et al. Low dose environmental radon exposure and breast tumor gene expression. *BMC Cancer*. 28 juill 2020;20(1):695.
267. Shakoor H, Jehan N, Khan S, Khattak NU. Investigation of Radon Sources, Health Hazard and Risks assessment for children using analytical and geospatial techniques in District Bannu (Pakistan). *International Journal of Radiation Biology*. 3 juin 2022;98(6):1176-84.
268. Entezari M, Ehrampoush MH, Rahimdel A, Shahi MA, Keyghobady N, Jalili M, et al. Is there a relationship between homes' radon gas of MS and non-MS individuals, and the patients' paraclinical magnetic resonance imaging and visually evoked potentials in Yazd-Iran? *Environ Sci Pollut Res*. 1 févr 2021;28(7):8907-14.

269. Bräuner EV, Andersen CE, Andersen HP, Gravesen P, Lind M, Ulbak K, et al. Is there any interaction between domestic radon exposure and air pollution from traffic in relation to childhood leukemia risk? *Cancer Causes Control*. nov 2010;21(11):1961-4.
270. Henshaw DL. Radon and childhood cancer. *Br J Cancer*. nov 2002;87(11):1336-7.
271. UK Childhood Cancer Study Investigators. The United Kingdom Childhood Cancer Study of exposure to domestic sources of ionising radiation: 2: gamma radiation. *Br J Cancer*. 5 juin 2002;86(11):1727-31.
272. Jagger J. Natural Background Radiation and Cancer Death in Rocky Mountain States and Gulf Coast States. *Health Physics*. oct 1998;75(4):428.
273. Thorne R, Foreman NK, Mott MG. Radon exposure and incidence of paediatric malignancies. *European Journal of Cancer*. 1 déc 1996;32(13):2371-2.
274. Parker L, Craft AW. Radon and childhood cancers. *European Journal of Cancer*. 1 févr 1996;32(2):201-4.
275. Jacomino VF, Bellintani SA, Oliveira J, Mazzilli BP, Fields DE, Sampa MH, et al. Estimates of cancer mortality due to the ingestion of mineral spring waters from a highly natural radioactive region of Brazil. *Journal of Environmental Radioactivity*. 1 janv 1996;33(3):319-29.
276. Kaatsch P, Kaletsch U, Krummenauer F, Meinert R, Miesner A, Haaf G, et al. Case control study on childhood leukemia in Lower Saxony, Germany. Basic considerations, methodology, and summary of results. *Klin Padiatr*. 1996;208(4):179-85.
277. Akan Z, Baskurt B, Asliyukse H, Kam E, Yilmaz A, Yuksel MB, et al. Environmental radioactivity and high incidence rates of stomach and esophagus cancer in the Van Lake region: a causal relationship? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(1):375-80.
278. Tóth E, Lázár I, Selmeczi D, Marx G. Lower cancer risk in medium high radon. *Pathol Oncol Res*. 1998;4(2):125-9.
279. Amandus H, Costello J. Silicosis and lung cancer in U.S. metal miners. *Arch Environ Health*. 1991;46(2):82-9.
280. Kreuzer M, Sobotzki C, Fenske N, Marsh JW, Schnelzer M. Leukaemia mortality and low-dose ionising radiation in the WISMUT uranium miner cohort (1946–2013). *Occup Environ Med*. 1 avr 2017;74(4):252-8.
281. Möhner M, Gellissen J, Marsh JW, Gregoratto D. OCCUPATIONAL AND DIAGNOSTIC EXPOSURE TO IONIZING RADIATION AND LEUKEMIA RISK AMONG

GERMAN URANIUM MINERS. *Health Physics*. sept 2010;99(3):314.

282. Morfeld P, Lampert K, Ziegler H, Stegmaier C, Dhom G, Piekarski C. Overall mortality and cancer mortality of coal miners: Attempts to adjust for healthy worker selection effects. *The Annals of Occupational Hygiene*. 1 janv 1997;41:346-51.
283. Kreuzer M, Walsh L, Schnelzer M, Tschense A, Grosche B. Radon and risk of extrapulmonary cancers: results of the German uranium miners' cohort study, 1960-2003. *Br J Cancer*. 2 déc 2008;99(11):1946-53.
284. Toti S, Biggeri A, Forastiere F. Adult myeloid leukaemia and radon exposure: a Bayesian model for a case-control study with error in covariates. *Statistics in Medicine*. 2005;24(12):1849-64.
285. Roscoe RJ, Deddens JA, Salvan A, Schnorr TM. Mortality among Navajo uranium miners. *Am J Public Health*. avr 1995;85(4):535-40.
286. Villeneuve PJ, Morrison HI. Coronary heart disease mortality among Newfoundland fluorspar miners. *Scand J Work Environ Health*. juin 1997;23(3):221-6.
287. Villeneuve PJ, Lane RSD, Morrison HI. Coronary heart disease mortality and radon exposure in the Newfoundland fluorspar miners' cohort, 1950-2001. *Radiat Environ Biophys*. 1 août 2007;46(3):291-6.

7 ANNEXE

Tableau 7-1 Liste des études complètement exclues de la revue systématique et méta-analyses

Auteur, année [référence]	Pays	Raison de l'exclusion
Palmer et al., 2023 [241]	USA	Seuls les effets conjoints de l'exposition au radon et à d'autres polluants de l'air ont été étudiés ; par conséquent, aucun résultat concernant l'effet propre du radon n'était disponible.
Rage et al. 2014 [242]	France	Chevauchement entre populations d'études : la présente étude a inclus des personnes embauchées à partir de 1956 qui sont déjà incluses dans une autre étude (Rage et al., 2018), avec les mêmes maladies étudiées et les mêmes estimateurs utilisés.
Vacquier et al. 2007 [243]	France	Une étude plus récente (Rage et al. 2018) sur une extension de la même cohorte existe
Laurier et al. 2004 [244]	France	Une étude plus récente (Rage et al. 2018) sur une extension de la même cohorte existe
Vacquier et al. 2011 [245]	France	Une étude plus récente (Rage et al. 2018) sur une extension de la même cohorte existe
Tirmarchel et al. 1993 [246]	France	Une étude plus récente (Rage et al. 2018) sur une extension de la même cohorte existe
Baccini et al. 2008 [247]		Exposition inappropriée (risque de décès liée à la chaleur)
Alarcón-Capel et al. 2021 [248]	Espagne	Type d'étude inapproprié (revue systématique)
Sarin et al. 2021 [249]	Hongrie	Dosimétrie, estimation de coefficients de dose à l'organe
Elzain et al. 2021 [250]	Soudan	Prédiction de risque de cancer du poumon lié au radon
Hae-Seong et al. 2018 [251]		Événement de santé inapproprié (cancer du poumon)
Keil et al. 2015 [252]	USA	Événement de santé inapproprié (cancer du poumon & décès toute cause)
Bryan et al. 1999 [253]		Hors sujet (méthodes statistiques)
Carta et al. 1994 [254]	Italie	Existence d'une autre étude (Cocco et al. 1994) couvrant les mêmes maladies, et la même population d'étude, mais avec un suivi plus long.
Schuttman et al. 1993 [255]	Allemagne	Événement de santé inapproprié (cancer du poumon) and type d'étude inapproprié (revue)
Vienneau et al. 2017 [256]	Suisse	Existence d'une étude plus à jour (Boz et al. 2022)
Sade et al. 2019 [257]	USA	L'événement étudié était mortalité toute cause, c'est-à-dire mortalité liée au cancer du poumon incluse.
Axelsson et al. 2002 [258]	Suède	Exposition aux rayonnements gamma
Evrard et al. 2006 [259]	France	Existence d'une étude plus récente (Berlivet et al. 2021) de même nature (même schéma d'étude), avec un suivi prolongé, mêmes estimateurs. Estimation écologique de l'exposition au radon à une échelle plus affinée (municipale vs départementale) et utilisation de différentes catégories d'exposition au radon, mais conclusions identiques.
Evrard et al. 2005 [260]	France	Existence d'une étude plus récente (Berlivet et al. 2021) avec un suivi prolongé, même estimateurs, mais utilisation de différentes catégories d'exposition au radon. Les conclusions sont identiques.
Charles. 2007 [261]		Revue et dosimétrie
Lazar et al. 2005 [262]	Hongrie	L'événement étudié était mortalité toute cause, c'est-à-dire mortalité liée au cancer du poumon incluse.
Lazar et al. 2003 [263]	Hongrie	L'événement étudié était mortalité toute cause, c'est-à-dire mortalité liée au cancer du poumon incluse.
Gilmore et al. 2003 [264]	Irlande	Etude non-spécifique à l'exposition au radon.
Bittany et al. 2022 [265]	USA	Événement inapproprié
Kreuzer et al. 2021 [80]	Allemagne	Doublon de l'étude Kreuzer et al. 2021
Peng et al. 2020 [266]	USA	Événement de santé inapproprié (expression de génique)

Auteur, année [référence]	Pays	Raison de l'exclusion
Shakoor et al. 2021 [267]	Pakistan	Mesure de radon dans l'eau de boisson et dosimétrie
Entezari et al. 2020 [268]	Iran	Existence de la même étude, publiée la même année, dans le même journal, mais sous différents premiers auteurs : (doublon de l'étude de Fathabadi et al., 2020).
Brauner et al. 2010 [269]	Danemark	Résultats inclus dans une autre étude (Raaschou-Nielsen et al. 2008)
Henshaw et al. 2002 [270]	UK	Lettre à l'éditeur à propos de l'étude Cartwright et al. 2002
Cartwright et al. 2002 [271]	UK	Exposition au rayonnement gamma
Jagger et al. 1998 [272]	USA	Événement inapproprié (tout cancer, cancer pulmonaire et bronchique); exposition inapproprié (ensemble des radiations naturelles de fond combiné)
Thorne et al. 1996 [273]		Lettre à l'éditeur à propos de l'étude originale de Thorne et al. 1996 déjà incluse.
Parker et al. 1996 [274]		Editorial including incluant l'étude de Thorne et al. 1996
Tirmarchel et al. 1993 [55]	France	Événement inapproprié (Tout cancer, Cancer du poumon)
Jacomino et al. 1996 [275]	Brésil	Dosimétrie
Kaatsch et al. 1996 [276]	Allemagne	Étude exploratoire et descriptive sur les facteurs de risque de leucémie de l'enfant. Aucun résultat disponible concernant les effets de l'exposition au radon. Voir l'étude Kaletsch et al. 1999.
Jean-François Lacronique		Type d'étude inapproprié (méta-analyse)
Shimek et al. 1991	USA	Revue
Akan et al. 2014 [277]	Turquie	Non spécifique au radon
Toth et al. 1998 [278]	Hongrie	Événement inapproprié (Tout cancer)
Amandus et al. 1991 [279]	USA	Événement inapproprié (Silicose et cancer du poumon)
Kreuzer et al. 2016 [280]	Allemagne	Non spécifique à l'exposition au radon.
Mohner et al. 2010 [281]	Allemagne	Non spécifique à l'exposition au radon.
Morfeld et al. 1997 [282]	Allemagne	Population d'étude non pertinente pour l'étude du risque sanitaire lié au radon, mais plutôt pour l'exposition à la poussière (mineurs de charbon).
Kreuzer et al. 2008 [283]	Allemagne	Résultats inclus dans d'autres études (Kreuzer et al. ; Walsh et al. 2010)
Toti et al. 2005 [284]	Italie	Même étude que celle de Forestière et al. 1998, avec une estimation fréquentiste de l'Odds Ratio.
Roscoe et al. 1995 [285]	USA	Événements déjà étudiés dans les études de Schubauer-Berigan et al. 2009 et Richardson et al. 2021, qui ont bénéficié d'un suivi prolongé, couvrant respectivement les périodes 1960-2005 et 1958-2012.
Villeneuve et al. 1997 [286]	Canada	Existence d'une étude plus récente Villeneuve et al. 2023, avec un suivi prolongé.
Villeneuve et al. 2007 [287]	Canada	Existence d'une étude plus récente Villeneuve et al. 2023, avec un suivi prolongé.

Tableau 7-2 Résumé sur les études menées chez les enfants, adultes en population générale, et travailleurs de mines sur l'exposition au radon et le taux et/ou risque d'événement de santé d'origine maligne

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Peckham et al. 2015 [35] USA 1995 - 2011	Ecological study	Children and pregnancies Age < 20 years at diagnosis 13 geologic regions	Arithmetic mean geological region-level : 45.97 Bq/m ³	sex, race, age at diagnostic, county-level SES, urbanization	All lymphoma incidence	2147	IRR, incidence rate ratio (95%CI) for 100.000 person-year* across radon quartile in Bq/m ³ ≤25.90 : 1.00 (reference), >25.90 to ≤40.70 : 0.89 (0.79–1.00) >40.70 to ≤48.10 : 0.90 (0.77–1.04) >48.10 : 1.05 (0.83–1.32) ; p-for -trend = 0.35	-	Moderate
					Hodgkin lymphoma	1248	IRR (95%CI) across radon quartile in Bq/m ³ ≤25.90 : 1.00 (reference), >25.90 to ≤40.70 : 0.83 (0.71–0.98) >40.70 to ≤48.10 : 0.94 (0.77–1.14) >48.10 : 0.87 (0.63–1.20) ; p-for -trend = 0.20		
					Non-Hodgkin lymphoma, excluding Burkitt lymphoma	658	IRR (95%CI) across radon quartile in Bq/m ³ ≤25.90 : 1.00 (reference), >25.90 to ≤40.70 : 1.00 (0.82–1.21) >40.70 to ≤48.10 : 0.82 (0.64–1.05) >48.10 : 1.37 (0.95–1.97) ; p-for -trend = 0.96		
					Burkitt lymphoma	241	IRR (95%CI) across radon quartile in Bq/m ³ ≤25.90 : 1.00 (reference), >25.90 to ≤40.70 : 1.01 (0.73–1.38) >40.70 to ≤48.10 : 1.04 (0.71–1.52)		

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
								>48.10 : 1.33 (0.70–2.53) ; p-for -trend = 0.54		
						Diffuse Large Basal-Cell lymphoma	315	IRR (95%CI) across radon quartile in Bq/m ³ ≤25.90 : 1.00 (reference), >25.90 to ≤40.70 : 1.11 (0.85–1.44) >40.70 to ≤48.10 : 1.01 (0.73–1.39) >48.10 : 1.73 (1.03–2.91) ; p-for -trend = 0.22		
Steinbuch et al. 1999 [102] USA 1989 - 1993	Case-control study	Children Age < 18 years at diagnosis n = 427	Six-month direct radon measurement at participants home. Mean TWA in Bq/m ³ : In cases : 49.8 Controls : 56.0	Maternal education, family income, maternal race, and age		Acute myeloid leukaemia incidence	173/254	ORs (95%CI) across indoor residential TWA radon concentration categories in Bq/m ³ <37 : 1.0 (Reference) 37–100 : 1.16 (0.7–1.8) >100 : 1.12 (0.6–2.0) ; p-trend = 0.58	7	Moderate
Lubin et al. 1998 [103] USA 1989 - 1993	Case-control study	Children Age < 15 years at diagnosis n = 948	At least six-month direct radon measurement at cases and controls current and previous home. Mean TWA in Bq/m ³	Age, sex		Acute lymphoblastic leukaemia incidence	505/443	RR, Relative Risk (95%CI) across time weighted average radon concentration categories in Bq/m ³ <37 : 1.00 (reference) 37–73 : 1.22 (0.8–1.9) 74–147 : 0.82 (0.5–1.4) ≥148 : 1.02 (0.5–2.0) ; p-trend = 0.18	7	Moderate

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
				for cases : 65.4 for control : 79.1						
Collman et al. 1991 [104] USA 1950 - 1979	Ecological study/cancer mortality	Children Age < 15 years at diagnosis n = 100 counties in North Carolina	County-level geometric mean radon concentration through direct measurement of radon in water supplies	Age, sex	All leukaemia mortality	1194	RR (95%CI) across radon categories in pCi/l 0-228 : 1.00 (reference) 229-1375 : 1.26 (1.08 - 1.47) 1376-10,692 : 1.33 (1.13 - 1.57)	-	Moderate	
					Lymphoma mortality	213	RR (95%CI) across radon categories in pCi/l 0-228 : 1.00 (reference) 229-1375 : 1.13 (0.79 - 1.62) 1376-10,692 : 1.38 (0.95 - 2.02)			
					Brain and central nervous system cancer mortality	454	RR (95%CI) across radon categories in pCi/l 0-228 : 1.00 (reference) 229-1375 : 1.28 (1.00 - 1.62) 1376-10,692 : 1.18 (0.90- 1.54)			
					Kidney cancer mortality	165	RR (95%CI) across radon categories in pCi/l 0-228 : 1.00 (reference) 229-1375 : 0.96 (0.65 - 1.41) 1376-10,692 : 1.13 (0.74 - 1.70)			

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Bone cancer mortality	108	RR (95%CI) across radon categories in pCi/l 0-228 : 1.00 (reference) 229-1375 : 1.22 (0.75 - 1.98) 1376-10,692 : 1.06 (0.62 - 1.83)		
					Connective & other soft tissue cancer mortality	176	RR (95%CI) across radon categories in pCi/l 0-228 : 1.00 (reference) 229-1375 : 1.00 (0.69 - 1.46) 1376-10,692 : 1.11 (0.74 - 1.66)		
Hauri et al. 2013 [105] Switzerland 2000 - 2008	Cohort study	Children Age < 16 years at diagnosis n = 1,287,354	Model-based residential radon exposure assessment Arithmetic mean radon concentration in Bq/m3 (range) : 85.7 (6.9–337.2)	Age, sex, birth order, socioeconomic status of the parents, background gamma radiation exposure, and period effects	All leukaemia incidence	283	HRs (95%CI) per 100 Bq/m3 increase in radon exposure : 0.90 (0.68 - 1.19) HRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association	8	Moderate
					Acute lymphoblastic leukaemia incidence	225	HRs (95%CI) per 100 Bq/m3 increase in radon exposure : 0.86 (0.63 - 1.19) HRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association		
					Central nervous system tumors incidence	258	HRs (95%CI) per 100 Bq/m3 increase in radon exposure : 1.19 (0.91 - 1.57) HRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association		

Reference Region Study pe- riod (mean duration in year)	Study de- sign	Study popula- tion Sample size	Radon Expo- sure assess- ment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Kohli et al. 2000 [106] Sweden 1979 - 1995	Ecological study	Children Age ≤16 years n = 13 com- munes (53,146 children)	Radon map	Age, sex	Acute lymphoblastic leukaemia incidence	20	RR (95%CI) across radon risk area category at birth in Bq/m3 Low risk : 1.00 (reference) High risk : 5.67 (1.06 - 42.27) Normal risk : 4.64 (1.29 - 28.26) Normal & High risk : 4.81 (1.37 - 28.88) Similar results were found when radon category risk since birth was considered.	-	Moderate
Kaletsch et al. 1999 [107] Germany 1988 - 1993	Case-control study	Children Age < 15 years at diagnosis n = 291	One-year direct radon measure- ment at cases and controls cur- rent and previ- ous home. Mean radon in Bq/m3 For acute leu- kaemia cases : 26.4 For controls : 28.5	Degree of ur- banisation, SES, date of birth and sex matched	Acute leukaemia inci- dence	82/209	OR (95%CI) associated with radon exposure > 70 Bq/m3 : 1.30 (0.32 - 5.33)	7	Low
				Age group, gen- der, degree of urbanisation, SES	Central nervous sys- tem tumors incidence	41/209	OR (95%CI) associated with radon exposure > 70 Bq/m3 : 3.85 (1.26 - 11.81)		
Kendall et al. 2013 [44] UK 1980 - 2006	Case-control study	Children Age < 15 years at diagnosis (for cases) or enrolment (for	County Districts- level average ra- don exposure and a predictive map based on domestic meas- urements	Age and sex matched, cumu- lative gamma- ray exposure, quintiles SES	Lymphoblastic leu- kaemia incidence	7267/9571	RR, relative risk (95%CI) per 1000 Bq/m3 - years increase in cumulative radon exposure : 1.24 (0.94 - 1.64) RR (95%CI) per each mSv in cumulative RBM equiva- lent dose : 1.07 (0.98 - 1.16)	7	High

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
		controls) n = 64,240	grouped by geological boundaries for radon of the place of residence at birth. Mean radon in Bq/m3 for controls: 16,4		Acute myeloid leukaemia incidence	1316/1737	RR (95%CI) per 1000 Bq/m3 - years increase in cumulative radon exposure : 0.72 (0.37 - 1.40) RR (95%CI) per each mSv in cumulative RBM equivalent dose : 0.91 (0.75 - 1.10)		
					Other leukaemia incidence	475/604	RR (95%CI) per 1000 Bq/m3 - years increase in cumulative radon exposure : 1.04 (0.41 - 2.61) RR (95%CI) per each mSv in cumulative RBM equivalent dose : 1.01 (0.77 - 1.33)		
					All leukaemia incidence	9058/11,912	RR (95%CI) per 1000 Bq/m3 - years increase in cumulative radon exposure : 1.12 (0.88 - 1.43) RR (95%CI) per each mSv in cumulative RBM equivalent dose : 1.03 (0.96 - 1.11)		
					Hodgkin lymphoma incidence	939/1,388	RR (95%CI) per 1000 Bq/m3 - years increase in cumulative radon exposure : 1.07 (0.67 - 1.70)		
					Non-Hodgkin lymphoma incidence	983/1302	RR (95%CI) per 1000 Bq/m3 - years increase in cumulative radon exposure : 1.29 (0.69 - 2.39)		
					Lymphoma incidence	2319/3274	RR (95%CI) per 1000 Bq/m3 - years increase in cumulative radon exposure : 1.29 (0.69 - 2.39)		
					Lymphoid leukaemia + Non-Hodgkin lymphoma incidence	8250/10,873	RR (95%CI) per 1000 Bq/m3 - years increase in cumulative radon exposure : 1.24 (0.96 - 1.60)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					All leukaemia + Non-Hodgkin lymphoma incidence	10,041/13,214	RR (95%CI) per 1000 Bq/m3 - years increase in cumulative radon exposure : 1.14 (0.91 - 1.43)		
					Brain and central nervous system tumors incidence	6585/8997	RR (95%CI) per 1000 Bq/m3 - years increase in cumulative radon exposure : 1.15 (0.88 - 1.50)		
Thorne et al. 1996 [108]	Ecological study	Children Age < 15 years at diagnostic n = 2 counties (Devon and Cornwall) including 283 postcode sectors	Postcode sector-level average radon exposure of the residence at time of diagnostic through direct radon measurement in homes. Mean radon in Bq/m3 For postcode sectors with average radon \geq 100 Bq/m3 : 183 For postcode sectors with average radon <100 Bq/m3 : 57	-	All leukaemia incidence	108	Incidence rate in postcode sectors with average radon \geq 100 Bq/m3 compare with those with average radon <100 Bq/m3 : p = 0.60	-	Moderate
					Acute lymphoblastic leukaemia incidence	-	p = 0.28		
					Acute myeloid leukaemia incidence	-	p = 0.11		
					Lymphoma incidence	30	p = 0.34		
					Brain and spinal cancer incidence	68	p = 0.09		
					Neuroblastoma incidence	17	p = 0.02		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Retinoblastoma incidence	3	p = 0.55		
					Kidney cancer incidence	24	p = 0.99		
					Liver cancer incidence	5	p = 0.66		
					Bone cancer incidence	16	p = 0.08		
					Soft tissue sarcomas incidence	17	p = 0.79		
					Gonadal and germ cell cancer incidence	6	p = 0.67		
					Epithelial cancer incidence	7	p = 0.70		
Foreman et al. 1994 [109] UK 1976 - 1985	Ecological study	Children Age < 15 years at diagnosis n = 4 counties (including Devon and	County-level radon exposure	Age	All leukaemia incidence	245	Incidence rate in counties with high radon exposure (Devon, Cornwall) compare with counties with low radon exposure (Avon, Gloucestershire) : p = 0.30	-	Low

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
		Cornwall counties)							
Nikkila et al. 2019 [45] Finland 1990 - 2011	Case-control study	Children Age < 15 years at diagnostic (for cases) or enrolment (for controls) n = 6443	Model-based residential radon exposure in Bq/m3. Median cumulative radon exposure for cases (IQR) : 301 (121 - 625) Median time-weighted average indoor radon exposure for cases (IQR) : 92 (68 - 123)	Sex and year of birth matched, Down syndrome, large birth weight, gestational duration, terrestrial cumulative red bone marrow equivalent dose from gamma radiation and Chernobyl fallout, cumulative red bone marrow dose from CT exposure, maternal smoking during pregnancy, parental SES and education.	All leukaemia incidence	922/ 5350	OR (95%CI) per 1000 Bq/m3 - years increase in cumulative radon exposure : 1.06 (0.59–1.92) ORs per 10 Bq/m3 increase in and across quartile of TWA radon exposure indicate no statistically significant association.	9	High
					Acute lymphoblastic leukaemia incidence	806/NA	OR (95%CI) per 1000 Bq/m3 - years increase in cumulative radon: 1.32 (0.67 - 2.60) ORs (95%CI) per 10 Bq/m3 increase in and across quartile of TWA radon exposure indicate no statistically significant association.		
					Others leukaemia incidence	183/NA	OR (95%CI) per 1000 Bq/m3 - years increase in cumulative radon: 0.42 (0.09 - 1.89) ORs (95%CI) per 10 Bq/m3 increase in and across quartile of TWA radon exposure indicate no statistically significant association.		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Pre-Basal- Acute lymphoblastic leukaemia incidence	735/NA	OR (95%CI) per 1000 Bq/m ³ - years increase in cumulative radon: 1.59 (0.74 - 3.38) ORs (95%CI) per 10 Bq/m ³ increase in and across quartile of TWA radon exposure indicate no statistically significant association.		
Chen et al. 2019 [110] Canada 2006 - 2015	Ecological study	Children Age < 15 years at diagnosis n = 33 census metropolitan areas	Census metropolitan area-level average radon exposure based on direct radon measurement in home	Age, sex, census metropolitan area, 24 socio-demographic peer groups	Leukaemia and lymphoma incidence	NA	The linear correlation coefficient r, and p-value between incidence rates and radon exposure suggest no association between radon exposure and leukaemia and lymphoma AML in males : r = 0.05 ; p-value = 0.213	-	Low
Kollerud et al. 2014 [111] Norway 1967 - 2009	Cohort study	Children Age < 15 years at diagnostic n = 712,674	Small area (radius of 300 m to 2000 m from the residence addresses) or the nearest neighbor average radon exposure	Parity, birth weight, sex, congenital malformations, family income, mother and father's level of education	All leukaemia incidence	431	HR (95%CI) per 100 Bq/m ³ increase in radon exposure : 1.00 (0.87 - 1.15) HRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association	8	High
					Acute lymphoblastic leukaemia incidence	324	HR (95%CI) per 100 Bq/m ³ increase in radon exposure : 0.97 (0.83 - 1.15) HRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
			Mean radon exposure : 91 Bq/m3		Central nervous system cancer incidence	427	HR (95%CI) per 100 Bq/m3 increase in radon exposure : 1.13 (0.99 - 1.28) HRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association		
					Leukaemia + Central nervous system cancer incidence	848	HR (95%CI) per 100 Bq/m3 increase in radon exposure : 1.06 (0.97 - 1.17) HRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association		
Yoshinaga et al. 2005 [112] Japan 1999 - 2002	Case-control study	Children Age < 15 years at diagnostic (for cases) or enrollment (for controls) n = 458	Direct long term (6 months) radon measurement in individuals home in Bq/m3 Mean radon for cases : 17 for controls : 18	Age, sex, magnetic field level in subject's bedroom, maternal education background, and maternal medical X-ray exposure during pregnancy	Acute leukaemia incidence	227/231	RR, relative risk (95%CI) across radon concentration categories < 20 : 1.00 (reference) 20-49 : 1.00 (0.62-1.62) 50-99 : 1.57 (0.47-5.22) 100+ : 2.05 (0.18-23.4) ; p for trend=0.52	6	Moderate

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Berlivet et al. 2021 [113] France 1990 - 2009	Ecological study	Children Age < 15 years at diagnosis n = 35,800 municipalities	Model-based municipality-level average radon exposure of the municipality of residence at birth. Mean average radon in Bq/m3 (IQR) : 65 (39–79)	Size of urban unit, deprivation index (FDep), UV-radiation, gamma radiation	Acute leukaemia	6059	IRR, incidence rate ratio (95%CI) per 100 Bq/m3 increase in radon exposure : 0.96 (0.89 - 1.04) IRR (95%CI) per 1000 Bq/m3 - years increase in cumulative radon exposure : 0.89 (0.80 - 0.99) SIRs across cumulative radon concentration categories indicate no association, except a marginally significant low incidence rates than expected for exposure at 12.5 to 35.1	-	Moderate
					Acute lymphoblastic leukaemia incidence	4982	IRR (95%CI) per 100 Bq/m3 increase in radon exposure : 0.95 (0.87 - 1.04) IRR (95%CI) per 1000 Bq/m3 - years increase in cumulative radon exposure : 0.91 (0.81 - 1.02) SIRs across cumulative radon concentration categories indicate no statistically significant association		
					BCP-ALL	4156	IRR (95%CI) per 100 Bq/m3 increase in radon exposure : 0.97 (0.88 - 1.06) IRR (95%CI) per 1000 Bq/m3 - years increase in cumulative radon exposure : 0.93 (0.81 - 1.06) SIRs across cumulative radon concentration categories indicate no statistically significant association		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					AML	957	IRR (95%CI) per 100 Bq/m3 increase in radon exposure : 0.98 (0.80 - 1.18) IRR (95%CI) per 1000 Bq/m3 - years increase in cumulative radon exposure : 0.78 (0.59 - 1.04). SIRs across cumulative radon concentration categories no association, except a low incidence rate for exposure at 27.0 - 35.1 Bq/m3		
Demoury et al. 2017 [114] France 1990 - 2009	Ecological study	Children Age < 15 years at diagnostic n = 36,326 municipalities	Model-based municipality-level average radon exposure of the municipality of residence at birth.	Age	All leukaemia incidence	9056	SIR per 100 Bq/m3 increase in radon exposure : 1.01 (0.91 - 1.12) SIR (95%CI) per mSv increase AL : 1.00 (0.97 - 1.02) SIRs across red bone marrow dose categories from radon exposure indicate no association. SIRs across radon concentration categories indicate no association, except a marginally low incidence rate at 12.5–37.1 Bq/m3	-	Moderate
					Acute lymphoblastic leukaemia incidence	7434	SIR per 100 Bq/m3 increase in radon exposure : 1.01 (0.86 - 1.19) SIRs across radon concentration categories indicate no association, except a marginally low/high incidence rate at some exposure level		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Acute myeloid leukaemia incidence	1465	SIR per 100 Bq/m ³ increase in radon exposure : 0.99 (0.81 - 1.19) SIRs across radon concentration categories indicate no statistically significant association		
Demoury et al. 2017 [114] France 2002 - 2007	Case-control	Children Age < 15 years at diagnostic n = 32,763	Model-based municipality-level average radon exposure of the municipality of residence at diagnosis. Mean radon at the residence for controls in Bq/m ³ : 67.8	Age	Acute leukaemia incidence	2763/30,000	OR per 100 Bq/m ³ increase in radon concentration : 0.98 (0.90 -1.07) ORs across radon concentration categories indicate no statistically significant association	-	Moderate
					Acute lymphoblastic leukaemia incidence	2283/NA	OR per 100 Bq/m ³ increase in radon concentration : 0.99 (0.90 - 1.09) ORs across radon concentration categories indicate a positive association for exposure level above 37.7 to 62.8 Bq/m ³		
					Acute myeloid leukaemia incidence	418/NA	OR per 100 Bq/m ³ increase in radon concentration : 0.90 (0.71 - 1.13) ORs across radon concentration categories indicate no statistically significant association		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Berlivet et al. 2020 [115] France 2000 - 2012	Ecological study	Children Age < 15 years at diagnostic n = 36,261 municipalities	Model-based municipality-level average radon exposure of the municipality of residence at diagnostic. Mean average radon in Bq/m3 (IQR) : 67.8 (41.0 -82.0)	Age (for SIR); gamma radiation (for IRR)	Central nervous system tumors incidence	1079	IRR (95%CI) per 100 Bq/m3 increase in radon exposure : 0.99 (0.91 -1.07) IRR (95%CI) per 1000 Bq/m3-years : 1.00 (0.91 - 1.09) SIRs across radon concentration categories indicate no statistically significant association, except a low incidence rate for exposure level > 42.9 to 49.1	-	Moderate
					Ependymonas incidence	532	IRR (95%CI) per 100 Bq/m3 increase in radon exposure : 1.15 (0.90 - 1.46) IRR (95%CI) per 1000 Bq/m3-years : 1.26 (0.92 -1.74) SIRs across radon concentration categories indicate no statistically significant association		
					Embryonal central nervous system tumors incidence	1079	IRR (95%CI) per 100 Bq/m3 increase in radon exposure : 0.96 (0.80 - 1.15) IRR (95%CI) per 1000 Bq/m3-years : 0.95 (0.74 - 1.22) SIRs across radon concentration categories indicate no statistically significant association, except a low/high incidence rate at some exposure level		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Gliomas incidence	3340	IRR (95%CI) per 100 Bq/m ³ increase in radon exposure : 0.96 (0.80 - 1.15) IRR (95%CI) per 1000 Bq/m ³ -years : 0.97 (0.86 - 1.09) SIRs across radon concentration categories indicate no statistically significant association, except a low/high incidence rate at some exposure level		
					Pilocytic astrocytomas incidence	1215	IRR (95%CI) per 100 Bq/m ³ increase in radon exposure : 0.97 (0.83 - 1.14) IRR (95%CI) per 1000 Bq/m ³ -years : 0.96 (0.79 - 1.17) SIRs across radon concentration categories indicate no statistically significant association		
					Other gliomas	21	IRR (95%CI) per 100 Bq/m ³ increase in radon exposure : 0.95 (0.84 - 1.08) IRR (95%CI) per 1000 Bq/m ³ -years : 0.97 (0.84 - 1.12) SIRs across radon concentration categories suggest no statistically significant, except a low incidence rate at exposure level >49.1 to 55.5 Bq/m ³		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Zlobina et al. 2022 [180] Russia, China, France 2007 - 2018 ; 2008 - 2018 ; 2011 - 2016 ; 2014 - 2017	Pooled ecological study	Children Age < 15 years n = 4 cities	City-level outdoor radon measurement in soil samples (in Bq/m3)	-	Leukaemia incidence	NA	Correlation between city-level incidence rates and city-level outdoor radon R-square = 0.48 ; p = 0.259	-	Moderate
Raaschou-Nielsen et al. 2008 [46] Denmark 1968 - 1994	Case-control study	Children Age < 15 years n = 9097	Model-based radon exposure estimation for residences occupied during childhood Mean in Bq/m3 (10th - 90 th) : 48 (10 - 102)	Age and sex matched	All leukaemia incidence	1153/2306	Rate Ratio, RR (95%CI) per 10 ³ Bq/m3 - years increased in cumulative radon exposure : 1.34 (0.97–1.85) RRs across cumulative residential radon exposure categories indicate no statistically significant association	8	High
					Acute non-lymphoblastic leukaemia incidence	150/300	Rate Ratio, RR (95%CI) per 10 ³ Bq/m3 - years increased in cumulative radon exposure : 0.75 (0.34–1.62) RRs across cumulative residential radon exposure categories indicate no statistically significant association		

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
						Acute lymphoblastic leukaemia incidence	860/1720	Rate Ratio, RR (95%CI) per 10 ³ Bq/m ³ - years increased in cumulative radon exposure : 1.56 (1.05–2.30) RRs across cumulative radon exposure indicate a statistically significant increased risk at and above 0.89 Bq/m ³ .		
						Other leukaemia incidence	143/286	Rate Ratio, RR (95%CI) per 10 ³ Bq/m ³ - years increased in cumulative radon exposure : 1.34 (0.53–3.40) RRs across cumulative residential radon exposure categories indicate no statistically significant association		
						Central nervous tumor incidence	922/2766	Rate Ratio, RR (95%CI) per 10 ³ Bq/m ³ - years increased in cumulative radon exposure : 0.92 (0.69–1.22) RRs across cumulative residential radon exposure categories indicate no statistically significant association		
						Lymphoma incidence	325/1625	Rate Ratio, RR (95%CI) per 10 ³ Bq/m ³ - years increased in cumulative radon exposure : 0.94 (0.64–1.38) RRs across cumulative residential radon exposure categories indicate no statistically significant association		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Leukaemia & Lymphoma & central nervous system tumor incidence	2400/6697	Rate Ratio, RR (95%CI) per 10 ³ Bq/m ³ - years increased in cumulative radon exposure : 1.04 (0.87–1.26) RRs across cumulative residential radon exposure categories indicate no statistically significant association		
Cartwright et al. 2002a [118] UK 1992 - 1996	Case-control study	Children Age < 15 years n = 5999	Household average radon concentration through direct long term (6 to 7 months) radon measurement in the residence occupied at the time of diagnosis (for cases) or at the time of the study for controls. Mean radon concentration : 24.0 Bq/m ³	Age, sex, study region, and deprivation	Acute lymphoblastic leukaemia incidence	805/NA	OR (95%CI) across household average radon concentration categories 0 - 24 : 1.00 (reference) 25 - 49 : 0.80 (0.64 – 0.99) 50 - 99 : 1.06 (0.79 – 1.44) 100 - 199 : 0.57 (0.29 – 1.12) 200+ : 0.81 (0.28 – 2.36)	7	Moderate
					Non-Hodgkin Lymphoma incidence	166/NA	OR (95%CI) across household average radon concentration categories 0 - 24 : 1.00 (reference) 25 - 49 : 0.68 (0.43 – 1.10) 50 - 99 : 0.92 (0.48 – 1.73) 100 - 199 : 0.74 (0.23 – 2.39) 200+ : 1.57 (0.36 – 6.92)		
					Hodgkin lymphoma incidence	72/NA	OR (95%CI) across household average radon concentration categories 0 - 24 : 1.00 (reference) 25 - 49 : 0.89 (0.46 – 1.73) 50 - 99 : 1.00 (0.39 – 2.57)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Central nervous system tumors incidence	404/NA	OR (95%CI) across household average radon concentration categories 0 - 24 : 1.00 (reference) 25 - 49 : 1.06 (0.77 – 1.32) 50 - 99 : 0.82 (0.52 – 1.29) 100 - 199 : 0.59 (0.24 – 1.46) 200+ : 1.13 (0.34 – 3.78)		
McLaughlin et al. 1993 [119] Canada 1950 - 1988	Case-control study	Children Age < 15 years n = 1002	Paternal occupational radon exposure before conception	Age, period of time of diagnosis, region of the province matched, Adjusted for maternal age, birth weight, sex, and distance to the nearest nuclear facility	Leukaemia incidence	112/890	OR (95%CI) for paternal exposure to radon (internal dose to lung) ≥ 0.1 compared to 0.0 WLM : 2.54 (0.33 - 19.4) OR (95%CI) across paternal internal radon dose to lung categories (WLM) 0.0 : 1.0 (reference) 0.1 - 49 : 1.89 (0.21 - 17.3) ≥ 50 : 5.14 (0.48 - 55.2) p_trend : 0.18	8	High
Lucie et al. 1990 [179] UK -	Ecological study	Children Age < 15 years n = 22 counties	County-level indoor radon concentration	Age and sex matched	Acute Lymphoblastic Leukaemia incidence	NA	Correlation between county-level radon exposure and acute lymphoblastic leukaemia : $r = 0.46$; $p < 0.01$	-	Insufficient information to assess the quality since we had access only to the abstract

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Henshaw et al. 1990 [178] Canada & Denmark & Finland & France & Germany & Ireland & Italy & Japan & Norway & Netherlands & Poland & Switzerland & Sweden & UK & USA -	Pooled ecological study	Children n = 13 countries	Country/region-level radon exposure	-	Leukaemia incidence	NA	Correlation with country/region-level average radon exposure : $r = 0.61(0.09 - 0.87)$; $p < 0.02$	-	Moderate
					Brain and spinal cancer incidence		Correlation with country/region-level average radon exposure : $r = 0.62$; $p < 0.02$		
					Osteosarcoma incidence		Correlation with country/region-level average radon exposure : $r = 0.56$; $p < 0.05$		
					Melanoma incidence		Correlation with country/region-level average radon exposure : $r = 0.56$; $p < 0.05$		
					Wilm's tumour incidence		Correlation with country/region-level average radon exposure : $r = 0.47$; $p = 0.1$		
					Soft tissue sarcomas incidence		Correlation with country/region-level average radon exposure : $r = 0.46$; $p = 0.1$		
					Neuroblastoma incidence		Correlation with country/region-level average radon exposure : 0.43 ; $p > 0.05$		
Muirhead et al. 1991 [120]	Ecological study	Children Age < 15 years at diagnosis	District-level average radon exposure	-	Leukaemia + Non-Hodgkin lymphoma incidence	NA	Positive, non-significant regression coef ; $p > 0.05$	-	Moderate

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
UK 1969 - 1983		n = 459 county districts							
Boice et al. 2007 [175] USA 1950 - 2000	Ecological study	Children living near the uranium and Vanadium mining and milling operations in Montrose county, Colorado Age <20 years at diagnosis	-	Race, sex, calendar year	All leukaemia mortality	5	RR, relative risk (95%CI) which represents SMR in study population (Montrose county) and SMR of the 5 comparison counties. The reference population is the Colorado general population : 0.50 (0.20-1.24)	-	Moderate
Boice et al. 2010 [177] USA 1982 - 2004	Ecological study	Children living near the uranium milling and mining operations in Grants, New Mexico Age ≤ 19 years at diagnosis n = 1 county	-	Age, sex, race	Leukaemia incidence	15	SIR : 1.63 (0.91 - 2.69)	-	Moderate

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Boice et al. 2010 [177] USA 1950 - 2004	Ecological study	Children living near the uranium milling and mining operations in Grants, New Mexico Age ≤ 19 years at diagnosis n = 2 counties	-	Age, sex, race	Leukaemia mortality	26	SMR : 1.06 (0.69 - 1.55)	-	Moderate
Ha et al. 2017 [176] Korea 1999 - 2008	Ecological study	Children Age < 20 years at diagnosis n = 234 regions	Model-based county-level average radon exposure	Smoking rate, regional deprivation index;	Non-Hodgkin lymphoma incidence	In males : 2843 In females : 2051	RR, relative risk (95%CrI) per 10 Bq/m3 increase in radon exposure In males : 0.97 (0.93 - 1.02) In females : 1.07 (1.01 - 1.13)	-	Moderate
					Leukaemia incidence	Males : 1044 Females : 523	RR, relative risk (95%CrI) per 10 Bq/m3 increase in radon exposure In males : 1.00 (0.92 - 1.08) In females : 0.98 (0.88 - 1.08)		
Boz et al. 2022 [36] Switzerland 2001 - 2015 (13.6)	Cohort study	Adults in the GP Mean age : 49.1 years n = 4,904,443	Model-based individual residential geolocation radon concentration Mean (SD): 75.9 (32.0)	Age, UV, calendar time, sex, marital status, mother tongue, education level, socio-economic index, occupational environ-	Malignant melanoma	3979	HRage* (95%IC) per 100 Bq/m3 age 30: 1.24 (0.95 - 1.60) age 45: 1.17 (0.98 - 1.39) age 60: 1.10 (0.99 - 1.23) age 75: 1.04 (0.94 - 1.16)	7	Moderate
					Non-melanoma skin cancer	1118	HR at age 30 (95%IC) per 100 Bq/m3 : 1.06 (0.75 - 1.49)		

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
				Range: 25.6–1154.1	ment, interaction term between age and radon exposure (centred age * exposure)	Skin cancer	5097	HR at age 60 (95%IC) per 100 Bq/m ³ : 1.09 (0.99 - 1.21)		
Teras et al. 2016 [122] USA 1992 - 2011	Cohort study	Adults in the GP Mean age in 1992 : 63.0 n = 140,652	Model-based county-level radon exposure of the corresponding primary residential zip code in 1982 (baseline of the source cohort). Median : 45.9 Bq/m ³ range : 6.3 - 265.7 Bq/m ³	Age, state of residence, race, education, family history of hematologic cancer, smoking status (never, former, current, other/missing), alcohol use, BMI, pesticide exposure, industrial exposures, water supply type, Additional covariates in female models: postmenopausal estrogen use, postmenopausal	Lymphohematological cancer incidence	3019	HR (95%IC) per 100 Bq/m ³ for all lymphohematological cancer For the whole study population : 1.14 (1.00–1.29) For females : 1.38 (1.15–1.65) For males : 0.96 (0.80–1.16) HRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association For males, but a significant increased risk was found In females at radon exposure over 148 Bq/m ³	8	Moderate	
					Hodgkin lymphoma incidence	59	HR (95%IC) per 100 Bq/m ³ increase in mean county-level residential radon exposure For females : 0.82 (0.27-2.49) For males : 0.40 (0.06-2.94) HRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association for both male and female			

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					estrogen and progesterone use.	Follicular lymphoma incidence	287	HR (95%IC) per 100 Bq/m ³ increase in mean county-level residential radon exposure For females : 1.70 (0.98-2.94) For males : 1.15 (0.64-2.06) HRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association For males, but a significant increased risk was found In females at radon exposure over 148 Bq/m ³		
						Diffuse large basal-cell lymphoma incidence	454	HR (95%IC) per 100 Bq/m ³ increase in mean county-level residential radon exposure For females : 1.54 (0.98-2.43) For males : 1.09 (0.66-1.81) HRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association for both male and female		
						T-cell incidence	119	HR (95%IC) per 100 Bq/m ³ increase in mean county-level residential radon exposure For females : 2.10 (0.89-5.00) For males : 1.79 (0.72-4.46) HRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association for both male and female		

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
						Marginal zone incidence	95	HR (95%IC) per 100 Bq/m ³ increase in mean county-level residential radon exposure For females : 1.56 (0.67-3.65) For males : 0.34 (0.08-1.44) HRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association for both male and female		
						Chronic lymphoblastic leukaemia/Small lymphocytic lymphoma incidence	525	HR (95%IC) per 100 Bq/m ³ increase in mean county-level residential radon exposure For females : 1.22 (0.76-1.96) For males : 0.91 (0.59-1.39) HRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association for both male and female		
						Myeloid leukaemia incidence	332	HR (95%IC) per 100 Bq/m ³ increase in mean county-level residential radon exposure For females : 0.86 (0.45-1.63) For males : 0.99 (0.57-1.71) HRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association for both male and female		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Multiple myeloma incidence	435	HR (95%CI) per 100 Bq/m ³ increase in mean county-level residential radon exposure For females : 1.56 (1.00-2.44) For males : 1.04 (0.64-1.69) HRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association for both males and females		
Ruano-Ravina et al. 2017 [125] Spain 1999 - 2008	Ecological study	n = 251 municipalities	Average municipality-level radon concentration was based on radon measurements obtained from the Galician Radon Map and from controls belonging to two previous case-control studies on residential radon and lung cancer	Age group, sex, five-years period during the estimations of relative risks	Brain cancer mortality	In males : 949 In females : 758	Spearman's Rho (p-value) between radon and brain cancer relative risk For males : 0.164 (p-value <0.009) For females : 0.433 (p-value <0.001)	-	Moderate
López-Abente et al. 2018 [126] Spain 1999 - 2008	Ecological study	Adults in the GP n = 313 municipalities	Average municipality-level radon concentration was based on radon measurements obtained from the	Arsenic, altitude (the centroid altitude of each town), socio-demographic and environ-	Stomach cancer mortality	Stomach cancer : In male = 3286 In female = 5637	Relative risks (95%CrI) for a two twofold increase in radon exposure suggest no significant association found In males. Significant associations were found for only stomach and brain cancers In females. Stomach cancer : 1.17 (1.02 - 1.32) Brain cancer : 1.28 (1.13 - 1.50) No	-	Moderate

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
			Galician Radon Map and from controls belonging to two previous case-control studies on residential radon and lung cancer Median radon (min - max) in Bq/m3 : 153.9 (6.0 - 2756.0)	mental indicators (population size, percentages of illiteracy, farmers, and unemployment, average number of persons per household, and mean income)				association was found for Buccal cavity and pharynx, Oesophagus, Pancreas, Colorectal, Prostate (In males), Breast (In females), Bladder, Kidney, Thyroid, Non-Hodgkin lymphoma, Leukaemia in both males and females		
						Buccal and pharyngeal cancer mortality	1800	Relative risks (95%CrI) for a two twofold increase in radon exposure In males : 1.039 (0.914 - 1.181) In females : 1.068 (0.857- 1.314)		
						Oesophagus cancer mortality	1701	Relative risks (95%CrI) for a two twofold increase in radon exposure In males : 0.984 (0.890 - 1.091) In females : 1.059 (0.828 - 1.353)		
						Stomach cancer mortality	5637	Relative risks (95%CrI) for a two twofold increase in radon exposure In males : 1.084 (0.977 - 1.206) In females : 1.174 (1.022 - 1.325)		
						Pancreas cancer mortality	3831	Relative risks (95%CrI) for a two twofold increase in radon exposure In males : 1.009 (0.919 - 1.095) In females : 0.999 (0.889 - 1.119)		
						Colorectal cancer mortality	10,129	Relative risks (95%CrI) for a two twofold increase in radon exposure In males :		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
							0.993 (0.935 - 1.060) 0.991 (0.932 - 1.056) In females :		
					Prostate cancer mortality	5176	Relative risks (95%CrI) for a two twofold increase in radon exposure : 0.940 (0.864 - 1.009)		
					Breast cancer mortality	4001	Relative risks (95%CrI) for a two twofold increase in radon exposure : 0.963 (0.871 - 1.034)		
					Bladder cancer mortality	3041	Relative risks (95%CrI) for a two twofold increase in radon exposure In males : 0.946 (0.875 - 1.053) In females : 1.130 (0.969 - 1.323)		
					Kidney cancer mortality	1272	Relative risks (95%CrI) for a two twofold increase in radon exposure In males : 1.122 (0.980 - 1.279) In females : 1.113 (0.916 - 1.375)		
					Brain cancer mortality	1817	Relative risks (95%CrI) for a two twofold increase in radon exposure In males : 1.045 (0.930 - 1.175) In females : 1.283 (1.128 - 1.498)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Thyroid cancer mortality	295	Relative risks (95%CrI) for a two twofold increase in radon exposure In males : 1.046 (0.721 - 1.529) In females : 0.95 (0.733 - 1.240)		
					Non-Hodgkin lymphoma mortality	2245	Relative risks (95%CrI) for a two twofold increase in radon exposure In males : 1.036 (0.927 - 1.160) In females : 1.066 (0.868 - 1.211)		
					Leukeamia mortality	2105	Relative risks (95%CrI) for a two twofold increase in radon exposure In males : 0.951 (0.856 - 1.069) In females : 1.054 (0.933 - 1.191)		
Ruano-Ravina et al. 2014 [127] Spain 1989 - 1998	Ecological study	Adults in the GP n = 129 municipalities	Average municipal-level radon concentration was based on radon measurements obtained from the Galician Radon Map Median (IQR) in Bq/m3 : 83 (52-124)	Age, sex, calendar period, municipalities	Esophageal cancer mortality	In males : 1169 In females : 217	Correlation and p-value between average radon and municipality relative risk in males : r = 0.298; p < 0.001 in females : r = 0.045; p = 0.615	-	Moderate

Reference Region Study pe- riod (mean duration in year)	Study de- sign	Study popula- tion Sample size	Radon Expo- sure assess- ment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Nilles et al. 2022 [140] USA 1975 - 2016	Ecological study	Adults in the GP n = All the 99 counties in the IOWA state (3,016,267 in- habitants)	County-level av- erage radon av- erage radon concentration in pCi/L (based on radon measur- ment data from 2010 to 2016). Median (IQR) in Bq/m3 : 83 (52- 124)	Age, sex	Bone cancer inci- dence	-	Correlation coefficient between the average county-level radon exposure and bone cancer age-adjusted incidence rates : $r = -0.038$; $P < 0.7$	-	Moderate
Messier et al. 2017 [143] USA 1999 - 2009	Ecological study	Adults in the GP n = 1554 cen- sus tracts Mean age (SD) In cases : 34.51 (8.53) In controls : 40.14 (12.45)	Census tract- level average (geometric mean) ground- water radon ex- posure derived from model- based address- level groundwa- ter radon esti- mates	Gender, age, in- door air radon, smoking preva- lence of the cen- sus tract, resi- dential tenure, percent public water, percent white race, and percent black race	Stomach cancer inci- dence	5,218	IRR (95%CI) per 100 Bq/L increase in census tract- level groundwater radon exposure : 1.05 (0.99 - 1.11)	-	High
Messier et al. 2017 [143] USA 1999 - 2009	Case-only study	Adults in the GP n = 5,218 Mean age (SD) In cases : 34.51 (8.53) In controls : 40.14 (12.45)	Model-based home address- level groundwa- ter radon expo- sure	Age, sex, indoor air radon, smok- ing, residential tenure, public water use, race	Cluster membership of stomach cancer	667 cases within 113 clusters (census tracts with higher than the expected stomach cancer)	OR (95%CI) per 100 Bq/L increase in home ad- dress-level groundwater radon exposure : 1.24 (1.03 - 1.49)	7	Moderate

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Goyal et al. 2015 [145] USA 1991 - 2009	Ecological study	Adults in the GP n = counties in Pennsylvania	County-level radon exposure (in pCi/L)	-	Thyroid cancer incidence	1340	Poisson regression beta : -0.00526 ; p = .1013 Negative binomial regression beta : -0.00416 ; p = 0.2336	-	Moderate
Wheeler et al. 2013 [147] UK 2006 - 2008	Ecological study	Adults in the GP n = 311 local authorities	Local authority-level radon exposure	Bright sunshine hours, arsenic, income deprivation score, employment deprivation score, education deprivation score	Non- melanoma skin cancer incidence	216,497	Linear regression coefficient β (95%CI) across Local authority-level average radon exposure categories (Bq/m ³) 0-39 : 1.00 (reference) 40-44 : 2.08 (-8.56 - 12.71) 45-49 : -1.94 (-14.02 - 10.13) 50-59 : 3.08 (-8.23 - 14.39) 60-74 : 1.37 (-11.50 - 14.23) 75-99 : 9.54 (-4.08 - 23.16) ≥ 100 : 12.47 (-3.90 - 28.84)	-	Moderate
Auvinen et al. 2002 [148] Finland 1981 - 1995	Case-cohort study	Adults in the GP n = 309	Radon concentration in the well water samples at 1996 Median (IQR) in Bq/l for cases : 80 (30-320) for the sub-cohort : 130 (30 - 240)	Age, sex	Leukaemia incidence	35	HR (95%CI) across radon concentration categories in Bq/l <300 : 1.00 (reference) 300-999 : 0.91 (0.36-2.31) 1000-15,000 : 0.73 (0.16-3.28)	7	Moderate

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Auvinen et al. 2005 [149] Finland 1981 - 1995	Case-cohort study	Adults in the GP n = 362	Radon concentration in the well water samples at 1996 Median (IQR) in Bq/l : for cases : 130 (30 - 240) for the sub-cohort : 130 (40 - 340)	Age, sex	Stomach cancer incidence	88	HR (95%CI) across radon concentration categories in Bq/l <130 : 1.00 (reference) 130–299 : 0.54 (0.25–1.18) 300–15,000 : 0.48 (0.25–0.94)	7	Moderate
Kurttio et al. 2006 [150] Finland 1981 - 1995	Case-cohort study	Adults in the GP n = 386	Radon concentration in the well water samples at 1996 Median (IQR) in Bq/l : for bladder cancer cases : 170 (34 - 550) for kidney cancer cases : 140 (49 - 350) for the sub-cohort : 130 (39 - 340)	Age, gender, smoking (never, ex-smoker (smoker prior to 1980 and quit), current smoking (smoker after 1979), or missing), BMI (BMI is for kidney cancer only) in sensitivity analysis owner missing data	Bladder cancer incidence	61	HR (95%CI) across radon concentration categories in Bq/l <130 : 1.00 (reference) 130–399 : 0.67 (0.31–1.44) 400–19,000 : 1.34 (0.66–2.72)	7	Moderate
					Kidney cancer incidence	51	HR (95%CI) across radon concentration categories in Bq/l <130 : 1.00 (reference) 130–399 : 0.64 (0.30–1.38) 300–19,000 : 0.70 (0.29–1.67)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Forestiére et al. 1992 [174] Italy 1980 - 1986	Case-control study	Adults in the GP n = 2041 (only males) Age at inclusion : 30 - 80 years	Radon map exposure (geological features) categories define as low, intermediate, high	Age, farming, urbanisation	Myeloid mortality	20/462	OR (90% CI) across radon exposure categories) Low : 1.0 (reference) Intermediate : 2.5 (0.80 - 7.9) High : 2.3 (0.9 - 6.1) p-trend : 0.16	6	Moderate
					Melanoma mortality	14/462	OR (90% CI) across radon exposure categories) Low : 1.0 (reference) Intermediate : 2.0 (0.46 - 8.4) High : 2.8 (0.92 - 8.2) p-trend : 0.13		
					Kidney mortality	41/462	OR (90% CI) across radon exposure categories) Low : 1.0 (reference) Intermediate : 0.8 (0.33 - 1.9) High : 2.2 (1.17 - 4.3) p-trend : 0.04		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Autres cancer mortality	Esophagus : 44 Stomach : 307 Colon-rectum : 171 Pancreas : 66 Larynx : 71 Melanoma : 14 Non-melanoma skin cancer : 7 Prostate : 118 Bladder : 79 Kidney : 41 Brain : 43 Lymphohematological: 110	OR (90% CI) across radon exposure categories indicate no statistically significant trend for mortality from oesophagus, stomach, colon-rectum, pancreas, larynx, non-melanoma skin cancer, prostate, bladder, brain, and lymphohematological cancers		
Forestière et al. 1998 [151] Italy 1980 - 1989	Case-control study	Adults in the GP n = 255 (only males) Age at inclusion : 30 - 80 years	Direct radon measurement in individual home.	Age matched	Myeloid leukaemia mortality	44	OR (95%CI) across radon exposure quartiles in Bq/m ³ 99 : 1.00 (reference) 100 - 145 : 0.51 (0.2 - 1.3) 146 - 230 : 0.66 (0.3 - 1.6) > 231 : 0.56 (0.2 - 1.4)	7	Moderate

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Puskin et al. 2003 [152] USA 1970 - 1994	Ecological study	Adults in the GP n = 1585 counties	Cohen's average county-level radon exposure	county-specific smoking prevalence ; sex	Several cancers' mortality	-	Significant negative correlation with oral and pharynx , larynx, esophagus, nasopharynx, bladder, pancreas cancers. Significant positive correlation with prostate cancer. No correlation with breast cancer. No correlation with colon cancer in males, but positive correlation in females.	-	Moderate
Boice et al. 2010 [177] USA 1950 - 2004	Ecological study	Adults in the GP n = 1 county (county of Cibola in New Mexico state, 23,794 inhabitants)	-	Age, sex, race	Esophagus cancer mortality	75	SMR (95%CI) : 1.23 (0.97 - 1.54)	-	Moderate
					Stomach cancer mortality	208	SMR (95%CI) : 1.21 (1.05 - 1.39) ; p < 0.05		
					Colorectal cancer mortality	359	SMR (95%CI) : 1.00 (0.90 - 1.11)		
					Pancreas cancer mortality	221	SMR (95%CI) : 1.10 (0.96 - 1.25)		
					Malignant melanoma mortality	38	SMR (95%CI) : 0.78 (0.55 - 1.06)		
					Breast cancer mortality	249	SMR (95%CI) :0.88 (0.78 - 1.00) ; p > 0.05		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Cervix Uteri cancer mortality	47	SMR (95%CI) : 0.85 (0.63 - 1.13)		
					Uterus - corpus, other and NOS cancer mortality	41	SMR (95%CI) : 0.90 (0.65 - 1.22)		
					Ovary cancer mortality	81	SMR (95%CI) : 0.89 (0.79 - 1.10)		
					Prostate cancer mortality	211	SMR (95%CI) : 0.92 (0.80 - 1.05)		
					Bladder cancer mortality	67	SMR (95%CI) : 0.97 (0.75 - 1.23)		
					Kidney cancer mortality	93	SMR (95%CI) : 1.08 (0.87 - 1.32)		
					Primary liver cancer mortality	95	SMR (95%CI) : 1.15 (0.93 - 1.40)		
					Bone cancer mortality	18	SMR (95%CI) : 1.17 (0.69 - 1.85)		
					Connective tissue cancer mortality	28	SMR (95%CI) : 1.18 (0.72 - 1.57)		

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
						Brain and central nervous system cancer mortality	100	SMR (95%CI) : 1.16 (0.95 - 1.41)		
						Thyroid cancer mortality	14	SMR (95%CI) : 1.24 (0.68 - 2.09)		
						Non-Hodgkin lymphoma mortality	106	SMR (95%CI) : 0.88 (0.72 - 1.07)		
						Hodgkin lymphoma mortality	15	SMR (95%CI) : 0.72 (0.40 - 1.19)		
						Multiple Myeloma mortality	67	SMR (95%CI) : 1.05 (0.81 - 1.34)		
						All leukaemia mortality	176	SMR (95%CI) : 1.12 (0.96 - 1.30)		
						Chronic lymphoblastic leukaemia mortality	23	SMR (95%CI) : 1.08 (0.68 - 1.62)		

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
						Non-CLL mortality	153	SMR (95%CI) : 1.13 (0.95 - 1.32)		
Boice et al. 2010 [177] USA 1950 - 2004	Ecological study	Adults in the GP n = 1 county (county of Cibola in New Mexico state, 23,794 inhabitants)	-	Age, sex, race	Esophagus cancer incidence	15	SIR (95%CI) : 1.14 (0.64 - 1.88)	-	Moderate	
					Stomach cancer incidence	47	SIR (95%CI) : 1.12 (0.82 - 1.49)			
					Colorectal cancer incidence	152	SIR (95%CI) : 0.95 (0.80 - 1.11)			
					Pancreas cancer incidence	41	SIR (95%CI) : 0.99 (0.71 - 1.34)			
					Malignant melanoma	35	SIR (95%CI) : 0.66 (0.46 - 0.92) ; p < 0.05			
					Breast cancer incidence	190	SIR (95%CI) : 0.85 (0.73 - 0.98) ; p < 0.05			
					Cervix Uteri cancer incidence	19	SIR (95%CI) : 0.67 (0.41 - 1.05)			

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Uterus - corpus, other and NOS cancer incidence	39	SIR (95%CI) : 0.98 (0.70 - 1.34)		
					Ovary cancer incidence	29	SIR (95%CI) : 0.90 (0.61 - 1.30)		
					Prostate cancer incidence	252	SIR (95%CI) : 1.00 (0.88 - 1.13)		
					Bladder cancer incidence	52	SIR (95%CI) : 0.95 (0.71 - 1.24)		
					Kidney cancer incidence	57	SIR (95%CI) : 1.11 (0.84 - 1.44)		
					Liver cancer mortality	21	SIR (95%CI) : 0.73 (0.45 - 1.12)		
					Bone cancer incidence	3	SIR (95%CI) : 0.65 (0.13 - 1.89)		
					Soft tissue including heart cancer incidence	9	SIR (95%CI) : 0.73 (0.33 - 1.38)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Brain and central nervous system cancer incidence	24	SIR (95%CI) : 1.07 (0.69 - 1.60)		
					Thyroid cancer incidence	31	SIR (95%CI) : 0.88 (0.60 - 1.25)		
					Non-Hodgkin lymphoma incidence	56	SIR (95%CI) : 1.01 (0.76 - 1.31)		
					Hodgkin lymphoma incidence	7	SIR (95%CI) : 0.73 (0.29 - 1.50)		
					Multiple Myeloma incidence	13	SIR (95%CI) : 0.61 (0.33 - 1.05)		
					All leukaemia incidence	62	SIR (95%CI) : 1.26 (0.96 - 1.61)		
					Chronic lymphoblastic leukaemia incidence	16	SIR (95%CI) : 1.17 (0.67 - 1.90)		
					Non-CLL incidence	46	SIR (95%CI) : 1.29 (0.95 - 1.72)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Boice et al. 2007 [153] USA 1979 - 2004	Cohort study	Adults in the GP n = 1905	Exposure period : 1936 - 2004	Age, sex, race, calendar-year	Buccal cavity and pharynx cancer mortality	1	SMR (95%CI) : 0.92 (0.19 - 2.68)	8	Moderate
					Esophagus cancer mortality	1	SMR (95%CI) : 0.23 (0.01 - 1.30)		
					Stomach cancer mortality	6	SMR (95%CI) : 1.21 (0.44 - 2.63)		
					Colon cancer mortality	6	SMR (95%CI) : 0.33 (0.12 - 0.73)		
					Rectal cancer mortality	6	SMR (95%CI) : 0.96 (0.20 - 2.81)		
					Pancreas cancer mortality	10	SMR (95%CI) : 1.02 (0.49 - 1.87)		
					Malignant melanoma	2	SMR (95%CI) : 0.74 (0.09 - 2.66)		
					Non-melanoma skin cancer	1	SMR (95%CI) : 1.10 (0.03 - 6.11)		
					Breast cancer mortality	17	SMR (95%CI) : 1.57 (0.92 - 2.52)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					All uterine cancer mortality	2	SMR (95%CI) : 0.82 (0.10 - 2.98)		
					Other female genitalorgans cancer mortality	4	SMR (95%CI) : 1.05 (0.29 - 2.68)		
					Prostate cancer mortality	14	SMR (95%CI) : 0.91 (0.50 - 1.53)		
					Bladder and other urinary organs cancer mortality	3	SMR (95%CI) : 0.59 (0.12 - 1.73)		
					Kidney cancer mortality	4	SMR (95%CI) : 0.91 (0.25 - 2.33)		
					Liver and gallbladder cancer mortality	2	SMR (95%CI) : 0.42 (0.05 - 1.51)		
					Bone cancer mortality	0	SMR (95%CI) : 0.00 (0.00 - 11.5)		
					Brain and central nervous system cancer mortality	0	SMR (95%CI) : 0.00 (0.00 - 0.85)		

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
						Thyroid and other endocrine gland cancer mortality	1	SMR (95%CI) : 1.79 (0.05 - 9.95)		
						All lymphohematological cancer mortality	15	SMR (95%CI) : 0.80 (0.45 - 1.33)		
						Non-Hodgkin lymphoma mortality	6	SMR (95%CI) : 0.80 (0.30 - 1.75)		
						Hodgkin lymphoma mortality	1	SMR (95%CI) : 1.98 (0.05 - 11.0)		
						Multiple Myeloma mortality	4	SMR (95%CI) : 1.18 (0.32 - 3.01)		
						All leukaemia mortality	4	SMR (95%CI) : 0.56 (0.15 - 1.43)		
						Chronic lymphoblastic leukaemia mortality	2	SMR (95%CI) : 1.26 (0.15 - 4.56)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Non-CLL leukaemia mortality	2	SMR (95%CI) : 0.36 (0.04 - 1.30)		
Boice et al. 2007 [175] USA 1950 - 2000	Ecological study	Adults in the GP n = 1 study county and 5 control counties in Colorado	-	Age, sex, race, calendar-year	Esophagus cancer mortality	22	RR, relative risk (95%CI) which represents the ratio of SMR for the study population (Montrose county) and that for the 5 comparison counties. The reference population was the Colorado general population. RR (95%CI) : 0.70 (0.45–1.09)	-	Moderate
					Stomach cancer mortality	87	RR (95%CI) : 1.15 (0.92–1.45)		
					Colorectal cancer mortality	207	RR (95%CI) : 0.95 (0.82–1.10)		
					Pancreas cancer mortality	121	RR (95%CI) : 1.08 (0.98–1.19)		
					Malignant melanoma mortality	25	RR (95%CI) : 0.90 (0.59–1.38)		
					Skin cancer mortality	37	RR (95%CI) : 1.06 (0.75–1.50)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Breast cancer mortality	126	RR (95%CI) : 0.86 (0.71–1.03)		
					Cervix uteri cancer mortality	15	RR (95%CI) : 0.73 (0.43–1.24)		
					Corpus uteri cancer mortality	34	RR (95%CI) : 1.35 (0.94–1.96)		
					Ovary cancer mortality	49	RR (95%CI) : 1.35 (0.94–1.96)		
					Prostate cancer mortality	148	RR (95%CI) : 1.07 (0.90–1.28)		
					Bladder cancer mortality	44	RR (95%CI) : 1.01 (0.74–1.39)		
					Kidney, ureter, and other urinary organs cancer mortality	34	RR (95%CI) : 0.80 (0.56–1.14)		
					Liver and kidney cancer mortality	88	RR (95%CI) : 0.92 (0.74–1.15)		
					Bone cancer mortality	8	RR (95%CI) : 1.36 (0.63–2.91)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Connective and other soft tissue	12	RR (95%CI) : 1.30 (0.70–2.42)		
					Brain and central nervous system cancer mortality	44	RR (95%CI) : 0.93 (0.68–1.28)		
					Thyroid gland cancer mortality	5	RR (95%CI) : 0.82 (0.32–2.07)		
					All lymphohematological cancer mortality	15	RR (95%CI) : 0.80 (0.45 - 1.33)		
					Non-Hodgkin lymphoma mortality	75	RR (95%CI) : 1.05 (0.82–1.34)		
					Hodgkin lymphoma mortality	15	RR (95%CI) : 1.72 (0.97–3.04)		
					Multiple Myeloma mortality	33	RR (95%CI) : 0.97 (0.67–1.39)		
					All leukaemia mortality	65	RR (95%CI) : 0.78 (0.60–1.01)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Chronic lymphoblastic leukaemia mortality	10	RR (95%CI) : 0.71 (0.37–1.36)		
					Non-CLL leukaemia mortality	55	RR (95%CI) : 0.80 (0.61–1.06)		
Boice et al. 2003 [154] USA 1950 - 2001	Ecological study	Adults in the GP n = 1 study county with prior uranium mining and milling activities, and 4 control counties in Texas	-	Age, sex, race	Esophagus cancer mortality	20	RR, relative risk (95%CI) which represente the ratio of SMR in the study population (Karnes county) with that in the 4 comparison counties. The reference population is the US general population. RR : 1.06 (0.6–1.8)	-	Moderate
					Stomach cancer mortality	72	RR (95%CI) : 1.08 (0.8–1.4)		
					Colorectal cancer mortality	168	RR (95%CI) : 1.17 (1.0–1.4) ; p < 0.05		

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
						Pancreas cancer mortality	69	RR (95%CI) : 1.01 (0.8–1.3)		
						Malignant melanoma mortality	21	RR (95%CI) : 1.23 (0.7–2.0)		
						Female breast cancer mortality	79	RR (95%CI) : 1.01 (0.8–1.3)		
						Cervix uteri cancer mortality	18	RR (95%CI) : 0.76 (0.5–1.3)		
						Corpus uteri cancer mortality	5	RR (95%CI) : 0.72 (0.3–1.9)		
						Ovary cancer mortality	28	RR (95%CI) : 0.90 (0.6–1.4)		
						Prostate cancer mortality	76	RR (95%CI) : 0.95 (0.7–1.2)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Bladder cancer mortality	17	RR (95%CI) : 0.64 (0.4–1.1)		
					Kidney, ureter, and other urinary organs cancer mortality	19	RR (95%CI) : 0.58 (0.4–1.0) ; p < 0.05		
					Liver cancer mortality	27	RR (95%CI) : 0.81 (0.5–1.2)		
					Bone cancer mortality	11	RR (95%CI) : 1.35 (0.7–2.8)		
					Connective and other soft tissue	<4	RR (95%CI) : 0.44 (0.1–1.5)		
					Brain and central nervous system cancer mortality	24	RR (95%CI) : 0.92 (0.6–1.4)		
					Thyroid gland cancer mortality	<4	RR (95%CI) : 0.31 (0.1–1.3)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					All lymphohematological cancer mortality	15	RR (95%CI) : 0.80 (0.45 - 1.33)		
					Non-Hodgkin lymphoma mortality	38	RR (95%CI) : 1.00 (0.7-1.4)		
					Hodgkin lymphoma mortality	12	RR (95%CI) : 1.79 (0.9-3.6)		
					Multiple Myeloma mortality	22	RR (95%CI) : 1.37 (0.8-2.3)		
					All leukaemia mortality	59	RR (95%CI) : 1.15 (0.9-1.6)		
Smith et al. 2007 USA 1973 - 2002	Ecological study	Adults in the GP n = counties in Iowa state	Model-based county-level average radon exposure	Race, calendar year periods, urban influence code	All leukaemia incidence	-	RR, relative risk (95% ICr) per 1 pCi/L increase in county-level average radon : 1.04 (0.98 - 1.10)	-	High
					Acute lymphoblastic leukaemia incidence	-	RR (95%CIr): 0.91 (0.78 - 1.03)		

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
						Acute myeloid leukaemia incidence	-	RR (95%CI): 1.01 (0.92 - 1.12)		
						Chronic lymphoblastic leukaemia incidence	-	RR (95%CI) : 1.06 (0.96 - 1.16)		
						Chronic myeloid leukaemia incidence	-	RR (95%CI): 1.12 (0.98 - 1.27)		
Ye et al. 1998 Japan 1976 - 1993	Ecological study	Adults in the GP n = 1 study county and 3 control counties (4,331 inhabitants in the study county) Age ≥ 40	Town-level average radon exposure based on 24-hour radon measurement in sampled homes	Age, sex, period	Stomach cancer mortality	55	SMR (95%CI) in males : 0.77 (0.52–1.10) in females : 1.05 (0.68–1.55)		-	Moderate
					Liver cancer mortality	27	SMR (95%CI) in males : 1.35 (0.62–2.56) in females : 0.93 (0.37–1.91)			
					Colorectum cancer mortality	20	SMR (95%CI) in males : -0.80 (0.38–1.47) females : 0.86 (0.41–1.58)	in		

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
						Leukaemia mortality	9	SMR (95%CI) in males : 2.20 (0.71–5.13) in females : 2.26 (0.61–5.78)		
Ye et al. 1998 Japan 1976 - 1993	Cohort study (regarding RR estimation) and ecological study (regarding SIR estimation)	Adults in the GP n = 4 districts in elevated radon level area and 3 districts in control area in Misasa Town (4,331 inhabitants) Age ≥ 40	-	Age, sex, period, radon area (for RR analysis)	Oral cavity cancer incidence	2	SIR (95%CI) in males : 0.64 (0.07–2.30)	6	Moderate	
					Esophagus cancer incidence	6	SIR (95%CI) in males : 0.64 (0.07–2.30) in females : 0.95 (0.01–5.29)			
					Stomach cancer incidence	79	RR, relative risk (95%CI) of stomach cancer incidence in elevated radon level area compared to control area in male : 0.70 (0.44–1.11) in female : 0.58 (0.34–1.00) SIR (95%CI) in males : 0.72 (0.53–0.96) in females : 0.73 (0.49–1.04)			
					Colon cancer incidence	15	SIR (95%CI) in males : 0.58 (0.23–1.20) in females : 0.73 (0.32–1.45)			

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Rectum cancer incidence	12	SIR (95%CI) in males : 0.45 (0.15–1.06) males : 0.96 (0.38–1.97) in fe-		
					Liver cancer incidence	25	SIR (95%CI) in males : 1.10 (0.69–1.66) males : 0.36 (0.07–1.05) in fe-		
					Gallbladder cancer incidence	5	SIR (95%CI) in males : 0.22 (0.00–1.22) males : 0.68 (0.18–1.74) in fe-		
					Pancreas cancer incidence	15	SIR (95%CI) in males : 0.57 (0.19–1.34) males : 1.62 (0.77–2.97) in fe-		
					Nose cancer incidence	5	SIR (95%CI) in males : 1.44 (0.16–5.19) females : 3.38 (0.68–9.87) in		
					Breast cancer incidence	6	SIR (95%CI) : 0.55 (0.20–1.20)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR	
					Uterus cancer incidence	8	SIR (95%CI) : 0.64 (0.27–1.25)			
					Ovary cancer incidence	1	SIR (95%CI) : 0.29 (0.00–1.63)			
					Prostate cancer incidence	6	SIR (95%CI) : 1.43 (0.38–3.66)			
					Bladder cancer incidence	7	SIR (95%CI) in males : 1.08 (0.39–2.35) females : 0.94 (0.11–3.39)	in		
					Lymphoma incidence	14	SIR (95%CI) in males : 1.97 (0.94–3.63) females : 1.10 (0.30–2.82)	in		
					All leukaemia incidence	9	SIR (95%CI) in males : 2.38 (0.77–5.54) in females : phoma : Leukaemia : 2.24 (0.60–5.73)			
Mifune et al. 1992 Japan 1952 - 1988	Ecological study	Adults in the GP n = 1 urban area with high	-	Age, sex, period, area	Extrathoracic cancer mortality	0	SMR; p-value in males : 0.000 ; p >0.05 females : 0.000 ; p >0.05	in	-	Moderate

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
			radon level (study area) and 4 farming villages control area in Misasa Age ≥ 40			Stomach cancer mortality	28	RR, relative risk (95%CI) for the study area when mortality in the control area was taken as the reference RR (95%CI): 0.59 (0.39–0.88)		
						Pancreas cancer mortality	4	SMR ; p-value in males : 0.539 ; p >0.05 females : 0.649 ; p >0.05		in
						Peritoneum cancer mortality	3	SMR ; p-value in males : 0.950 ; p >0.05 females : 1.721 ; p >0.05		in
						Colorectum cancer mortality	3	RR (95%CI) : 0.32 (0.10 - 1.06) p-value in males : 0.000 ; p >0.05 females : 0.000 ; p >0.05		SMR ; in
						Breast cancer mortality	1	SMR : 0.257; p >0.05		
						Uterus cancer mortality	4	SMR : 0.446 ; p >0.05		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Suzuki et al. 1994 Japan 1989- 1991	Ecological study	Adults in the GP n = 1 studied city in low radon spa area and 5 control cities Age ≥ 40	Radon measurement in Spa area	Age, sex	Stomach cancer mortality	71	RR, relative risk (95%CI) which represente the ratio of the SMR in the study area (Beppu town) compare to that in the control town (Kitsuki). The reference population for SMR is the Japan population RR (95%CI) : 0.50 (0.30 - 0.83) SMR ; p-value in males : 0.778 ; p <0.05 in females : 0.872 ; p >0.05	-	Moderate
					Liver cancer mortality	43	RR (95%CI): 1.54 (0.86 - 2.76) SMR ; p-value In male : 1.551 ; p <0.05 female : 1.473 ; p <0.05		
					Rectum cancer mortality	137	SMR ; p-value In male : 1.364 ; p >0.05 female : 1.046 ; p >0.05		
					Colorectum cancer mortality	-	RR (95%CI): 1.09 (0.61 - 1.96)		
Ha et al. 2017 Korea 1999 - 2008	Ecological study	Adults in the GP n = 234 community regions	Region-level average radon exposure Median : 57 Bq/m3	Smoking rate, regional deprivation index	Leukaemia and Non-Hodgkin lymphoma incidence		RR, relative risk (95%CrI) per 10 Bq/m3 increase in radon 0.98 (0.96 - 1.00) 0.98 (0.95 - 1.00) For male : For female :	-	Moderate

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Non-Hodgkin lymphoma incidence		RR, relative risk (95%CrI) per 10 Bq/m ³ increase in radon For male : 1.00 (0.98 - 1.02) For female : 1.04 (1.02, 1.07)		
Reddy et al. 2009 USA 1992 - 2002	Ecological study	Adults in the GP n = 210 counties	County-level average radon exposure in pCi/L	-	Pancreatic cancer incidence		Spearman correlation between county-level radon and county-level age-standardize incidence rates of pancreatic cancer : r = 0.042 ; p = 0.582	-	Moderate
Etherington et al. 1996 UK 1989 - 1992	Ecological study	Adults in the GP n = 4 postcode sectors in Cornwall and Devon counties	Postcode sectors-level average radon exposure (subdivided in 10 categories)	Sex; age	Esophagus cancer incidence	696	Spearman correlation coefficients r for age-standardised incidence rates across the ten domestic radon classes ; and p-value In male : r = -0.0545 ; p = 0.881 In female : r = 0.0303 ; p = 0.9338	-	Moderate
					Stomach cancer incidence	1009	In male : r = -0.3818 ; p = 0.2763 In female : r = 0.2848 ; p = 0.425		
					Colon cancer incidence	2607	In male : r = -0.0545 ; p = 0.881 In female : r = 0.7576 ; p = 0.0111		
					Rectum cancer incidence	1518	In male : r = -0.6970 ; p = 0.0251 In female : r = 0.0424 ; p = 0.9074		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Pancreas cancer incidence	699	In male : $r = -0.7091$; $p = 0.0217$ In female : $r = 0.0303$; $p = 0.9338$		
					Malignant melanoma incidence	826	In male : $r = 0.3697$; $p = 0.2931$ In female : $r = 0.7818$; $p = 0.0075$		
					Non-melanoma skin cancer incidence	6531	In male : $r = 0.7333$; $p = 0.0158$ In female : $r = 0.7454$; $p = 0.0133$		
					Prostate cancer incidence	1947	$r = 0.7091$; $p = 0.0217$		
					Female breast cancer incidence	4198	$r = 0.1634$; $p = 0.6515$		
					Cervix uteri cancer incidence	2600	$r = -0.9000$; $p = 0.0374$		
					Ovary cancer incidence	610	$r = 0.3212$; $p = 0.3655$		
					Bladder cancer incidence	1301	In male : $r = -0.1879$; $p = 0.6032$ female : $r = 0.4182$; $p = 0.2291$	In	

Reference Region Study pe- riod (mean duration in year)	Study de- sign	Study popula- tion Sample size	Radon Expo- sure assess- ment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Tomasek et al. 2002 Czech re- public 1961 - 1999	Cohort study	Adults in the GP n = 11,803	Direct radon measurement in individuals' home.	-	Cancer other than lung cancer mortality	564	SMR other than lung : 0.81 Cancer	6	Moderate
Viel 1993 France 1984 - 1986	Ecological study	Adults in the GP n = 41 depart- ments Age : 35 - 84 years	Department- level average ra- don exposure mean : 49 Bq/m3	Indoor gamma ray dose, socio- economic status (percentage of workmen in the employed popu- lation), and lin- ear geographical gradient (tati- tude, longitude)	Acute leukaemia mor- tality	219	OR (95%CI) associated to the median exposure in the highest tertile compared with the median ex- posure in the lowest tertile : 0.81 (0.59-1.12)	-	Moderate
					Acute myeloid leu- kaemia mortality	1060	OR (95%CI) associated to the median exposure in the highest tertile compared with the median ex- posure in the lowest tertile : 1.41 (1.23-1.62)		
					Acute myeloid leu- kaemia mortality	219	SMR (95%CI) : 0.964 (0.841-1.101) SMRs across radon exposure tertiles indicate no association		
					Acute myeloid leu- kaemia mortality	1060	SMR (95%CI) : 1.083 (1.019-1.150) SMRs across radon exposure tertiles indicate no association		
Eatough et al. 1993	Ecological study	Children and Adults in the GP	County-level ra- don exposure	-	Monocytic leukaemia incidence	-	Spearman correlation coef r : r=0.75 ; p<10 ⁻⁶	-	Moderate

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
UK 1975 - 1986		Age : 0-74 years			Myeloid leukaemia incidence		Spearman correlation coef : r=0.43 ; p<0.005		
					Lymphoblastic leukaemia incidence		Spearman correlation coef : r =0.40 ; p<0.005		
					Other specified leukaemia		Spearman correlation coef : r =0.13 ; p> 0.05		
Cohen et al. 1993 [165] USA	Ecological study	Adults in the general population n = 1600 counties	County-level radon exposure	County-level prevalence of smoking	Lip cancer mortality	667	Square of the correlation coefficient (R-square), its standard deviation (t) between mortality and county-level average radon exposure In males : R-square : 1.8 ; t = 3.1 In female : R-square : 0.2 ; t = 0.4	-	Moderate
					Oral cavity cancer mortality	2775	In males : R-square : 3.3 ; t = -7.0 In female : R-square : 1.2 ; t = -3.8		
					Salivary gland cancer mortality	1487	In males : R-square : 1.8 ; t = 3.8 In female : R-square : 1.3 ; t = 2.9		
					Nasopharynx cancer mortality	1224	In males : R-square : 0.9 ; t = 2.5 In female : R-square : 2.4 ; t = 3.4		
					Esophagus cancer mortality	2696	In males : R-square : 0.7 ; t = -3.1 In female : R-square : 0.1 ; t = -1.1		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Stomach cancer mortality	3097	In males : R-square : 0.1 ; t = 1.0 In female : R-square : 0.1 ; t = 1.5		
					Large intestine cancer mortality	3167	In males : R-square : 0.0 ; t = 0.8 In female : R-square : 0.5 ; t = 2.7		
					Rectum cancer mortality	2985	In males : R-square : 0.1 ; t = 1.1 In female : R-square : 0.2 ; t = 1.6		
					Liver and gallbladder cancer mortality	3034	In males : R-square : 0.4 ; t = -2.3 In female : R-square : 0.6 ; t = 3.0		
					Pancreatic cancer mortality	3143	In males : R-square : 1.3 ; t = -4.4 In female : R-square : 0.0 ; t = -0.6		
					Nose cancer mortality	1385	In males : R-square : 1.3 ; t = 3.1 In female : R-square : 0.5 ; t = 1.6		
					Larynx cancer mortality	2132	In males : R-square : 1.2 ; t = -4.0 In female : R-square : 0.8 ; t = 2.3		
					Bone cancer mortality	2226	In males : R-square : 0.6 ; t = -2.7 In female : R-square : 1.1 ; t = 3.3		
					Connective tissue cancer mortality	2328	In males : R-square : 0.3 ; t = 2.0 In female : R-square : 1.1 ; t = 3.4		

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
						Malignant melanoma mortality	2732	In males : R-square : 1.2 ; t = -4.0 In female : R-square : 0.0 ; t = -0.2		
						Non-melanoma skin cancer mortality	2180	In males : R-square : 0.0 ; t = -0.2 In female : R-square : 0.4 ; t = 1.8		
						Breast cancer mortality	2226	In males : R-square : 1.4 ; t = 3.0 In female : R-square : 0.0 ; t = 0.9		
						Cervix cancer mortality	1523	R-square : 0.0 ; t = 0.0		
						Corpus uterus cancer mortality	1531	R-square : 0.8 ; t = 3.5		
						Ovary cancer mortality	1577	R-square : 0.1 ; t = 1.5		
						Prostate cancer mortality	1572	R-square : 0.4 ; t = 2.5		
						Testis cancer mortality	505	R-square : 3.9 ; t = 4.4		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Bladder and other urinary organs cancer mortality	2983	In males : R-square : 0.2 ; t = -1.5 In female : R-square : 0.3 ; t = -2.0		
					Kidney, and ureter cancer mortality	2991	In males : R-square : 0.1 ; t = -1.3 In female : R-square : 1.1 ; t = 3.9		
					Eye cancer mortality	1038	In males : R-square : 2.6 ; t = 3.7 In female : R-square : 1.9 ; t = 3.0		
					Brain and central nervous system cancer mortality	3028	In males : R-square : 0.0 ; t = 0.5 In female : R-square : 0.0 ; t = -0.3		
					Thyroid gland cancer mortality	1746	In males : R-square : 3.6 ; t = 5.2 In female : R-square : 0.0 ; t = -0.4		
					Thymus, endocrine glands cancer mortality	1217	In males : R-square : 3.9 ; t = 5.0 In female : R-square : 4.6 ; t = 5.2		
					Lymphosarcoma, reticulo Sarcoma cancer mortality	3077	In males : R-square : 0.0 ; t = 0.8 In female : R-square : 0.7 ; t = 3.3		
					Hodgkin lymphoma mortality	2551	In males : R-square : 0.3 ; t = 1.9 In female : R-square : 0.9 ; t = 3.3		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Multiple myeloma mortality	2892	In males : R-square : 0.7 ; t = 3.1 In female : R-square : 0.6 ; t = 3.0		
					Leukaemia mortality	3127	In males : R-square : 0.0 ; t = 0.8 In female : R-square : 0.4 ; t = 2.4		
Miller et al. 1993 [166] USA 1986 - 1988	Ecological study	Adults in the GP n = 67 counties in Pennsylvania	County-level average radon exposure (pCi/L)	-	Malignant salivary gland tumors	345	Correlation with county-level radon and malignant salivary gland tumors (r ²) In 1986 : 0.162 In 1987 : 0.251 In 1988 : 0.705	-	Moderate
					Minor salivary gland tumors incidence	88	Correlation with county-level radon r ² : 0.716 ; p>0.05		
Miller et al. 1993 [167] Canada 1982 - 1989	Ecological study	Adults in the GP n = 18 cities	City-level radon concentration	Age, sex, proportion of apartment dwellers	Acute myeloid leukaemia incidence	-	Correlation between city-level radon and acute myeloid leukaemia r = 0.25 ; p = 0.32	-	Moderate
Neuberger et al. 1996 [168] USA 1973 - 1993	Ecological study	Adults in the GP n = 77 counties	County-level average radon exposure (in pCi/L) derived from short-term direct radon measurements in sampled home	Age	In situ and invasive breast cancer incidence	32,171	No increase in invasive breast cancer risk in the highest radon counties of Iowa. No dose response trend	-	Insufficient information to assess the quality since it is a letter to the editor

Reference Region Study pe- riod (mean duration in year)	Study de- sign	Study popula- tion Sample size	Radon Expo- sure assess- ment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Lucie et al. 1990 [179] UK	Ecological study	Adults in the GP n = 22 counties	County-level in- door radon con- centration	-	Acute lymphoblastic leukaemia incidence	-	Weak correlation between county-level radon ex- posure and Acute lymphoblastic leukaemia	-	Insufficient information to assess the quality since wit is a letter to the editor
Henshaw et al. 1990 [178] UK Canada & Danemark & Finland & France & Germany & Ireland & It- aly & Japan & Norway & Netherla,ds & Poland & Switzerland & Sweden & UK & USA	Pooled eco- logical study	Adults in the GP n = up to 14 countries	Country/region- level radon ex- posure (Bq/m3)	-	Myeloid leukaemia incidence	-	Correlation with country/region-level radon expo- sure r = 0.65; p < 0.02	-	Moderate
					Melanoma incidence	-	Correlation with country/region-level radon expo- sure r = 0.81; p < 0.001	-	
Eatough et al. 1990 [169]	Pooled eco- logical study	Adults in the GP		-	Prostate incidence	-	Correlation with population-level average radon exposure : r = 0.72 ; p < 0.01	-	Moderate

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Five continents		n = 14 countries from the five continents	Population-level average radon exposure		Testis cancer incidence		Correlation with population-level average radon exposure : $r = 0.45$; $p > 0.05$		
					Ovary cancer incidence		Correlation with population-level average radon exposure : $r = 0.51$; $p > 0.05$		
					Corpus uteri cancer incidence		Correlation with population-level average radon exposure : $r = 0.49$; $p > 0.05$		
					Cervix uteri cancer incidence		Correlation with population-level average radon exposure : $r = -0.29$; $p > 0.05$		
					Unspecified cancer incidence		Correlation with population-level average radon exposure : $r = -0.41$; $p > 0.05$		
					Other female genital		Correlation with population-level average radon exposure : $r = -0.25$; $p > 0.05$		
					Lymphosarcoma incidence		Correlation with population-level average radon exposure : In male : $r = 0.75$; $p < 0.01$ In female : $r = 0.71$; $p < 0.01$		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Schwartz et al. 2019 [171] USA 1997 - 2014	Pooled ecological study	Adults in the GP n = 26 counties	County-level radon exposure	Age, race	Thyroid cancer incidence	-	No association with radon	-	Moderate
Law et al. 2000 [172] UK 1991 - 1996	Case-control study	Adults in the GP n = 1561 Age : 16 - 69 years	Direct radon measurement in individual home at diagnosis	Age, sex, deprivation	Acute leukaemia incidence	578/983	OR (95%CI) across radon concentration categories in Bq/m3 0 - 24 : 1.00 (reference) 25 - 49 : 1.20 (0.90-1.60) 50 - 99 : 0.82 (0.53-1.25) 100 - 199 : 0.55 (0.28-1.11) 200+ : 0.90 (0.31-2.62) Analysis according to quintiles of radon concentration yield similar results	7	Moderate
Kjellberg et al. 1995 [173] USA 1985 - 1989	Ecological study	Adults in the GP Counties in Pennsylvania	Town-level outdoor radon measurement in soil samples (in Bq/m3)	Sex	Stomach cancer incidence	-	Positive correlation between radon and incidence of stomach cancer in females. Positive correlation with stomach cancer mortality in males, females, and the whole study population.	-	Insufficient information to assess the quality since we had access only to the abstract
Zlobina et al. 2022 [180] Russia,	Ecological study	Adults in the GP n = 4 towns	Town-level outdoor radon measurement in	-	Leukaemia incidence	-	Correlation between city-level incidence rates and city-level outdoor radon expressed as R-square : 0.45 ; p = 0.008	-	Moderate

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
China, France			soil samples (in Bq/m3)	-	Nasopharyngeal carcinoma incidence		Correlation between city-level incidence rates and city-level outdoor radon expressed as R-square : 0.25 ; p = 0.0079		
Schubauer-Berigan et al. 2009 [68] USA 1960- 2005	Cohort study	Colorado plateau uranium miners n = 4022 (3255 White Americans, 767 American Indians)	Radon exposure assessment is based on the mine location and year, combined with available radon progeny measurement data. Exposure period : 1950 - 1960 Mean cumulative in WLM In white american : 806 In american indian : 742	Age, calendar year, race	All cancers other than lung mortality	2076	SMRs (95%CI) in White American : 1.21 (1.08 - 1.36) in American Indian : 0.85 (0.64 - 1.11)	7	Moderate
					Buccal cavity and pharyngeal cancer mortality	6	SMRs (95%CI) in White American : 0.86 (0.32 - 1.88) in American Indian : 0 (0 - 2.24)		
					Intestine and rectal cancer mortality	39	SMRs (95%CI) in White American : 0.93 (0.64 - 1.30) in American Indian : 0.73 (0.24 - 1.82)		
					Peritoneum and other and unspecified digestive organs cancer mortality	4	SMRs (95%CI) in White American : 2.12 (0.44 - 6.19) in American Indian : 2.18 (0.06 - 12.2)		
					Breast cancer mortality	1	SMRs (95%CI) in White American : 2.60 (0.07 - 14.5) in American Indian : 0 (0 - 46.3)		
					Bone cancer mortality	3	SMRs (95%CI) in White American : 3.91 (0.81 - 11.4) in American Indian : 0 (0 - 32.4)		

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
						Malignant melanoma mortality	8	SMRs (95%CI) in White American : 1.28 (0.55 - 2.52) in American Indian : 0 (0 - 9.85)		
						Non-melanoma skin cancer mortality	6	SMRs (95%CI) in White American : 2.52 (0.82 - 5.89) in American Indian : 4.56 (0.12 - 25.4)		
						Other and unspecified site cancer mortality	56	SMRs (95%CI) in White American : 1.77 (1.30 - 2.35) in American Indian : 1.14 (0.52- 2.17)		
						Lymphohematological cancer mortality	54	SMRs (95%CI) in White American : 1.38 (1.03 - 1.82) in American Indian : 0.41 (0.08 - 1.20)		
						Non-Hodgkin lymphoma mortality	22	The internally SRRs (95%CI) across radon exposure categories in WLM for the whole study population <120 : 1.00 (reference) 120-<400 : 0.68 (0.21 - 2.2) 400-<1000 : 0.39 (0.10 - 1.6) ≥ 1000 : 1.1 (0.40 - 3.2) SMRs (95%CI) across radon exposure categories indicate no statistically significant association		

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
			Colorado plateau White American uranium miners n = 3255			Multiple myeloma mortality	13	The internally SRRs (95%CI) across radon categories in WLM among the White Americans <120 : 1.00 (reference) 120-<400 : 0.65 (0.14 - 3.0) 400-<1000 : 1.1 (0.29 - 4.1) ≥ 1000 : 0.23 (0.03 - 2.0) The SMRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association		
Roscoe et al. 1997 [69] USA 1960 - 1990	Cohort study	Colorado plateau White American uranium miners n = 3238 Mean age at death : 61	Radon exposure assessment is based on the mine location and year, combined with available radon progeny measurement data. Exposure period : 1950 - 1964 Mean cumulative radon exposure in WLM	Age, sex, calendar year, race	Digestive cancer mortality	63	SMR (95%CI) : 1.2 (0.9 - 1.5)	8	Moderate	
					Male genital cancer mortality	23	SMR (95%CI) : 1.3 (0.8-1.9)			
					All cancer except lung mortality	170	SMRs (95%CI) across radon categories <120 : 1.2 (0.8-1.6) 120-<400 : 1.1 (0.8-1.6) 400-≤1000 : 1.4 (1.0-1.8) > 1000 : 1.4 (1.0-1.8) SRRs across radon categories indicate no statistically significant association			

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
			(SD) : 811 (1107.1)		All leukaemia mortality	13	The internally SRRs (95%CI) across radon categories <120 : 1.00 (reference) 120-<400 : 1.5 (0.4-6.1) 400-≤1000 : 0.7 (0.1-4.6) >1000 : 1.0 (0.1-3.2) SMRs across radon categories indicate no statistically significant association		
Rericha et al. 2006 [70] Czech Republic 1977 - 2001 (for leukaemia incidence), 1977 - 1996 (for lymphoma and multiple myeloma incidences)	Case-cohort study	Příbram region uranium miners n = 2558 including subcohort (n = 2393) mean age at start of follow-up : 50 years.	Mean cumulative radon exposure in WLM : 64.1	Smoking (1) non-smokers and light : less than 10 cigarettes a day for a period not exceeding 5 years; 2) moderate and heavy smokers : over the limit for light smokers; 3) unknown smoking status)	Lymphohematological cancer (leukaemia lymphoma, multiple myeloma) incidence	170	RR, relative risk (95%CI) compares 110 WLM (80th percentile of the cumulative lifetime dose) to 3 WLM (20th percentile) : 1.22 (0.87-1.72) ; p = 0.24	6	Moderate
Hodgkin lymphoma incidence					23	RR (95%CI) compare 110 WLM to 3 WLM : 2.12 (0.81-5.52) ; p = 0.12			
Non-Hodgkin lymphoma incidence					44	RR (95%CI) compare 110 WLM to 3 WLM : 0.80 (0.46-1.37) ; p = 0.4			

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Rericha et al. 2006 [70] Czech Republic 1977 - 2001						Multiple myeloma incidence	26	RR (95%CI) compare 110 WLM to 3 WLM : 1.03 (0.47–2.27) ; p : 0.94		
						Leukaemia incidence	84	RR (95%CI) compare 110 WLM to 3 WLM : 1.75 (1.10–2.78) ; p = 0.014		
						Chronic lymphoblastic leukaemia incidence	53	RR (95%CI) compare 110 WLM to 3 WLM : 1.98 (1.10–3.59) ; p = 0.016		
						Myeloid leukaemia	25	RR (95%CI) compare 110 WLM to 3 WLM : 1.86 (0.79–4.36) ; p = 0.14		
Kelly-Reif et al. 2022 [71] Czech Republic 1977 - 1996 (13.6)	Case-cohort study	Příbram region underground uranium miners (males) n = 1,826 males Mean age at the start of follow-up : 50.7	Individual annual radon exposure concentration estimates were based on measurements from area monitors. Exposure period : 1946 - 1991 Mean cumulative radon exposure in WLM : 69	for the continuous model : age, birth cohort, and smoking (ever smoker; never smoker) for the categorical model : age and birth cohort	Extra-thoracic cancer incidence	127	ERR (95%CI) per 100 WLM increase in cumulative radon exposure : 0.07 (-0.17 - 0.72) Relative Rate (95%CI) across categories of cumulative radon exposure 0 - <3 : 1 (ref) 3 - <5 : 3.85 (1.58 - 9.39) 5 - <10 : 2.42 (1.19 - 4.93) 10 - <50 : 1.26 (0.66 - 2.41) 50 - <100 : 1.05 (0.5 - 2.24) 100+ : 1.3 (0.64 - 2.65)	7	Moderate	

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Kulich et al. 2011 [72] Czech Republic 1977 - 1996	Case-cohort study	Příbram region underground uranium miners n = 1707 including subcohort controls (n = 1486) mean age at the start of follow-up : 50.4 years.	Exposure period : 1949 - 1975 Mean cumulative radon in WLM : 84.0	Age, calendar time, smoking ((1) non-smokers and light : less than 10 cigarettes a day for a period not exceeding 5 years; 2) moderate and heavy smokers : over the limit for light smokers; 3) unknown smoking status)	Non-lung solid cancer incidence	1020	RR, Relative Risk (95%CI) compare 180 WLM (90th percentile of the cumulative lifetime dose) to 3 WLM (10th percentile) : 0.88 (0.73–1.04) RRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association	7	Moderate
					Buccal and pharyngeal cancer incidence	69	RR (95%CI) compare 180 WLM to 3 WLM : 0.48 (0.21–1.12) RRs (95%CI) across radon exposure categories indicate a statistically significant lower risk and negative linear trend		
					All digestive cancer incidence	561	RR (95%CI) compare 180 WLM to 3 WLM : 0.87 (0.69–1.09) RRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association		
					Stomach cancer incidence	138	RR (95%CI) compare 180 WLM to 3 WLM : 0.66 (0.43–1.03) RRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association		
					Colon cancer incidence	109	RR (95%CI) compare 180 WLM to 3 WLM : 1.23 (0.74–2.07) RRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Rectum cancer incidence	145	RR (95%CI) compare 180 WLM to 3 WLM : 0.78 (0.50–1.20) RRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association		
					Liver cancer incidence	50	RR (95%CI) compare 180 WLM to 3 WLM : 1.17 (0.55–2.50) RRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association		
					Gallbladder cancer incidence	13	RR (95%CI) compare 180 WLM to 3 WLM : 2.39 (0.52–10.98) RRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association		
					Pancreas cancer incidence	61	RR (95%CI) compare 180 WLM to 3 WLM : 0.89 (0.41–1.92) RRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association		
					Larynx cancer incidence	62	RR (95%CI) compare 180 WLM to 3 WLM : 0.79 (0.38–1.64) RRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association		
					Melanoma incidence	23	RR (95%CI) compare 180 WLM to 3 WLM : 2.92 (0.91–9.42) RRs across radon exposure categories indicate no		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
							statistically significant association, except an increase risk for exposure between 50 and 100 WLM		
					Genitourinary cancer incidence	231	RR (95%CI) compare 180 WLM to 3 WLM : 0.82 (0.57–1.18) RRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association, except a decrease risk for exposure between 50 and 100 WLM		
					Prostate cancer incidence	73	RR (95%CI) compare 180 WLM to 3 WLM : 0.68 (0.36–1.28) RRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association		
					Bladder cancer incidence	73	RR (95%CI) compare 180 WLM to 3 WLM : 0.84 (0.43–1.65) RRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association		
					Kidney and other and unspecified urinary organs cancer incidence	66	RR (95%CI) compare 180 WLM to 3 WLM : 1.13 (0.62–2.04) RRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association		
Kelly-Reif et al. 2019 [73]	Cohort study	Příbram region underground	Exposure period : 1946 - 1976	Age, sex	Lip cancer incidence	6	SIR (95%CI) : 0.70 (0.14 -1.26)	7	Moderate

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Czech Republic 1977 - 1992		uranium miners n = 16,434 Mean age at hire : 28	Mean cumulative radon in WLM (range) 53.2 (1.2–1121.9)		Tongue cancer incidence	12	SIR (95%CI) : 1.58 (0.68 - 2.48)		
					Oropharynx cancer incidence	6	SIR (95%CI) : 0.78 (0.15 - 1.40)		
					Buccal and Pharynx cancer incidence	41	SIR (95%CI) : 0.98 (0.71 - 1.31)		
					Esophagus cancer incidence	19	SIR (95%CI) : 1.36 (0.74 - 1.97)		
					Stomach cancer incidence	108	SIR (95%CI) : 1.37 (1.11 - 1.63)		
					Small intestine, including duodenum cancer incidence	7	SIR (95%CI) : 3.26 (0.83 - 5.69)		
					Colon cancer incidence	80	SIR (95%CI) : 1.06 (0.82 - 1.29)		
					Rectum cancer incidence	119	SIR (95%CI) : 1.41 (1.16 - 1.66)		
					Liver cancer incidence	38	SIR (95%CI) : 1.70 (1.16 - 2.25)		

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
						Gallbladder cancer incidence	9	SIR (95%CI) : 0.61 (0.21 - 1.00)		
						Pancreas cancer incidence	54	SIR (95%CI) : 1.31 (0.96 - 1.66)		
						Other and ill-defined cancer sites incidence	16	SIR (95%CI) : 3.29 (1.67 - 4.91)		
						Extrathoracic airway cancer incidence	80	SIR (95%CI) : 1.16 (0.95 - 1.39)		
						Digestive organs and peritoneum cancer incidence	453	SIR (95%CI) : 1.33 (1.21 - 1.46)		
						Larynx cancer incidence	45	SIR (95%CI) : 1.34 (0.95 - 1.73)		
						Connective and other soft tissue cancer incidence	5	SIR (95%CI) : 0.72 (0.09 - 1.36)		
						Malignant melanoma incidence	18	SIR (95%CI) : 0.77 (0.41 - 1.13)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Non-melanoma skin cancer incidence	129	SIR (95%CI) : 0.68 (0.56 - 0.80)		
					Bone, connective tissue, skin, and breast cancers incidence	157	SIR (95%CI) : 0.70 (0.59 - 0.81)		
					Prostate cancer incidence	57	SIR (95%CI) : 0.86 (0.64 - 1.09)		
					Testis cancer incidence	10	SIR (95%CI) : 0.85 (0.32 - 1.38)		
					Penis cancer incidence	6	SIR (95%CI) : 1.76 (0.35 - 3.18)		
					Bladder cancer incidence	54	SIR (95%CI) : 1.06 (0.78 - 1.35)		
					Kidney and other and unspecified urinary organs cancer incidence	49	SIR (95%CI) : 0.88 (0.63 - 1.12)		
					Genitourinary Organs cancer incidence	176	SIR (95%CI) : 0.94 (0.81 - 1.08)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Brain cancer incidence	13	SIR (95%CI) : 0.83 (0.38 - 1.29)		
					Thyroid gland cancer incidence	5	SIR (95%CI) : 1.17 (0.14 - 2.20)		
					Lymphosarcoma and reticulosarcoma incidence	7	SIR (95%CI) : 0.94 (0.24 - 1.64)		
					Hodgkin-lymphoma incidence	15	SIR (95%CI) : 1.57 (0.77 - 2.37)		
					Other lymphoid and histiocytic tissue cancer incidence	10	SIR (95%CI) : 0.71 (0.27 - 1.15)		
					Multiple myeloma incidence	16	SIR (95%CI) : 1.75 (0.89 - 2.61)		
					Lymphoblastic leukaemia incidence	21	SIR (95%CI) : 1.57 (0.90 - 2.25)		
					Myeloid leukaemia incidence	14	SIR (95%CI) : 1.58 (0.75 - 2.42)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					All Leukaemia incidence	37	SIR (95%CI) : 1.51 (1.08 - 2.07)		
					Lymphohematological cancer incidence	85	SIR (95%CI) : 1.31 (1.05 - 1.61)		
Kelly-Reif et al. 2019 [73] Czech Republic 1977 - 1992	Cohort study	Příbram region underground uranium miners n = 16,434 Mean age at hire : 28	Exposure period : 1946 - 1976 Mean cumulative radon in WLM (range) 53.2 (1.2–1121.9)	Age, sex	Tongue cancer mortality	9	SMR (95%CI) : 1.41 (0.48 - 2.33)	7	Moderate
					Oropharynx cancer mortality	3	SMR (95%CI) : 0.66 (0.00 - 1.41)		
					Buccal and Pharynx cancer mortality	25	SMR (95%CI) : 1.14 (0.75 - 1.65)		
					Small intestine, including duodenum cancer mortality	6	SMR (95%CI) : 2.91 (0.57 - 5.25)		
					Colon cancer mortality	54	SMR (95%CI) : 0.90 (0.66 - 1.15)		
					Liver cancer mortality	48	SMR (95%CI) : 1.63 (1.17 - 2.10)		
					Gallbladder cancer mortality	13	SMR (95%CI) : 0.88 (0.40 - 1.37)		

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
						Other and ill-defined cancer sites mortality	14	SMR (95%CI) : 1.82 (0.86 - 2.77)		
						Extra-thoracic airway cancer mortality	59	SMR (95%CI) : 1.41 (1.15 - 1.77)		
						Digestive organs and peritoneum cancer mortality	396	SMR (95%CI) : 1.25 (1.13 - 1.38)		
						Connective and other soft tissue cancer mortality	3	SMR (95%CI) : 1.07 (0.00 - 2.28)		
						Malignant melanoma mortality	14	SMR (95%CI) : 1.18 (0.56 - 1.80)		
						Non-melanoma skin cancer mortality	1	SMR (95%CI) : 0.39 (0.00 - 1.16)		
						Bone, connective tissue, skin, and breast cancers mortality	22	SMR (95%CI) : 1.00 (0.64 - 1.49)		
						Testis cancer mortality	4	SMR (95%CI) : 1.05 (0.02 - 2.09)		

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
						Penis cancer mortality	4	SMR (95%CI) : 2.81 (0.04 - 5.57)		
						Bladder cancer mortality	29	SMR (95%CI) : 1.05 (0.67 - 1.43)		
						Kidney, ureter, other urinary organs cancer mortality	41	SMR (95%CI) : 1.00 (0.69 - 1.31)		
						Genitourinary Organs cancer mortality	108	SMR (95%CI) : 0.91 (0.75 - 1.09)		
						Brain cancer mortality	13	SMR (95%CI) : 0.76 (0.35 - 1.18)		
						Thyroid gland cancer mortality	2	SMR (95%CI) : 0.91 (0.00 - 2.19)		
						Lymphosarcoma and reticulosarcoma mortality	7	SMR (95%CI) : 1.57 (0.40 - 2.73)		
						Other lymphoid and histiocytic tissue cancer mortality	10	SMR (95%CI) : 0.98 (0.37 - 1.58)		
						Lymphoblastic leukaemia mortality	11	SMR (95%CI) : 1.03 (0.42 - 1.65)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Myeloid leukaemia mortality	12	SMR (95%CI) : 1.36 (0.59 - 2.14)		
					Lymphohematological cancer mortality	58	SMR (95%CI) : 1.09 (0.84 - 1.41)		
Kelly-Reif et al. 2020 [74] Czech Republic 1977 - 1992	Cohort study	Příbram region underground uranium miners (males) n = 16,434 Mean age at hire : 28	Exposure period : 1949 - 1991 Mean cumulative radon in WLM (range) 53.2 (1.2–1121.9)	Age, birth cohort	Extra-thoracic airway cancer mortality	59	RR, Rate Ratio (95%CI) : 1.10 (0.87- 1.39) RRs across radon exposure categories and the ERR indicate no statistically significant association	6	Moderate
					Stomach cancer mortality	102	RR (95%CI) : 1.00 (0.82 - 1.21) RRs across radon exposure categories and the ERR indicate no statistically significant association		
					Liver cancer mortality	48	RR (95%CI) : 1.08 (0.85 - 1.37) RRs across radon exposure categories and the ERR indicate no statistically significant association		
					Kidney and other and unspecific urinary organs cancer mortality	41	RR (95%CI) : 1.01 (0.74 - 1.37) The ERR per 100 WLM and RRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association, except a significant increase in RR for exposure between 25 and 50 WLM		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Non-Hodgkin lymphoma mortality	17	RR (95%CI) : 0.99 (0.57- 1.72) RRs across radon exposure categories and the ERR indicate no statistically significant association		
					Hodgkin lymphoma	8	RR (95%CI) : 0.52 (0.12 - 2.21) RRs across radon exposure categories and the ERR indicate no statistically significant association		
					Multiple myeloma mortality	8	RR (95%CI) : 0.98 (0.52 - 1.86) RRs across radon exposure categories and the ERR indicate no statistically significant association		
					Chronic lymphoblastic leukaemia mortality	11	RR (95%CI) : 1.15 (0.72 - 1.82) RRs across radon exposure categories and the ERR indicate no statistically significant association		
					Myeloid leukaemia mortality	12	RR (95%CI) : 0.75 (0.33 - 1.67) RRs across radon exposure categories and the ERR indicate no statistically significant association		
					All lymphohematological cancer mortality	58	RR (95%CI) : 0.91 (0.67 - 1.23) RRs across radon exposure categories and the ERR indicate no statistically significant association		
Tomasek et al. 1993 [75]	Cohort study	West Bohemia underground	Exposure period : 1948 - 1959	Age	All cancer other than lung mortality	292	SMR (95%CI) : 1.11 (0.98 - 1.24)	7	Moderate

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Czech Republic 1948 - 1991		uranium miners n = 4320	Mean cumulative radon exposure : 219 WLM		Tongue and mouth cancer mortality	3	SMR (95%CI) : 0.70 (0.14 - 2.03)		
					Salivary gland cancer mortality	0	SMR (95%CI) : 0.00 (0.00 - 5.43)		
					Liver cancer mortality	22	SMR (95%CI) : 1.67 (1.04 - 2.52)		
					Gallbladder cancer mortality	12	SMR (95%CI) : 2.26 (1.16 - 3.94)		
					Nose cancer mortality	1	SMR (95%CI) : 1.70 (0.02 - 9.34)		
					Bone cancer mortality	2	SMR (95%CI) : 0.69 (0.08 - 2.48)		
					Connective and other soft tissue mortality	2	SMR (95%CI) : 2.11 (0.23 - 7.56)		
					Malignant melanoma	6	SMR (95%CI) : 1.75 (0.64 - 3.79)		
					Non-melanoma skin cancer mortality	2	SMR (95%CI) : 1.36 (0.15 - 4.88)		
					Testis cancer mortality	1	SMR (95%CI) : 1.10 (0.01 - 6.05)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Bladder cancer mortality	13	SMR (95%CI) : 1.15 (0.61 - 1.97)		
					Thyroid cancer mortality	0	SMR (95%CI) : 0.00 (0.00 - 3.42)		
					Other and unspecified cancer mortality	21	SMR (95%CI) : 1.02 (0.63 - 1.56)		
Navaranjan et al. 2016 [76] Canada 1969 - 2005	Cohort study	Ontario uranium miners n = 28,546 males and 413 females (were not included in the dose-response analysis given the small number) Mean age at entry in males : 28.8 in females : 27.9	Mine-specific extrapolations and areas sampling of radon decay products were used to estimate individual exposure to radon. Mean radon in WLM (range) in males : 21.0 (0.0-875.1) in female : 0.2 (0.0-16.3)	Calendar period, attained age	Extra-thoracic airways cancer incidence	-	ERR (95%CI) : -0.29 (-0.57 - 0.0034) Relative Risks (RRs) across radon exposure categories indicate no statistically significant association, except a significant decrease in RR for exposure between 20 and 50 WLM	6	Moderate
					Buccal cavity and pharyngeal cancer incidence	141	SIR (95%CI) : 0.70 (0.59 - 0.82)		
					Oesophageal cancer incidence	53	SIR (95%CI) : 0.77 (0.58 - 1.01)		
					Stomach cancer incidence	127	SIR (95%CI) : 0.81 (0.67 - 0.96) RRs across radon exposure categories and the ERR indicate no statistically significant association		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Colorectal cancer incidence	485	SIR (95%CI) : 0.70 (0.64 - 0.77)		
					Liver cancer incidence	37	SIR (95%CI) : 0.70 (0.50 - 0.97)		
					Pancreatic cancer incidence	105	SIR (95%CI) : 0.85 (0.70 - 1.03)		
					Laryngeal cancer incidence	83	SIR (95%CI) : 0.84 (0.67 - 1.05)		
					Bone cancer incidence	7	SIR (95%CI) : 0.71 (0.28 - 1.46)		
					Connective and other soft tissue cancer incidence	17	SIR (95%CI) : 0.58 (0.34 - 0.93)		
					Malignant melanoma incidence	41	SIR (95%CI) : 0.34 (0.24 - 0.45)		
					Breast cancer incidence	12	SIR (95%CI) : 1.21 (0.63 - 2.12)		
					Prostate cancer incidence	615	SIR (95%CI) : 0.56 (0.51 - 0.60)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Testis cancer incidence	18	SIR (95%CI) : 0.52 (0.31 - 0.82)		
					Kidney cancer incidence	100	SIR (95%CI) : 0.63 (0.51 - 0.76) RRs across radon exposure categories and the ERR indicate no statistically significant association		
					Bladder and other urinary cancer incidence	196	SIR (95%CI) : 0.68 (0.58 - 0.78)		
					Brain and central nervous system cancer incidence	70	SIR (95%CI) : 0.78 (0.60 - 0.98)		
					Thyroid cancer incidence	17	SIR (95%CI) : 0.59 (0.34 - 0.94)		
					Hodgkin lymphoma incidence	19	SIR (95%CI) : 0.63 (0.38 - 0.99)		
					Non- Hodgkin lymphoma incidence	163	SIR (95%CI) : 0.84 (0.72 - 0.98)		
					Multiple myeloma incidence	49	SIR (95%CI) : 0.77 (0.57 - 1.02)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Leukaemia incidence	116	SIR (95%CI) : 0.84 (0.69 - 1.01) RRs across radon exposure categories and the ERR indicate no statistically significant association		
					Non-CLL incidence	64	SIR (95%CI) : 0.90 (0.69 - 1.15) The ERR indicate no statistically significant association		
					Chronic lymphoblastic leukaemia incidence	38	SIR (95%CI) : 0.67 (0.48 - 0.92) The ERR indicate no statistically significant association		
Navaranjan et al. 2016 [76] Canada 1954 - 2007	Cohort study	Ontario uranium miners n = 28,546 males and 413 females (were not included in the dose-response analysis given the small number) Mean age at entry in males : 28.8 in females : 27.9	Mine-specific extrapolations and areas sampling of radon decay products were used to estimate individual exposure to radon. Mean radon in WLM (range) in males : 21.0 (0.0–875.1) in females : 0.2 (0.0–16.3)	Calendar period, attained age	Extra-thoracic airways cancer mortality	-	ERR (95%CI) : -0.17 (-0.64 - 0.30) Relative Risks (RRs) across radon exposure categories indicate no statistically significant association	6	Moderate
					Buccal cavity and pharyngeal cancer mortality	53	SMR (95%CI) : 0.75 (0.56 - 0.98)		
					Stomach cancer mortality	108	ERR (95%CI) : -0.082 (-0.61 - 0.45) Relative Risks (RRs) across radon exposure categories indicate no statistically significant association		
					Colorectal cancer mortality	276	SMR (95%CI) : 0.82 (0.72 - 0.92)		

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
						Liver cancer mortality	38	SMR (95%CI) : 0.87 (0.62 - 1.20)		
						Bone cancer mortality	<6	SMR (95%CI) : 1.11 (0.80 - 1.49)		
						Connective and other soft tissue cancer mortality	8	SMR (95%CI) : 0.62 (0.27 - 1.22)		
						Malignant melanoma mortality	21	SMR (95%CI) : 0.34 (0.24 - 0.45)		
						Breast cancer mortality	<6	SMR (95%CI) : 0.60 (0.07 - 2.16)		
						Testis cancer mortality	<6	SMR (95%CI) : 0.51 (0.10 - 1.48)		
						Kidney cancer mortality	53	ERR (95%CI) : -0.60 (-1.30 - 0.11) RRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association, except a significant decrease ≥ 15 WLM		
						Thyroid cancer mortality	6	SMR (95%CI) : 1.26 (0.46 - 2.74)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Leukaemia mortality	77	ERR (95%CI) : 0.15 (-0.62 - 0.92) RRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association		
					Non-CLL mortality	47	SMR (95%CI) : 0.77 (0.56 -1.02) ERR suggest (95%CI): -0.80 (-0.49-2.10)		
					Chronic lymphoblastic leukaemia mortality	18	SMR (95%CI) : 0.94 (0.56 -1.48) ERR (95%CI) = -0.91 (-1.40 - -0.44)		
Zablostska et al. 2014 [51] Canada 1969 - 1999	Cohort study	Eldorado uranium miners (Underground, surface) n = 16,770	Exposure period : 1932 - 1980 Mean radon exposure weithed by person-year in WLM (SD, range) : In males : 100.2 (254.4, 0–2,569.0) in females : 3.5 (9.0, 0 - 67.6)	for SIRs : Age and calendar year at risk for ERRs : Employment site, age at risk, calendar year at risk and duration of employment	All leukaemia incidence	53	SIR (95%CI) : 0.79 (0.59 - 1.03)	7	Moderate
					Non-CLL incidence	30	ERR (95%CI) per 100 WLM : -0.04 (NE - NE) ; p = 0.489		
					Chronic lymphoblastic leukaemia incidence	22	ERR per 100 WLM : -0.04 (NE - NE) ; p = 0.59		
					Hodgkin lymphoma incidence	14	SIR (95%CI) : 0.93 (0.51 - 1.57) ERR (95%CI) per 100 WLM : 20.7 (<0 - 324) ; p = 0.568		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Non-Hodgkin lymphoma incidence	80	SIR (95%CI) : 0.89 (0.70 - 1.11) ERR (95%CI) per 100 WLM : 0.04 (<0 - 0.46) ; p = 0.676		
					Lymphoma	88	ERR (95%CI) per 100 WLM : 0.06 (<0 - 0.52) ; p = 0.568		
					Myeloma incidence	20	SIR (95%CI) : 0.65 (0.40 - 1.01) ERR (95%CI) per 100 WLM : 0.01 (<0 - 0.66) ; p = 0.935		
					Lymphohematological cancer incidence	160	ERR (95%CI) per 100 WLM : -0.01 (<0 - 0.17) ; p = 0.823		
Zablostska et al. 2014 [51] Canada 1950 - 1999	Cohort study	Eldorado uranium miners (Underground, surface) n = 17,660	Exposure period : 1932 - 1980 Mean radon exposure weithed by person-year in WLM (SD, range) : In males : 100.2 (254.4, 0–2,569.0) in females : 3.5 (9.0, 0 - 67.6)	for SMRs : Age and calendar year at risk for ERRs : Employment site, age at risk, calendar year at risk and duration of employment	All leukaemia mortality	34	ERR (95%CI) per 100 WLM : 0.02 (<0 - 0.46) ; p = 0.808	7	Moderate
					Hodgkin lymphoma mortality	7	ERR (95%CI) per 100 WLM : 0.2 (<0 - 5.79) ; p = 0.576		
					Non-Hodgkin lymphoma mortality	42	ERR (95%CI) per 100 WLM : -0.03 (NE) ; p = 0.768		
					Lymphoma mortality	49	ERR (95%CI) per 100 WLM : 0 (NE) ; p = 0.9		
					Multiple myeloma mortality	18	ERR (95%CI) per 100 WLM : 0.04 (<0 - 1.07) ; p = 0.845		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Lymphohematological cancer mortality	101	ERR (95%CI) per 100 WLM : 0.02 (<0 - 0.23) ; p = 0.799		
Lane et al. 2010 [56] Canada 1969 - 1999	Cohort study	Eldorado uranium miners (Underground, surface) n = 16,770	Exposure period : 1932 - 1980 Mean radon exposure weithed by person-year in WLM (SD) : In males : 100.2 (254.4) in female : 4.6 (10.1)	Age at risk, calendar year at risk and duration of employment	Buccal cavity cancer incidence	50	ERR per 100 WLM : -0.04 ; p = 0.68	7	Moderate
					Stomach cancer incidence	69	ERR per 100 WLM : -0.04 ; p = 0.25		
					Colon cancer incidence	118	ERR per 100 WLM : -0.04 ; p = 0.4		
					Rectum cancer incidence	95	ERR per 100 WLM : 0.03 ; p = 0.54		
					Pancreatic cancer incidence	59	ERR per 100 WLM : -0.03 ; p = 0.74		
					Prostate cancer incidence	350	ERR (95%CI) per 100 WLM : -0.01 ; p = 0.77		
					Bladder cancer incidence	89	ERR (95%CI) per 100 WLM : -0.04 ; p = 0.55		
Lane et al. 2010 [56]	Cohort study	Eldorado uranium miners (Underground,	Exposure period : 1932 - 1980	Age at risk, calendar year at	Stomach cancer mortality	75	ERR per 100 WLM : -0.04 ; p= 0.16	7	Moderate

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Canada 1950 - 1999		surface) n = 17,660	Mean radon exposure weithed by person-year in WLM (SD) : In males : 100.2 (254.4) in female : 4.6 (10.1)	risk and duration of employment	Colon cancer mortality	82	ERR per 100 WLM : 0 ; p = 0.99		
					Pancreatic cancer mortality	67	ERR per 100 WLM : -0.01 ; p = 0.84		
					Prostate cancer mortality	98	ERR (95%CI) per 100 WLM : -0.03 ; p = 0.52		
					Other cancers	113	ERR (95%CI) per 100 WLM : 0.06 ; p = 0.51		
Zablostska et al. 2013 [53] Canada 1969 - 1999	Cohort study	Port Hope uranium miners (Surface and underground uranium miners, millers) n = 2645 males	Exposure period : 1932 - 1980 Mean cumulative radon exposure in WLM (SD, range) In males : 13.3 (45.9, 0-627.6)	For SIRs : age at risk, calendar year at risk For ERRs : age at risk, calendar year at risk and duration of employment	Lip cancer incidence	5	SIR (95%CI) : 0.82 (0.27 - 1.91)	7	Moderate
					Oesophageal cancer incidence	5	SIR (95%CI) : 0.80 (0.26 - 1.87)		
					Stomach cancer incidence	13	SIR (95%CI) : 0.75 (0.40 - 1.28)		
					Colon cancer incidence	33	SIR (95%CI) : 0.83 (0.57 - 1.16)		
					Rectal cancer incidence	22	SIR (95%CI) : 0.92 (0.58 - 1.39)		

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
						Pancreatic cancer incidence	10	SIR (95%CI) : 0.81 (0.39 - 1.49)		
						Laryngeal cancer incidence	11	SIR (95%CI) : 1.15 (0.58 - 2.06)		
						Malignant melanoma incidence	11	SIR (95%CI) : 1.33 (0.67 - 2.39)		
						Prostate cancer incidence	89	SIR (95%CI) : 0.94 (0.76 - 1.16)		
						Kidney cancer incidence	5	SIR (95%CI) : 0.38 (0.12 - 0.89)		
						Bladder and other urinary cancer incidence	30	SIR (95%CI) : 1.01 (0.68 - 1.45)		
						Bladder cancer incidence	26	SIR (95%CI) : 0.91 (0.60 - 1.33)		
						Brain and other central nervous system cancer incidence	9	SIR (95%CI) : 1.21 (0.55 - 2.30)		

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
						Brain cancer incidence	9	SIR (95%CI) : 1.30 (0.60 - 2.47)		
Zablostska et al. 2013 [53] Canada 1950 - 2001	Cohort study	Port Hope uranium miners (Surface and underground uranium miners, millers) n = 2645 males	Exposure period : 1932 - 1980 Mean cumulative radon exposure in WLM (SD, range) In males : 13.3 (45.9, 0-627.6)	For SMRs : age at risk, calendar year at risk For ERRs : age at risk, calendar year at risk and duration of employment	Colon cancer mortality	22	SMR (95%CI) : 0.82 (0.52 - 1.25)	7	Moderate	
					Rectal cancer mortality	15	ERR (95%CI) per 100 WLM : 0.21 (<-0.34 - 2.31) ; p = 0.74			
					Kidney cancer mortality	6	ERR (95%CI) per 100 WLM : -0.16 (<-0.39 - 49.51) ; p = 0.92			
					Bladder cancer mortality	10	SMR (95%CI) : 1.28 (0.61 - 2.35) ERR (95%CI) per 100 WLM : -0.16 (<-0.39 - 49.51) ; p = 0.90			
					Brain cancer mortality	5	SMR (95%CI) : 0.74 (0.24 - 1.73) ERR (95%CI) per 100 WLM : -0.15 (< -0.34 - 1.74) ; p = 0.90			
					Lymphohematological cancer mortality	17	ERR (95%CI) per 100 WLM : -0.16 (< -0.34 - 14.27) ; p = 0.79			

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Kreuzer et al. 2014 [37] Germany 1946 - 2008 (37)	Cohort study	Wismut male uranium miners (underground, open pit, surface, milling) n = 58,690	Cumulative radon exposure in Working Level Months (WLM) was determined from a comprehensive job-exposure matrix, based on ambient measurements and detailed expert rating Exposure period : 1946 - 1989) Mean cumulative radon in the exposed group : 280	Age, calendar year	Extra-thoracic airways cancer mortality	234	ERR (95%CI) per 100 WLM increase in cumulative radon exposure : 0.035 (-0.009 - 0.080) Relative Risks, RRs across cumulative radon exposure categories indicate no statistically significant association	6	Moderate
					Tongue and mouth cancer mortality	55	ERR (95%CI) : 0.030 (-0.073 - 0.132) Relative Risks, RRs across cumulative radon exposure categories indicate no statistically significant association		
					Pharynx cancer mortality	74	ERR (95%CI) : 0.077 (-0.040 - 0.193) Relative Risks, RRs across cumulative radon exposure categories indicate no statistically significant association		
					Nose cancer mortality	9	ERR (95%CI) : 0.142 (-0.260 - 0.545)		
					Larynx cancer mortality	94	ERR (95%CI) : 0.017 (-0.035 - 0.070) Relative Risks, RRs across cumulative radon exposure categories indicate no statistically significant association		
Walsh et al. 2010 [79] Germany	Cohort study	Wismut male uranium miners (underground,	Cumulative radon exposure in Working Level	Age, calendar year	Liver cancer mortality	159	ERR (95%CI) per 100 WLM increase in cumulative radon exposure : 0.044 (-0.008 - 0.095)	6	Moderate

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
1946 - 2003 (34)		open pit, surface, milling) n = 58,987 Mean age at first exposure : 25	Months (WLM) was determined from a comprehensive job-exposure matrix, based on ambient measurements and detailed expert rating Exposure period : 1946 - 1990 Mean person-years weighted cumulative exposure to radon : 218 WLM		Non-Hodgkin lymphoma mortality	87	ERR : 0.032 (-0.036 - 0.101)		
					Rectum cancer mortality	2074	ERR : 0.028 (-0.008 - 0.064)		
					Stomach cancer mortality	595	ERR : 0.022 (0.001 - 0.042)		
					Gallbladder cancer mortality	81	ERR : 0.021 (-0.035 - 0.077)		
					Bladder and other urinary organs cancer mortality	177	ERR : 0.020 (-0.016 - 0.056)		
					Kidney cancer mortality	171	ERR : 0.017 (-0.023 - 0.058)		
					Colon cancer mortality	301	ERR : 0.016 (-0.012 - 0.045)		
					Extrapulmonary cancer mortality	3355	ERR : 0.014 (0.006 - 0.023)		
					Prostate cancer mortality	264	ERR : 0.000 (-0.024 - 0.024)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Pancreas cancer mortality	229	ERR : 0.001 (-0.029 - 0.026)		
					Brain and central nervous system cancer mortality	115	ERR : -0.018 (-0.051 - 0.018)		
					Esophagus cancer mortality	126	ERR : -0.025 (-0.053 - 0.002)		
					Multiple Myeloma mortality	55	ERR : 0.007 (-0.056 - 0.071)		
					Leukaemia mortality	128	ERR : 0.005 (-0.034 - 0.045)		
Kreuzer et al. 2015 [81] Germany 1970 - 2008	Cohort study	Wismut male uranium miners milling n = 4054 Mean age at first employment (range) : 25 (14–61)	Cumulative radon exposure in Working Level Months (WLM) was determined from a comprehensive job-exposure matrix, based on ambient measurements and detailed expert rating Exposure period : 1946 - 1990	Age, sex, calendar year	Buccal & pharynx cancer mortality	10	SMR (95%CI) : 0.82 (0.31 - 1.33)	6	Moderate
					Colon cancer mortality	21	SMR (95%CI) : 0.66 (0.38 - 0.94)		
					Gallbladder cancer mortality	6	SMR (95%CI) : 0.84 (0.17 - 1.51)		
					Kidney, ureter, other urinary organs cancer mortality	11	SMR (95%CI) : 0.59 (0.24 - 0.94)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Kreuzer et al. 2015 [81] Germany 1946 - 2008			Mean cumulative exposure to radon among exposed miners in WLM (range) : 280 (> 0 , 3224)		Bladder cancer mortality	20	SMR (95%CI) : 1.03 (0.58 - 1.48)		
					Stomach cancer mortality		RR (95%CI) across cumulative radon exposure categories in WLM 0 - 5 : 1.00 (reference) 5 - 20 : 0.94 (0.42 - 2.10) 10 - 25 : 0.94 (0.45 - 1.90) 25 - 127 : 2.20 (0.95 - 5.22)		
					Lymphohematological cancer mortality	23	ERR : 0.84 (-4.80 - 6.49)		
Kreuzer et al. 2021 [80] Germany 1960 - 2013	Cohort study	Wismut male underground uranium miners n = 35,204	Cumulative radon exposure in Working Level Months (WLM) was determined from a comprehensive job-exposure matrix, based on ambient measurements and detailed expert rating	Age, sex, calendar year	Buccal & pharynx cancer mortality	117	SMR (95%CI) : 0.97 (0.80 - 1.16)	6	Moderate
					Stomach cancer mortality	504	SMRs (95%CI) across cumulative radon exposure categories < 10 : 1.24 (0.72 - 1.98) 10 - 99 : 1.48 (1.20 - 1.80) 100 - 499 : 1.18 (1.00 - 1.38) 500 - 999 : 1.18 (0.98 - 1.42) ≥ 1000 : 1.43 (1.18 - 1.73) p for linear trend = 0.579		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
			Exposure period : 1946 - 1989 Mean cumulative radon exposure : 364 WLM		Liver cancer mortality	175	SMR (95%CI) : 1.34 (1.15 - 1.55) SMRs across cumulative radon exposure categories shown a significant excess mortality from \geq 500 WLM ; p-trend = 0.020		
					Gallbladder cancer mortality	62	SMR (95%CI) : 0.97 (0.75 - 1.25)		
					Nose cancer mortality	9	SMR (95%CI) : 1.35 (0.62 - 2.56)		
					Bone cancer mortality	9	SMR (95%CI) : 0.61 (0.28 - 1.16)		
					Malignant melanoma mortality	43	SMR (95%CI) : 0.97 (0.71 - 1.31)		
					Non-melanoma skin cancer	8	SMR (95%CI) : 0.69 (0.30 - 1.37)		
					Connective tissue cancer mortality	14	SMR (95%CI) : 0.74 (0.40 - 1.23)		
					Testis cancer mortality	19	SMR (95%CI) : 0.81 (0.49 - 1.26)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Kidney, ureter, other urinary organs cancer mortality	174	SMR (95%CI) : 1.01 (0.87 - 1.18)		
					Bladder cancer mortality	172	SMR (95%CI) : 1.03 (0.88 - 1.19)		
					Thyroid gland cancer mortality	11	SMR (95%CI) : 0.93 (0.47 - 1.67)		
					Non-CLL mortality	84	SMR (95%CI) : 0.88 (0.70 - 1.09)		
					Myeloid leukaemia mortality	66	SMR (95%CI) : 0.96 (0.74 - 1.22)		
					Cancer excluding lung mortality	3153	SMR (95%CI) : 1.06 (1.02 - 1.09) SMRs across cumulative radon exposure categories shown a significant excess mortality only for ≥ 1000 WLM ; p-trend = 0.002		
Mohner et al. 2006 [82] Germany 1950 - 1989	Nested case-control study	Wismut male uranium miners (underground, open pit, surface, milling)	Cumulative radon exposure in Working Level Months (WLM) was determined	Year of birth, attained age	All leukaemia incidence	377/980	ERR (90%CI) : -0.007 (-0.039 - 0.026) OR (90%CI) across cumulative radon exposure categories indicate no statistically significant association	6	Moderate

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
		n = 1357 Mean age at hire (range) : in cases : 30.8 (16 -67) in controls : 30.7 (14 - 63)	from a comprehensive job-exposure matrix, based on ambient measurements and detailed expert rating. Mean cumulative radon : 275.7 WLM.		Chronic lymphocytic leukaemia incidence	159/406	ERR (90%CI) : -0.007 (-0.039 - 0.026) ORs across cumulative radon exposure categories indicate no statistically significant association		
					Acute myeloid leukaemia incidence	73/189	ERR (90%CI) : -0.006 (-0.052 - 0.040) ORs across cumulative radon exposure categories indicate no statistically significant association, except a decrease risk when exposure between ≥ 100 - 499		
					Non-CLL incidence	218/574	ERR (90%CI) : -0.006 (-0.035 - 0.023) ORs across cumulative radon exposure categories indicate no statistically significant association		
Mohner et al. 2008 [83] Germany 1950 - 1989	Nested case-control study	Wismut male uranium miners (underground, open pit, surface, milling) n = 1483 Mean age at hire (range) : in cases : 30.8 (16 -67) in controls : 30.7 (14 - 63)	Cumulative radon exposure in Working Level Months (WLM) was determined from a comprehensive job-exposure matrix, based on ambient measurements and detailed expert rating. Mean cumulative radon : 275.7 WLM.	Year of birth, attained age, smoking (Never smoked, Smoked at some time, Not stated), alcohol consumption	Laryngeal cancer incidence	554/929	ORs (95%CI) across cumulative radon exposure categories in WLM < 50 : 1.00 (reference) 50- <100 : 1.21 (0.82-1.78) 100- <500 : 1.11 (0.84-1.45) 500- <1000 : 0.97 (0.67-1.40) ≥ 1000 : 1.13 (0.74-1.72)	5	Moderate

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Zablotska et al. 2018 [52] Canada & Germany 1946 - 2008 in Wismut cohort 1950 - 1999 in Port Hope cohort	Pooled cohort study	Uranium processing workers with no mining experience (Port hope and Wismut millers) n = 7431 (625 females, and 6806 male). Average age at start of employment (SD) : 29 (10) to 30 (11)	Exposure period : 1942 - 1996 across studies Mean cumulative RDP exposure among males : 16.6 WLM (SD = 49.8) Exposure period : 1932 - 1990 across cohorts	Age at risk, cohort, duration of employment	Solid cancer excluding lung cancer mortality	407	ERR (95%CI) per 100 WLM ; p_value in males : 0.09 (< -0.19 - 0.76) ; p = 0.63 in females : 2.60 (< -2.08 - 13.9) ; p = 0.29	8	Moderate
					Breast cancer mortality	7	ERR (95%CI) per 100 WLM ; p_value in females : 5.37 (< -10.3 - 281) ; p = 0.53		
Rage et al. 2018 [50] France 1946 - 2007 (34.7)	Cohort study	French male uranium miners n = 5400 Mean age at enrollment (min - max) into the cohort : 29.0 (16.0–68.5) Mean age at exit (min - max) : 63.6 (18.0–85.1)	Retrospective expert radon exposure reconstruction, worksite ambient radon gas concentration measurement, measurement through individual dosimeters. Exposure period : in the main cohort : 1946 - 1990 in the 1977 post-JOUAC cohort : 1957 -	For SMRs : Calendar period, attained age, sex, duration of employment, cumulative radon exposure For ERR : calendar year and attained age	All cancers excluding lung cancer mortality	513	SMR (95%CI) : 1.04 (0.96 - 1.14) ERR per 100 WLM increase in cumulation radon exposure : -0.006 ; p >0.05	6	Moderate
					All cancers excluding lung and kidney cancer mortality	489	SMR (95%CI) : 1.03 (0.94 - 1.12)		
					Buccal cavity and pharynx cancer mortality	42	SMR (95%CI) : 0.94 (0.68 - 1.27)		
					Intestine, colon, and rectum cancer mortality	63	SMR (95%CI) : 1.05 (0.80 - 1.34)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCAR
			2001 Mean radon (se) in WLM : 35.1 (69.9) ; max = 960.1 WLM		Liver cancer mortality	32	SMR (95%CI) : 1.15 (0.78 - 1.62)		
					Nose cancer mortality	13	SMR (95%CI) : 1.19 (0.63 - 2.03)		
					Brain and central nervous system cancer mortality	28	ERR per 100 WLM increase : -0.12 ; p=0.35		
					Bladder cancer mortality	25	SMR (95%CI) : 1.19 (0.77 - 1.75)		
					Kidney, ureter and other organs cancer mortality	24	SMR (95%CI) : 1.58 (1.01 - 2.35) ERR per 100 WLM increase : 0.27 ; p>0.05		
					Lymphohaematological cancer mortality excluding leukaemia	23	SMR (95%CI) : 1.02 (0.64 - 1.53)		
					Non-CLL mortality	21	SMR (95%CI) : 1.51 (0.94 - 2.31)		
Drubay et al. 2014 [85] France 1956 - 2007	Cohort study	French post-1955 subcohort of male uranium miners n = 3377 Median age at end of follow-up (range) :	Worksite ambient radon gas concentration measurement, and measurement through individual dosimeters.	Age (for HR); age and sex (for SMR)	Kidney, ureter, and other urinary organs cancer mortality	11	HR (95%CI) per 100 WLM increase : 0.805 (0.074 - 8.746)	8	High

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
		58.6 (19.5 - 85.0)	Exposure period : 1956 - 1990 Median (range) cumulative radon exposure in WLM : 4.7 (0 - 128.4)						
Drubay et al. 2014 [85] Germany 1946 - 2003	Cohort study	Wismut male uranium miners (underground, open pit, surface, milling) n = 58,986 Median age at end of follow-up (range) : 60.4 (15.3 - 103.2)	Cumulative radon exposure in Working Level Months (WLM) was determined from a comprehensive job-exposure matrix, based on ambient measurements and detailed expert rating. Exposure period : 1946 - 1989 Median (range) cumulative radon exposure in WLM : 18.4 (0 - 3,224.5)	Age (for HR); age and sex (for SMR)	Kidney, ureter, and other urinary organs cancer mortality	174	HR (95%CI) per 100 WLM increase : 1.023 (0.993 - 1.053)	8	High
Richardson et al. 2021 [88]	Pooled cohort study	Uranium miners (open-pit min-		Age, calendar-year, (and race	Buccal cancer mortality	161	SMR (95%CI) : 0.77 (0.66 - 0.90)	9	High

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
USA & Canada & France & Germany & Czech Republic 1946 - 2013 across studies		ers, underground miners and surface workers) n = 118,329 males	Exposure period : 1942 - 1996 across studies	for USA cohorts only)	Pharynx cancer mortality	175	SMR (95%CI) : 0.83 (0.71 - 0.96)		
					Oesophagus cancer mortality	351	SMR (95%CI) : 0.92 (0.83 - 1.03)		
					Stomach cancer mortality	1058	SMR (95%CI) : 1.08 (1.02 - 1.15)		
					Intestine (small intestine + colon) cancer mortality	919	SMR (95%CI) : 0.89 (0.83 - 0.95)		
					Rectum cancer mortality	554	SMR (95%CI) : 0.96 (0.89 - 1.05)		
					Liver and gallbladder cancer mortality	549	SMR (95%CI) : 1.15 (1.06 - 1.25)		
					Pancreas cancer mortality	641	SMR (95%CI) : 0.96 (0.89 - 1.04)		
					Larynx cancer mortality	229	SMR (95%CI) : 1.10 (0.97 - 1.26)		
					Prostate cancer mortality	857	SMR (95%CI) : 0.84 (0.79 - 0.90)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Kidney cancer mortality	392	SMR (95%CI) : 0.96 (0.87 - 1.06)		
					Bladder and other urinary cancer mortality	421	SMR (95%CI) : 0.85 (0.77 - 0.94)		
					Skin cancer mortality	133	SMR (95%CI) : 0.86 (0.72 - 1.02)		
					Brain and central nervous system cancer mortality	298	SMR (95%CI) : 0.87 (0.77 - 0.97)		
					Hodgkin lymphoma mortality	65	SMR (95%CI) : 0.90 (0.70 - 1.15)		
					Non-Hodgkin lymphoma mortality	321	SMR (95%CI) : 0.92 (0.83 - 1.03)		
					Multiple myeloma mortality	161	SMR (95%CI) : 0.88 (0.75 - 1.03)		
					Leukaemia mortality	396	SMR (95%CI) : 0.93 (0.84 - 1.03)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Silver et al. 2013 [47] USA 1951 -2004 (37)	Cohort study	Fernald Feed Materials Production Center workers n = 6409 Mean age at first hire : 30.1	Exposure period : 1951 - 1985	Gender, race, age, calendar period, pay code (hourly/salaried) and birth year (spline terms) and consider all radiologic exposures simultaneously, non-radiological exposure (occupational exposure to acids)	Stomach cancer mortality	32	SMR (95%CI) : in hourly males : 1.15 (0.68 - 1.82) in salaried males : 1.77 (0.91 - 3.09) in hourly females : 0.00 (0.00 - 13.2) in salaried females : 1.93 0.23 - 6.96)	8	High
					Intestine cancer mortality	70	SMR (95%CI) : in hourly males : 1.16 (0.86 - 1.53) in salaried males : 0.71 (0.39 - 1.18) in hourly females : 1.66 (0.20 - 6.00) in salaried females : 0.82 (0.22 - 2.09)		
					Kidney cancer mortality	18	SMR (95%CI) in hourly males : 0.95 (0.49 - 1.66) in salaried males : 0.49 (0.10 - 1.44) in hourly females : 0.00 (0.00 - 18.2) in salaried males : 2.99 (0.62 - 8.75)		
					Bladder and other urinary organs cancer mortality	24	SMR (95%CI) in hourly males : 1.15 (0.64 - 1.89) in salaried males : 1.00 (0.37 - 2.17) hourly females : 0.00 0.00 - 23.7) in salaried females : 5.13 (1.06 - 15.0)		
					Non-Hodgkin lymphoma mortality	32	SMR (95%CI) in hourly males : 0.97 (0.58 - 1.54) in salaried males : 1.33 (0.69 - 2.32) in hourly females : 4.41 (0.53 - 16.0) in salaried females : 0.00 (0.00 - 1.71)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Hodgkin lymphoma mortality	6	SMR (95%CI) in hourly males: 1.81 (0.59 - 4.22) in salaried males : 0.76 (0.02 - 4.23) in hourly females : 0.00 (0.00 - 70.1) in salaried females : 0.00 (0.00 - 13.0)		
					Leukaemia cancer mortality	35	SMR (95%CI) in hourly males : 0.92 (0.54 - 1.48) in salaried males : 1.71 (0.95 - 2.81) in hourly females : 0.00 (0.00 - 9.23) in salaried females : 1.61 (0.33 - 4.70)		
					Multiple myeloma mortality	19	SMR (95%CI) in hourly males : 1.44 (0.75 - 2.52) in salaried males : 1.82 (0.73 - 3.75) in hourly females : 0.00 (0.00 - 17.7) in salaried females : 0 0.00 (0.00 - 3.96)		
Boice et al. 2008 [89] USA 1979 - 2005	Cohort study	Uranium miners or millers with mining experience n = 2745 (2500 males, 245 females)	Exposure period : 1942 - 1996 across studies	Sex, age, and calendar year	Buccal and pharyngeal cancer mortality	2	SMR (95%CI) : 0.48 (0.06 -1.73)	8	Moderate
					Colon cancer mortality	11	SMR (95%CI) : 0.67 (0.33 - 1.19)		
					Breast cancer mortality	2	SMR (95%CI) : 0.90 (0.11 - 3.25)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					All uterine cancer mortality	0	SMR (95%CI) : 0.00 (0.00 - 8.35)		
					Other female genital organs mortality	2	SMR (95%CI) : 3.17 (0.38 - 11.5)		
					Malignant melanoma mortality	6	SMR (95%CI) : 1.57 (0.57 - 3.41)		
					Thyroid and other endocrine glands cancer mortality	1	SMR (95%CI) : 1.71 (0.04 - 9.52)		
					Bone cancer mortality	0	SMR (95%CI) : 0.00 (0.00 - 9.87)		
					All lymphohematological cancer mortality	23	SMR (95%CI) : 1.18 (0.75 - 1.77)		
					Chronic lymphoblastic leukaemia mortality	4	SMR (95%CI) : 2.65 (0.72 - 6.79)		
					Non-CLL mortality	8	SMR (95%CI) : 1.36 (0.59 - 2.68)		
Veiga et al. 2006 [90]	Cohort study	Coal miners (underground,	Exposure period : 1942 -1997	Age, calendar period, sex	Oesophagus cancer mortality	4	SMR (95%CI) : 0.55 (0.21 - 1.48)	7	Moderate

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
Brazil 1942 - 1997		surface workers) n = 2856			Stomach cancer mortality	11	SMR (95%CI) : 0.92 (0.51 - 1.66)		
					Colorectal cancer mortality	1	SMR (95%CI) : 0.23 (0.03 - 1.65)		
					Larynx cancer mortality	1	SMR (95%CI) : 0.34 (0.48 - 2.45)		
					Prostate cancer mortality	2	SMR (95%CI) : 0.39 (0.09 - 1.55)		
					Leukaemia cancer mortality	1	SMR (95%CI) : 0.39 (0.05 - 2.78)		
Darby et al. 1995 [91] Sweden 1951 - 1990	Cohort study	Underground iron miners n = 1294	Exposure period : 1897 - 1976	calendar year	Tongue and mouth cancer mortality	0	SMR (95%CI) : 0.00 (0.00 - 6.36)	5	Moderate
					Salivary gland cancer mortality	0	SMR (95%CI) : 0.00 (0.00 - 23.06)		
					Pharynx cancer mortality	0	SMR (95%CI) : 0.00 (0.00 - 3.02)		
					Esophagus cancer mortality	4	SMR (95%CI) : 1.36 (0.37 - 3.47)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Stomach cancer mortality	40	SMR (95%CI) : 1.45 (1.04 - 1.98) SMRs across cumulative radon categories indicate a non-significant (+) linear trend		
					Intestine cancer mortality	9	SMR (95%CI) : 0.88 (0.40 - 1.67)		
					Rectum cancer mortality	13	SMR (95%CI) : 1.94 (1.03 - 3.31) SMRs across cumulative radon categories indicate a non-significant (-) linear trend		
					Liver cancer mortality	8	SMR (95%CI) : 1.93 (0.83 - 3.81)		
					Gallbladder cancer mortality	3	SMR (95%CI) : 1.41 (0.29 - 4.12) SMRs across cumulative radon categories indicate a non-significant (+) linear trend		
					Pancreas cancer mortality	7	SMR (95%CI) : 0.59 (0.24 - 1.21)		
					Nose cancer mortality	0	SMR (95%CI) : 0.00 (0.00 - 9.46)		
					Larynx cancer mortality	0	SMR (95%CI) : 0.00 (0.00 - 6.47)		
					Bone cancer mortality	0	SMR (95%CI) : 0.00 (0.00 - 4.19)		

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
						Connective and other soft tissue cancer mortality	0	SMR (95%CI) : 0.00 (0.00 - 7.53)		
						Malignant melanoma mortality	0	SMR (95%CI) : 0.00 (0.00 - 2.82) SMRs across cumulative radon categories indicate a non-significant (+) linear trend		
						Non-melanoma skin cancer mortality	2	SMR (95%CI) : 7.14 (0.87 - 25.80)		
						Prostate cancer mortality	29	SMR (95%CI) : 1.20 (0.81 - 1.73)		
						Testis cancer mortality	0	SMR (95%CI) : 0.00 (0.00 - 19.42)		
						Bladder cancer mortality	5	SMR (95%CI) : 0.98 (0.32 - 2.29)		
						Kidney cancer mortality	6	SMR (95%CI) : 0.85 (0.31 - 1.85)		
						Brain and central nervous system cancer mortality	7	SMR (95%CI) : 2.22 (0.89 - 4.58)		

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
						Thyroid cancer mortality	0	SMR (95%CI) : 0.00 (0.00 - 4.50)		
						Non-Hodgkin lymphoma	3	SMR (95%CI) : 0.76 (0.16 - 2.22)		
						Hodgkin lymphoma mortality	4	SMR (95%CI) : 2.70 (0.74 - 6.92)		
						Multiple myeloma mortality	7	SMR (95%CI) : 1.92 (0.77 - 3.96)		
						Leukaemia mortality	6	SMR (95%CI) : 1.05 (0.39 - 2.30) SMRs across cumulative radon categories indicate a non-significant (-) linear trend		
						Other and unspecified sites cancer mortality	9	SMR (95%CI) : 1.22 (0.56 - 2.32)		
						All cancers other than lung mortality	162	SMR (95%CI) : 1.21 (1.03 - 1.41) SMRs across cumulative radon categories indicate a non-significant (+) linear trend		
Darby et al. 1995 [92]		Pooled cohort study			Age, calendar year	Primary liver cancer mortality	50	SMR (95%CI) : 1.73 (1.29 - 2.28)	7	Moderate

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
USA & Canada & France & Germany & England & Czech Republic & China		Underground iron miners n = 64,209	Average cumulative radon = 155 WLM		Unspecified liver cancer mortality	3	SMR (95%CI) : 0.43 (0.09 - 1.26)		
					Acute myeloid leukaemia	12	SMR (95%CI) : 1.16 (0.60 - 2.02)		
					Other and unspecified leukaemia mortality	118	SMR (95%CI) : 1.12 (0.93 - 1.35)		
					All cancers other than lung mortality	1179	SMR (95%CI) : 1.01 (0.95 - 1.07)		
Cocco et al. 1994 [93] Italy 1960 - 1988	Cohort study	Sardinian and zinc miners n = 4740	Exposure period : 1932 - 1971	Age, calendar year	Buccal cavity and pharynx cancer mortality	8	SMR (95%CI) : 0.61 (0.26 - 1.21)	7	Moderate
					Digestive system cancer mortality	86	SMR (95%CI) : 0.83 (0.66 - 1.03)		
					Oesophagus cancer mortality	6	SMR (95%CI) : 0.89 (0.32 - 1.93)		
					Stomach cancer mortality	27	SMR (95%CI) : 0.94 (0.62 - 1.37)		

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
						Intestine and rectum cancer mortality	12	SMR (95%CI) : 0.64 (0.33 - 1.12)		
						Liver cancer mortality	16	SMR (95%CI) : 0.62 (0.35 - 1.26)		
						Pancreas cancer mortality	10	SMR (95%CI) : 0.68 (0.33 - 1.25)		
						Peritoneum and retroperitoneum cancer mortality	6	SMR (95%CI) : 3.67 (1.35 - 7.98)		
						Larynx cancer mortality	11	SMR (95%CI) : 0.80 (0.40 - 1.44)		
						Prostate cancer mortality	16	SMR (95%CI) : 1.21 (0.69 - 1.97)		
						Bladder cancer mortality	17	SMR (95%CI) : 1.15 (0.67 - 1.84)		
						Kidney, ureter, other urinary organs cancer mortality	7	SMR (95%CI) : 1.28 (0.52 - 2.64)		

Reference Region Study pe- riod (mean duration in year)	Study de- sign	Study popula- tion Sample size	Radon Expo- sure assess- ment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Brain and central nervous system cancer mortality	8	SMR (95%CI) : 1.17 (0.50 - 2.30)		
					Lymphohaematological cancer mortality	21	SMR (95%CI) : 0.91 (0.56 - 1.39)		
					Non-Hodgkin lymphoma mortality	6	SMR (95%CI) : 1.16 (0.42 - 2.52)		
Chen et al. 1990 [95] China 1970 - 1982	Cohort study	Haematite mine workers n = 6444 males	-	Age	Stomach cancer mortality	18	SMR (95%CI) : 0.8 (0.5 - 1.3)	7	Moderate
					Liver cancer mortality	17	SMR (95%CI) : 0.8 (0.4 - 1.2)		
					Oesophagus cancer mortality	11	SMR (95%CI) : 0.6 (0.3 - 1.1)		
Golden et al. 2019 [96] USA 1942 - 2012 (43.3)	Cohort study	Uranium processing workers n = 2514 white males Mean age at start of follow-up = 30.3 (range 16.1-65.3).	Exposure period : 1942 - 1966	Age, sex, calendar year, race	Buccal and pharyngeal cancer mortality	8	SMR (95%CI) : 0.76 (0.33 - 1.49)	8	High
					Esophagus cancer mortality	15	SMR (95%CI) : 1.09 (0.61 - 1.80)		
					Stomach cancer mortality	7	SMR (95%CI) : 0.47 (0.19 - 0.97)		

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
						Colon cancer mortality	46	SMR (95%CI) : 1.09 (0.80 - 1.45)		
						Rectum cancer mortality	8	SMR (95%CI) : 0.89 (0.38 - 1.76)		
						Liver and gallbladder cancer mortality	6	SMR (95%CI) : 0.89 (0.38 - 1.76)		
						Pancreatic cancer mortality	29	SMR (95%CI) : 1.13 (0.76 - 1.62)		
						Larynx cancer mortality	5	SMR (95%CI) : 0.87 (0.28 - 2.04)		
						Breast cancer mortality	-	SMR (95%CI) : 0.00 (0.00 - 5.90)		
						Prostate cancer mortality	48	SMR (95%CI) : 0.99 (0.73 - 1.32)		
						Testis & other male genital organs cancer mortality	1	SMR (95%CI) : 0.76 (0.01 - 4.23)		
						Kidney cancer mortality	13	SMR (95%CI) : 1.04 (0.55 - 1.77)		

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
						Bladder & Other Urinary organs cancer mortality	12	SMR (95%CI) : 0.75 (0.39 - 1.31)		
						Malignant melanoma mortality	10	SMR (95%CI) : 1.28 (0.61 - 2.36)		
						Brain and central nervous system cancer mortality	22	SMR (95%CI) : 1.85 (1.16 - 2.80)		
						Thyroid & Other Endocrine Glands cancer mortality	1	SMR (95%CI) : 0.70 (0.01 - 3.89)		
						Bone cancer mortality	2	SMR (95%CI) : 1.75 (0.20 - 6.32)		
						Connective & Other Soft Tissue cancer mortality	3	SMR (95%CI) : 1.23 (0.25 - 3.59)		
						Lymphohematological tissue cancer mortality	57	SMR (95%CI) : 1.14 (0.86 - 1.47)		
						Non-Hodgkin lymphoma mortality	25	SMR (95%CI) : 1.34 (0.87 - 1.98)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Hodgkin lymphoma mortality	2	SMR (95%CI) : 0.78 (0.09 - 2.81)		
					All leukaemia mortality	23	SMR (95%CI) : 1.15 (0.73 - 1.73)		
					Chronic lymphoblastic leukaemia mortality	5	SMR (95%CI) : 1.07 (0.35 - 2.50)		
					Non-CLL mortality	18	SMR (95%CI) : 1.17 (0.69 - 1.85)		
					Multiple myeloma mortality	6	SMR (95%CI) : 0.71 (0.26 - 1.54)		
Tomasek et al. 1994 [97] Czech Republic 1948 - 1991	Cohort study	Underground uranium miners in West Bohemia n = 4320 Mean age at start of follow-up = 30.3 (range 16.1–65.3).	Exposure period : 1948 - 1959 Mean cumulative radon exposure : 219 WLM	Age	Cancers other than lung cancer mortality	292	SMR : 1.11 ; p > 0.05	7	Moderate
Hodgson et al. 1990 [99]	Cohort study	Tin miners (underground, sur-	Exposure period : 1941 - 1984	Age, calendar period	Stomach cancer mortality	27	SMR : 1.41 ; p > 0.05	6	Moderate

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
UK 1941 - 1986		face, intermediate), mortality n = 3010			Leukaemia mortality	7	SMR : 1.73 ; p > 0.05		
Xiang-Zhen et al. 1993 [94] China 1976 - 1987	Cohort study	Tin miners n = 17,143 males and 2,795 females	Mean radon exposure among exposed miners In males : 275.4 WLM In females : 66.4	Age, sex	Naso-pharyngeal cancer mortality	17	Relative risks across radon exposure tertiles indicate apparently increasing linear trend	6	Moderate
					Esophagus cancer mortality	8	Relative risks across radon exposure tertiles indicate apparently increasing linear trend		
					Stomach cancer mortality	32	No apparent linear trend observed		
					Liver cancer mortality	45	No apparent linear trend observed		
					Rectum cancer mortality	13	No apparent linear trend observed		
					Leukaemia mortality	12	No apparent linear trend observed		
					Colon cancer mortality	15	Relative risks across radon exposure tertiles indicate apparently decreasing linear trend		
					Bladder cancer mortality	11	Relative risks across radon exposure tertiles indicate apparently increasing linear trend		

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Controls*	Main results	NOS	UNSCEAR
						Lymphoma mortality	5	No apparent linear trend observed		
						Brain cancer mortality	6	No apparent linear trend observed		

CI: Confidence interval; TWA: Time-weighted average; OR: Odds ratio; Bq/m³: Becquerel per cubic meter; pCi/l: picoCurie/liter; HR: Hazard ratio; SES: Socio-economic status; RBM: Red bone marrow; IQR: Interquartile range; AML: Acute myeloid leukaemia; SIR: Standardize incidence ratio; IRR: Incidence rate ratio; SMR: Standardize mortality ratio; SD: Standard deviation; GP: general population; CrI: Credibility interval; BMI: Body mass index; Non-CLL: Leukaemia, excluding chronic lymphoblastic leukaemia; SRR: Standardized rate ratio; WLM: Working level month; ERR: excess relative risk

Tableau 7-3 Résumé sur les études menées chez les enfants, adultes en population générale, et travailleurs de mines sur l'exposition au radon et le taux et/ou risque d'événement de santé d'origine non maligne

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study de- sign	Study popula- tion Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
Langlois et al. 2016 [101] USA 1999 - 2009	Cross-sectional study	Children and pregnancies n = 4,380,695	Arithmetic mean geological region- level average ranged from 0.25 to 3.30 pCi/l	Race, age, education	Prenatal and within 1 year after delivery birth defects	172,797	Prevalence ratio of overall birth defects per 1 pCi/l increase in region-level average ra- don exposure (95%CI): 1.01(0.90 - 1.14). Re- sults indicate increased risk for cystic hy- groma, lymphangioma any site, cleft lip with or without cleft palate, and a decreased risk for reduction defects of the lower limb, As- sociations were suggested but not quite as consistent for Down syndrome.	6	Moderate
Zlobina et al. 2022 [180] Russia, China, France 2007 - 2018 ; 2008 - 2018 ; 2011 - 2016 ; 2014 - 2017	Pooled ecological study	Children Age < 15 years n = 4 cities	City-level outdoor radon measure- ment in soil sam- ples (in Bq/m3)	-	Congenital malfor- mations of the fetus	NA	Correlation between city-level incidence rates and city-level outdoor radon R-square = 0.35; p = 0.049	-	Moderate
Mukharesh et al. 2022 [116] USA 2008 - 2013 ; 2013 - 2014 ; 2015 - 2020	Cross-sectional study	Children n = 3242 Age ≤ 15 years	Model-based ZIP code-level average radon exposure of the schools. Range of radon 5- month moving ave- rage in pCi/l : 1.02- 1.77	Age, race, cohort, and year	Asthma history	810	OR (95%CI) associated with 5-month mov- ing average of radon exposure : 1.97 (1.25 - 3.11) Lower magnitude was found for other time windows of exposure (1, 7, 12 and 24 months moving averages).	6	Moderate

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study de- sign	Study popula- tion Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
Sheehan et al. 2020 [117] UK 2000 - 2011	Ecological study	Children Age ≤ 9 years n = 354 local authority dis- tricts	Local authority dis- trict-level average radon potential class based on the UK radon atlas	Age, Sex, Nitrogen di- oxide, lead in soil, race, overcrowding, Index of multiple deprivation liv- ing environment do- main	Diabetes mellitus incidence	13,948	Relative risk, RR (95%CrI) between the dia- betes mellitus and radon potential class : 1.044 (1.015 - 1.074)	-	Moderate
Kim et al. 2020 [121] South Korea 2007 - 2015	Cross-sec- tional study	Adults in the GP Mean age : 58.7 years n = 28, 557	City/province-level average value of measured radon from 2012 to 2016. Mean radon (SD) : 103.1 (22.0)	Age, sex, hypertension, diabetes, dyslipidaemia, ischemic heart, BMI, household income, ed- ucation status, occupa- tion, smoking, alcohol consumption, exercise, dietary intake	Stoke (prevalent cases)	926	OR (95%IC) per Bq/m3 increase : 1.004 (1.001–1.007) ; P=.01 High radon level (> 100 Bq/m3) vs low level of radon (≤ 100 Bq/m3) : 1.242 (1.069– 1.444) ; p-value = .005	6	Moderate
Ruano-Ravina et al. 2020 [123] Spain	Hospital- based case-con- trol study	Adults in the GP Median age (IQR) : in cases : 64 (60–68) in controls : 60 (51–67) n = 936	At least 3-month direct radon meas- urements in partici- pants home at the time of enrolment Median (IQR) in Bq/m3 : in cases : 157 (93– 309) control : 165 (106– 303)	Age, sex, education, to- bacco consumption (never; light smokers: <33 pack-year; moder- ate smokers: 34–66 pack-years ; heavy smokers: >66 pack- years)	COPD (prevalent cases)	189/747	OR (95%IC) across radon exposure catego- ries (in Bq/m3) ≤50 : 1.0 (reference) 51–147 : 1.26 (0.40–3.98) 148–199 : 2.06 (0.60–7.13) >199 : 1.58 (0.50–4.98)	5	Moderate
Pando-Sandoval et al. 2022 [139] Spain	Hospital- based	Adults in the GP Median age (IQR) :	Direct individual ra- don measurements in home of cases	-	COPD primary di- agnosis, and hospi- tal admission	189/747	Association between FEV1% categories and radon exposure categories : p-value of chi2 test = 0.460 Association between number of hospital	5	Moderate

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
	case-control study	in cases : 64 (60–68) n = 936	involved in a previous case-controls studies on residential radon and lung cancer Median radon concentration : 68.0 Bq/m3 median residential radon concentration in Bq/m3 (25th–75th percentile) : 157 (93–309)				admission categories due to COPD exacerbation in preceding 2 years and radon exposure categories : p-value of chi2 test = 0.465		
Barbosa-Lorenzo et al. 2017 [124] Spain 2008 - 2013	Ecological study	Adults in the GP Age ≥45 years n = 237 municipalities (1,292,628 persons)	Average municipality-level radon concentration was based on radon measurements obtained from the Galician Radon Map and from controls belonging to two previous case-controls studies on residential radon and lung cancer. Median radon (min - max) in Bq/m3 : 107.0 (13.0 - 569.5)	Percentage of illiterate, percentage of social security affiliations by gender, median income for retired persons, municipality gross product, average of primary care physicians by inhabitant, percentage of workers and rurality index, bladder cancer standardized mortality rate and minimum distance to hospital	COPD (prevalent)	49,393	Relative risk, RR (95%CI) per 100 Bq/m3 increased in radon associated to: - COPD diagnosed in primary care : 0.95 (0.93–0.97) - COPD hospital admission : 1.04 (1.00–1.08) RRs (95%CI) for radon exposure ≥ 50 compare to < 50 Bq/m3 indicate no statistically significant association for COPD hospital admission, but a marginally increased risk of COPD diagnosed in primary care	-	Moderate
Mauriz-Barreiro et al. 2022 [141] Spain	Ecological study	Adults in the GP	Municipality-level average geometric	Age, sex	Inflammatory Bowel Disease incidence	96	Correlation between cumulative incidence and average radon concentration at municipality level	-	Moderate

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
January - December 2017		n = 46 municipalities (442,950 inhabitants) Median age (IQR) : 41 (33 - 56)	mean radon concentration in Bq/m ³ based on radon measurements obtained from the Galician Radon Map. Range : 65.0 - 257.6				r = 0.13; p-value = 0.5 In females : r = -0.13 ; p = 0.5 In males : r = 0.06 ; p = 0.7		
Fathabadi et al. 2020 [142] Iran 2017 - 2018	Case-control study	Adults in the GP n = 145 Mean age (SD) In cases : 34.51 (8.53) In controls : 40.14 (12.45)	Direct long-term radon measurement in participants' home	-	Multiple sclerosis (prevalent cases)	45/100	OR (95%CI) : 0.167 (0.01 - 4.86) ; p = 0.983	5	Moderate
Schwartz et al. 2016 [144] USA 2001 - 2010	Ecological study	Adults in the GP n = 47 states	State-level radon score proportional to the weighted average of radon measured at home in all the counties of that state	Race (percentage of white)	Motor neuron disease mortality	-	No statistically significant relationship between radon and motor neuron disease (p for covariance = 0.972)	-	Moderate
Groves-Kirkby et al. 2016 [145] UK 2005 - 2012	Cohort study	Adults in the GP	Radon bands defined based on the percentage of homes within a postcode sector	Race (percentage of white)	Multiple sclerosis incidence	115	ERR per 100 Bq/m ³ increase in mean radon : 0.22 ; p = 0.0961	5	Moderate

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study de- sign	Study popula- tion Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
			where radon levels above 200 Bq/m ³						
Boice et al. 2007 [153] USA 1979 - 2004	Cohort study	Adults in the GP n = 1905	Exposure period : 1936 - 2004	Age, sex, race, calendar- year	Diabetes mellitus mortality	17	SMR : 0.98 (0.57 - 1.57)	8	Moderate
					Mental and behav- ioural disorders mortality	5	SMR (95%CI) : 0.50 (0.16 - 1.18)		
					Nervous system disease mortality	20	SMR (95%CI) : 1.10 (0.67 - 1.69)		
					Cerebrovascular disease mortality	32	SMR (95%CI) : 0.65 (0.44 - 0.91)		
					All heart disease mortality	204	SMR (95%CI) : 0.76 (0.66 - 0.87)		
					Bronchitis, emphy- sema, asthma mor- tality	21	SMR (95%CI) : 1.03 (0.64 - 1.57)		
					Cirrhosis of liver mortality	2	SMR (95%CI) : 0.20 (0.02 - 0.72)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCAR
					Nephritis and nephrosis mortality	6	SMR (95%CI) : 0.69 (0.25 - 1.50)		
Boice et al. 2007 [175] USA 1960 - 1999	Ecological study	Adults in the GP n = 1 study county and 5 control counties in Colorado	-	Age, sex, race, calendar-year	Diabetes mellitus mortality	152	RR, relative risk (95%CI) which represents the ratio of SMR for the study population (Montrose county) and that for the 5 comparison counties. The reference population was the Colorado general population. RR (95%CI) : 1.02 (0.86-1.21)	-	Moderate
					Mental and behavioural disorders mortality	5	RR (95%CI) : 0.50 (0.16 - 1.18)		
					Nervous system disease mortality	20	RR (95%CI) : 1.10 (0.67 - 1.69)		
					Cerebrovascular mortality	720	RR (95%CI) : 1.07 (0.99-1.16)		
					All heart disease mortality	2638	RR (95%CI) : 0.98 (0.94-1.02)		
					Hypertension with heart disease mortality	58	RR (95%CI) : 0.72 (0.55-0.94)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Hypertension without heart disease mortality	23	RR (95%CI) : 0.65 (0.42–0.99)		
					Bronchitis, emphysema, asthma mortality	188	RR (95%CI) : 1.07 (0.92–1.25)		
					Bronchitis mortality	37	RR (95%CI) : 0.89 (0.63–1.26)		
					Emphysema mortality	126	RR (95%CI) : 1.10 (0.91–1.33)		
					Asthma mortality	25	RR (95%CI) : 1.30 (0.84–1.99)		
					Ulcer of stomach and duodenum mortality	44	RR (95%CI) : 1.22 (0.88–1.68)		
					Cirrhosis of liver mortality	97	RR (95%CI) : 1.11 (0.90–1.38)		
					Nephritis and nephrosis mortality	68	RR (95%CI) : 1.09 (0.84–1.41)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study de- sign	Study popula- tion Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
Suzuki et al. 1994 [158] Ja- pan 1989- 1991	Ecological study	Adults in the GP n = 1 studied city in low ra- don spa area and 5 control cities Age ≥ 40	Radon measure- ment in Spa area	Age, sex	All circulatory sys- tem disease mortal- ity	-	RR (95%CI): 1.27 (1.01 - 1.61)	-	Moderate
					Cerebrovascular mortality	-	RR (95%CI) : 1.00 (0.75 - 1.32)		
Lehrer et al. 2017 [159] USA	Ecological study	Adults in the GP n = 50 states and district in columbia	State-level average radon exposure	Age, hypertension death rate, diabetes deaths rate	Alzheimer disease mortality	84,767	Correlation between radon and alzheimer disease deaths rates : 0.169 ; p <0.001	-	Moderate
Neilson et al. 1996 [162] UK 1981 - 1989	Ecological study	Adults in the GP n = 55 counties	County-level aver- age radon exposure in Bq/m3	Age, sex, life expec- tancy at age 15 years	Motor neuron di- sease mortality	9220	Partial linear model coef in the whole study population : 0.3675 ; p = 0.0018) in men : 0.4285 ; p = 0.0002 In Women : 0.1279 ; p > 0.05	-	Moderate
Bolviken et al. 2003 [170] Norway 1951 - 1978	Pooled ecological study	Adults in the GP n = 73 rural municipalities	Rural/municipality- level average radon exposure	Age, sex	Multiple sclerosis incidence	-	Correlation coefficients are significant at p <0.01 for about 70% of the radon exposure area windows positions	-	Moderate
Kelly-Reif et al. 2022 [71] USA 1960 - 2016	Cohort study	Colorado plat- eau uranium min- ers n=4021 miners (male)	Radon exposure as- sessment is based the mine location and year, combined with available radon progeny measure- ment data.	For SMRs calculation : age, calendar period, racialization. For ERR : attained age	Asthma mortality	11	SMR (95%CI) : 1.97 (0.98 - 3.53)	8	Moderate
					COPD mortality	254	ERR (95%CI) per 100 WLM increase in cu- mulative radon exposure : 0.00 (0.00 - 0.02)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
		Median age at hire : 29 years	Exposure period : 1950 - 1960 Median cumulative radon exposure : 431 WLM	(time scale), birth cohort, duration of employment (in decades).					
Schubauer- Berigan et al. 2009 [68] USA 1977- 2004	Cohort study	Colorado plateau uranium miners n = 4022 (3255 White Americans, 767 American Indians)	Radon exposure assessment is based on the mine location and year, combined with available radon progeny measurement data. Exposure period : 1950 - 1960 Mean cumulative in WLM in White Americans : 806 in American Indians : 742	Age, calendar year, race	Systemic end-stage renal disease incidence	25	SIRs (95%CI) in White Americans : 0.54 (0.25 - 1.0) in American Indians: 1.1 (0.64 - 1.8)	7	Moderate
					Diabetes mellitus incidence	20	SIRs (95%CI) in White Americans : 0.65 (0.21 - 1.5) in American Indians: 2.2 (1.3 - 3.7)		
					Hypertensive disease incidence	4	SIRs (95%CI) in White Americans : 0.60 (0.16 - 1.5) in American Indians: 0.00 (NE - NE)		
					Non-systemic end-stage renal disease incidence	6	SIRs (95%CI) in White Americans : 1.4 (0.37 - 3.5) in American Indians: 1.4 (0.17 - 5.2)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
Schubauer- Berigan et al. 2009 [68] USA 1960- 2005	Cohort study	Colorado plateau uranium miners n = 4022 (3255 (White Americans, 767 American Indians)	Radon exposure assessment is based on the mine location and year, combined with available radon progeny measurement data. Exposure period : 1950 - 1960 Mean cumulative in WLM In White Americans : 806 In American Indians: 742	Age, calendar year, race	All causes except lung cancer, COPD, and pneumoconioses mortality	2076	SMRs (95%CI) in White Americans : 1.22 (1.16 - 1.28) in American Indians: 0.93 (0.85 - 1.02)	7	Moderate
Schubauer- Berigan et al. 2009 [68] USA 1960- 2005	Cohort study	Colorado plateau uranium miners White Americans : 3255 American Indians : 767	Radon exposure assessment is based on the mine location and year, combined with available radon progeny measurement data. Exposure period : 1950 - 1960 Mean cumulative in WLM In White Americans : 806 In American Indians : 742	Age, calendar year, race	Blood and blood-forming organs disease mortality	12	SMRs (95%CI) in White Americans : 2.07 (1.07 - 3.61) in American Indians: 0 (0 - 2.19)	7	Moderate
					Diabetes mellitus mortality	56	SMRs (95%CI) in White Americans : 1.10 (0.75 - 1.55) in American Indians : 1.16 (0.74 - 1.73)		
					Mental disorders excluding alcoholism mortality	17	SMRs (95%CI) in White Americans : 1.54 (0.90 - 2.47) in American Indians: 0 (0 - 0.94)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Nervous system disorders mortality	42	SMRs (95%CI) in White Americans : 1.02 (0.70 - 1.44) in American Indians: 1.32 (0.63 - 2.43)		
					Rheumatic heart disease mortality	15	SMRs (95%CI) in White Americans : 1.49 (0.83 - 2.46) in American Indians: 0 (0 - 1.47)		
					Chronic disease of endocardium mortality	5	SMRs (95%CI) in White Americans : 0.74 (0.24 - 1.73) in American Indians: 0 (0 - 2.91)		
					Cardiomyopathy mortality	13	SMRs (95%CI) in White Americans : 0.93 (0.55 - 1.71) in American Indians: 0.71 (0.15 - 2.07)		
					Conductive disorder mortality	49	SMRs (95%CI) in White Americans : 1.78 (1.21 - 2.52) in American Indians: 1.85 (1.09 - 2.92)		
					Hypertension (with and without mention of heart disease) mortality	10	SMRs (95%CI) in White Americans : 0.48 (0.19 - 1.02) in American Indians: 0.37 (0.08 - 1.07)		
					Other heart diseases mortality	58	SMRs (95%CI) in White Americans : 1.62 (1.17 - 2.19) in American Indians: 1.62 (0.93 - 2.63)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Cerebrovascular disease mortality	92	SMRs (95%CI) in White Americans : 0.98 (0.78 - 1.23) in American Indians: 0.53 (0.29 - 0.90)		
					Diseases of arteries, veins, lymphatic system mortality	50	SMRs (95%CI) in White Americans : 1.03 (0.76, 1.37) in American Indians: 0.33 (0.07 - 0.98)		
					Acute glomerulonephritis and acute renal failure mortality	6	SMRs (95%CI) in White Americans : 3.17 (1.16 - 6.89) in American Indians: 0.00 (NA - NA)		
					Chronic and unspecified nephritis and renal failure mortality	18	SMRs (95%CI) in White Americans : 1.20 (0.65 - 2.01) in American Indians: 0.56 (0.15 - 1.44)		
					Digestive system disease excluding cirrhosis mortality	52	SMRs (95%CI) in White Americans : 1.16 (0.85 - 1.56) in American Indians:0.43 (0.17 - 0.93)		
					Skin and subcutaneous tissues diseases mortality	3	SMRs (95%CI) in White Americans : 2.18 (0.45 - 6.38) in American Indians: 0 (0 - 3.50)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Musculoskeletal and connective tissue diseases mortality	10	SMRs (95%CI) in White Americans : 1.49 (0.60 - 3.06) in American Indians: 1.98 (0.41 - 5.78)		
					Other genitourinary diseases mortality	15	SMRs (95%CI) in White Americans : 1.24 (0.62 - 2.26) in American Indians: 0.74 (0.20 - 1.90)		
Roscoe et al. 1997 [69] USA 1960 - 1990	Cohort study	Colorado plateau White Americans uranium miners n = 3238 Mean age at death : 62	Radon exposure assessment is based on the mine location and year, combined with available radon progeny measurement data. Exposure period : 1950 - 1964 Mean cumulative radon exposure in WLM (SD) : 811 (1107.1)	Age, sex, calendar year, race	Blood and blood-forming organs disease mortality	7	Internally SRRs (95%CI) across radon categories in WLM <120 : 1.00 (reference) 120-<400 : 1.4 (0.1-15.1) 400-≤1000: 1.6 (0.1-17.6) > 1000 : 1.6 (0.1-17.3) SMRs across radon categories indicate no statistically significant association	8	Moderate
					Mental disorders mortality	14	SMR (95%CI) : 1.4 (0.7-2.2)		
					Emphysema mortality	56	SMR (95%CI) : 2.5 (1.9-3.2)		
Kelly-Reif et al. 2019 [73]	Cohort study	Příbram region underground uranium miners	Exposure period : 1946 - 1976 Mean cumulative	Age, sex	Diabetes mellitus mortality	34	SMR (95%CI) : 0.75 (0.50- 1.00)	7	Moderate

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
Czech Republic 1977 - 1992		n = 16,434 Mean age at hire : 28	radon in WLM (range) 53.2 (1.2– 1121.9)		Blood & Blood Forming disease or- gans mortality	5	SMR (95%CI) : 1.29 (0.15 - 2.42)		
					Mental disorders mortality	20	SMR (95%CI) : 1.88 (1.05 - 2.71)		
					Nervous System Disorders mortality	19	SMR (95%CI) : 0.72 (0.39 - 1.04)		
					Acute Myocardial Infarction mortality	230	SMR (95%CI) : 0.38 (0.33- 0.42)		
					Cerebrovascular disease mortality	148	SMR (95%CI) : 0.35 (0.29- 0.41)		
					Atherosclerosis mortality	403	SMR (95%CI) : 3.88 (3.50- 4.26)		
					Arteries, arterioles, capillaries, and al- lied conditions (In- cluding atheroscle- rosis) mortality	419	SMR (95%CI) : 3.46 (3.12- 3.79)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCAR
					COPD and Allied Conditions including asthma mortality	96	SMR (95%CI) : 0.84 (0.67- 1.01)		
					Stomach & Duodenum diseases mortality	17	SMR (95%CI) : 0.65 (0.34- 0.97)		
					Pancreas disease mortality	20	SMR (95%CI) : 1.35 (0.76- 1.94)		
					Genitourinary System diseases mortality	55	SMR (95%CI) : 0.73 (0.54- 0.92)		
					Nephritis, Nephrotic syndrome, and Nephrosis mortality	26	SMR (95%CI) : 0.94 (0.58- 1.30)		
					Urinary System and Male Genital Organs diseases mortality	8	SMR (95%CI) : 0.36 (0.15- 0.7)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
Villeneuve et al. 2023 [100] Canada 1950 - 2016	Cohort study	n = 2050 (1735 underground miners at some point, 315 exclusively surface workers)	Retrospective radon exposure reconstruction based on inspector report, mine samples measurement, and individual dosimeters measures. Exposure period : 1933 - 1978 Mean annual radon exposure among underground miners : 43.6 WLM	Attained age, calendar period, and average number of cigarettes smoked daily	Circulatory system disease mortality	480	ERR (95%CI) per 100 WLM increase in cumulative radon exposure 0.002 (-0.020 - 0.023) SMR (95%CI) = 0.82 (0.74 - 0.91) Relative Risks RRs (95%CI) across cumulative radon exposure quintiles indicate no statistically significant association	6	Moderate
					Ischemic heart disease mortality	290	ERR (95%CI) per 100 WLM increase in cumulative radon exposure 0.005 (-0.031 - 0.022) RRs (95%CI) across cumulative radon exposure quintiles indicate no statistically significant association		
					Acute myocardial infarction mortality	175	ERR (95%CI) per 100 WLM increase in cumulative radon exposure 0.026 (-0.018 - 0.070) RRs (95%CI) across cumulative radon exposure quintiles indicate no statistically significant association		
					Cerebrovascular mortality	60	ERR (95%CI) per 100 WLM increase in cumulative radon exposure -0.35 (-0.76 - 0.00) RRs (95%CI) across cumulative radon exposure quintiles indicate no statistically significant association		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
Navaranjan et al. 2016 [76] Canada 1954 - 2007	Cohort study	Ontario uranium miners n = 28,546 males and 413 females (were not included in the dose-response analysis given the small number) Mean age at entry in males : 28.8 in females : 27.9	Mine-specific extrapolations and areas sampling of radon decay products were use to estimate individual exposure to radon. Mean radon in WLM (range) in males : 21.0 (0.0–875.1) in females : 0.2 (0.0–16.3)	Calendar period, attained age	Major cardiovascular disease mortality	2681	SMR (95%CI) : 0.85 (0.82 - 0.89)	6	Moderate
					CeVD mortality	315	SMR (95%CI) : 0.76 (0.68 - 0.84)		
Zeng et al. 2022 [77] Canada 1992 - 2018	Cohort study	Ontario male uranium miners n = 34,536	Radon exposure was estimated from a job-exposure matrix Exposure period : 1915–1988 Mean cumulative radon exposure in WLM (SD) : 7.5 (24.4)	Attained age, attained age square, birth year throughout the follow-up period, exposure to self-reported McIntyre Powder (respirable aluminum)	Alzheimer disease incidence	789	Incidence Rate Ratios, IRRs (95%CI) across cumulative radon exposure categories >0 - 1 : 1.00 (reference) >1 - 5 : 1.23 (1.05–1.45) >5 - 10 : 1.09 (0.83–1.45) >10 - 20 : 0.93 (0.67–1.28) >20 - 50 : 1.09 (0.79–1.51) >50 : 1.03 (0.73–1.44)	6	Moderate
					Alzheimer with other dementias disease incidence	4633	IRRs (95%CI) >0 - 1 : 1.00 (reference) >1 - 5 : 0.95 (0.88–1.01) >5 - 10 : 1.03 (0.92–1.16) >10 - 20 : 1.01 (0.89–1.15) >20 - 50 : 0.96 (0.84–1.10) >50 : 0.93 (0.8–1.06)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Parkinson disease incidence	595	IRR (95%CI) >0 - 1 : 1.00 (reference) >1 - 5 : 0.97 (0.83–1.13) >5 - 10 : 1.23 (0.97–1.55) >10 - 20 : 0.83 (0.62–1.11) >20 - 50 : 0.86 (0.63–1.17) >50 : 0.78 (0.56–1.07)		
					Parkinsonism incidence	949	IRR (95%CI) >0 - 1 : 1.00 (reference) >1 - 5 : 0.97 (0.83–1.13) >5 - 10 : 1.23 (0.97–1.55) >10 - 20 : 0.83 (0.62–1.11) >20 - 50 : 0.86 (0.63–1.17) >50 : 0.78 (0.56–1.07)		
					Motor neuron disease incidence	64	IRR (95%CI) >0 - 1 : 1.00 (reference) >1 - 5 : 0.53 (0.31–0.90)		
Lane et al. 2010 [56] Canada 1950 - 1999	Cohort study	Eldorado uranium miners (Underground, surface) n = 17,660	Exposure period : 1932 - 1980 Mean radon exposure weithed by person-year in WLM (SD) : In men : 100.2 (254.4) in female : 4.6 (10.1)	Age at risk, calendar year at risk and duration of employment	Diabetes mellitus mortality	64	ERR per 100 WLM : 0 ; p = 0.98	7	Moderate
					Endocrine cancer mortality	61	ERR per 100 WLM : -0.04 ; p = 0.29		
					Ischemic heart disease mortality	1235	ERR per 100 WLM : -0.01 ; p = 0.18		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study de- sign	Study popula- tion Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Stroke mortality	244	ERR (95%CI) per 100 WLM : -0.04 ; p = 0.012		
					Other cardiovascu- lar diseases morta- lity	317	ERR (95%CI) per 100 WLM : -0.02 ; p = 0.49		
					Cirrhosis of liver mortality	60	ERR (95%CI) per 100 WLM : 0.03 ; p = 0.77		
					Digestive diseases mortality	179	ERR (95%CI) per 100 WLM : -0.03 ; p = 0.33		
Zablostka et al. 2013 [53] Canada 1950 - 1999	Cohort study	Port Hope ura- nium miners (Surface and underground uranium min- ers, millers) n = 2645 males	Exposure period : 1932 - 1980 Mean cumulative radon exposure in WLM (SD, range) in men : 13.3 (45.9, 0- 627.6)	For SMRs : age at risk, calendar year at risk For ERRs : age at risk, calendar year at risk and duration of em- ployment	Diabetes mellitus mortality	14	SMR (95%CI) : 0.72 (0.39 - 1.21)	7	Moderate
					Nervous System Di- sorders mortality	11	SMR (95%CI) : 0.63 (0.31 - 1.12)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
					COPD and Allied Conditions including asthma mortality	25	SMR (95%CI) : 0.58 (0.37 - 0.85)		
					Circulatory system disease mortality	514	ERR (95%CI) per 100 WLM : 0.10 (-0.05 - 0.32) ; p = 0.22		
					Hypertensive disease mortality	13	SMR (95%CI) : 2.67 (1.42 - 4.57)		
					Cerebrovascular mortality	71	SMR (95%CI) : 1.03 (0.81 - 1.30)		
					Other circulatory system disease mortality	84	SMR (95%CI) : 1.06 (0.85 - 1.32)		
					Other genitourinary diseases mortality	11	SMR (95%CI) : 0.86 (0.43 - 1.54)		
					Nephritis and nephrosis mortality	7	SMR (95%CI) : 1.10 (0.44 - 2.27)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study de- sign	Study popula- tion Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
Kreuzer et al. 2013 [55] Germany 1946 - 2008	Cohort study	Wismut male uranium miners (underground, open pit, sur- face, milling) n = 58,690	Cumulative radon exposure in Work- ing Level Months (WLM) was deter- mined from a com- prehensive job-ex- posure matrix, based on ambient measurements and detailed expert rat- ing Exposure period : 1946 - 1990) Mean cumulative radon in the ex- posed group : 280	Age, calendar year, du- ration of employment	COPD mortality	715	ERR per 100 WLM increase in cumulative ra- don exposure : 0.007 ; p = 0.41 Relative Risks, RRs across cumulative radon exposure categories indicate no association	6	Moderate
Kreuzer et al. 2010 [54] Germany 1946 - 2003 (35)	Cohort study	Wismut male uranium miners (underground, open pit, sur- face, milling) n = 58,987 Mean age at first exposure (range) : 25 (14 - 67)	Cumulative radon exposure in Work- ing Level Months (WLM) was deter- mined from a com- prehensive job-ex- posure matrix, based on ambient measurements and detailed expert rat- ing Exposure period : 1946 - 1990 Mean cumulative exposure to radon among exposed miners in WLM	Age, calendar year	All circulatory sys- tem disease mortal- ity	7395	ERR and p-value per 100 WLM increase in cumulative radon exposure : 0.001; p > 0.5	6	Moderate
					Ischemic heart di- sease mortality	5141	ERR : 0.000 ; p > 0.5		
					Acute myocardial infarction mortality	2074	ERR : 0.008 ; p = 0.114		
					Cerebrovascular di- sease mortality	1742	ERR : 0.001; p > 0.5		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
			(range) : 280 (> 0 , 3224)						
Kreuzer et al. 2006 [78] Germany 1946 -1998 (30.5)	Cohort study	Wismut male uranium miners (underground, open pit, surface, milling) n=59,001	Cumulative radon exposure in Working Level Months (WLM) was determined from a comprehensive job-exposure matrix, based on ambient measurements and detailed expert rating Exposure period : 1946 - 1989 Mean cumulative exposure to radon : 241 WLM	Age, calendar year	All circulatory system disease mortality	5417	Relative Risk, RR (95%CI) across cumulative radon exposure categories 0 : 1.00 (reference) >0 - 100 : 0.96 (0.89–1.03) >100 - 400 : 0.93 (0.85–1.02) >400 - 800 : 0.98 (0.91–1.05) >800 - 1600 : 0.92 (0.85–0.98) >1600 : 1.11 (0.97–1.25)	6	Moderate
					Ischemic heart disease mortality	3719	RRs (95%CI) 0 : 1.00 (reference) >0 - 100 : 0.93 (0.85–1.00) >100 - 400 : 0.91 (0.80–1.01) >400 - 800 : 0.97 (0.88–1.05) >800 - 1600 : 0.89 (0.81–0.96) >1600 : 1.08 (0.91–1.24)		
					Cerebrovascular disease mortality	1297	RRs (95%CI) 0 : 1.00 (reference) >0 - 100 : 1.02 (0.89–1.17) >100 - 400 : 1.01 (0.82–1.20) >400 - 800 : 0.99 (0.85–1.14) >800 - 1600 : 0.97 (0.82–1.11) >1600 : 1.14 (0.84–1.44)		
Kreuzer et al. 2015 [81]	Cohort study	Wismut male uranium miners milling	Cumulative radon exposure in Working Level Months	Age, sex, calendar year	Cerebrovascular mortality	159	SMR (95%CI) : 1.15 (0.97 - 1.32)	6	Moderate

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
Germany 1970 - 2008		n = 4054 Mean age at first employment (range) : 25 (14–61)	(WLM) was determined from a comprehensive job-exposure matrix, based on ambient measurements and detailed expert rating Exposure period : 1946 - 1990 Mean cumulative exposure to radon among exposed miners in WLM (range) : 280 (> 0 , 3224)		Urogenital system diseases mortality	12	SMR (95%CI) : 1.65 (0.77 - 3.08) ERR : 0.88 (-6.28 - 8.04)		
Kreuzer et al. 2021 [80] Germany 1960 - 2013	Cohort study	Wismut male underground uranium miners n = 35,204	Cumulative radon exposure in Working Level Months (WLM) was determined from a comprehensive job-exposure matrix, based on ambient measurements and detailed expert rating Exposure period : 1946 - 1989 Mean cumulative	Age, sex, calendar year	Metabolic diseases mortality	363	SMR (95%CI) : 1.00 (0.90 - 1.11)	6	Moderate
				Mental disorders : 0.81 (0.70 - 0.94)	191	SMR (95%CI) : 1.05 (0.87 - 1.27)			
				Nervous system disease mortality	163	SMR (95%CI) : 0.73 (0.62 - 0.85)			
				Amyotrophic lateral sclerosis mortality	20	SMR (95%CI) : 1.10 (0.67 - 1.70)			

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study de- sign	Study popula- tion Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
			radon exposure : 364 WLM		Cerebrovascular di- sease mortality	1335	SMR (95%CI) : 1.33 (1.26 - 1.41)		
					Kidney diseases mortality	105	SMR (95%CI) : 0.62 (0.51 - 0.75)		
Zablotska et al. 2018 [52] Canada & Ger- many 1946 - 2008 (in Wismut cohort) 1950 - 1999 (in Port Hope co- hort)	Pooled co- hort study	Uranium pro- cessing workers with no mining experience (Port hope and Wismut millers) n = 7431 (625 females, and 6806 males). Average age at start of em- ployment (SD) : 29 (10) to 30 (11)	Exposure period : 1942 - 1996 across studies Mean cumulative RDP exposure among males : 16.6 WLM (SD = 49.8) Exposure period : 1932 - 1990 accros cohorts	For ERRs : Age at risk, cohort, duration of em- ployment For RRs of CSD : calen- dar time, age at risk, co- hort and duration of employment	All circulatory sys- tem disease mortal- ity	1358	Relative Risks, RRs (95%CI) across cumula- tive radon exposure categories 0-0.34 : 1.00 (reference) 0.35-1.09 : 1.45 (1.09 - 1.94) 1.10-2 : 1.17 (0.89 - 1.53) 3-7 : 1.49 (1.15 - 1.92) 8-23 : 1.32 (1.02 - 1.70) 24-49 : 1.44 (1.07 - 1.94) 50-99 : 1.84 (1.28 - 2.64) 100-623 : 1.47 (0.99 - 2.20)	8	Moderate
					Hypertensive di- sease mortality	49	ERR (95%CI) per 100 WLM ; p_value in males : 0.13 (< -0.81 - 3.38) ; p = 0.82		
Rage et al. 2018 [50] France 1946 - 2007 (34.7)	Cohort study	French male uranium miners n = 5400 Mean age at enrolment (min - max) into the cohort : 29.0	Retrospective ex- pert radon expo- sure reconstruction, worksite ambiante radon gas concen- tration measure- ment, measurement	For SMRs : Calendar pe- riod, attained age, sex, duration of employ- ment, cumulative radon exposur	All circulatory sys- tem disease mortal- ity	446	ERR (95%CI) per 100 WLM increase : 0.10 (- 0.04 - 0.29) ; p = 0.16	6	Moderate
					Ischemic heart di- sease mortality	169	ERR per 100 WLM increase : 0.09 ; p=0.46		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
		(16.0–68.5) Mean age at exit (min - max) : 63.6 (18.0– 85.1)	through individual dosimeters. Expo- sure period : in the main cohort : 1946 - 1990 in the 1977 post- JOUAC cohort : 1957 - 2001 Mean radon (se) in WLM : 35.1 (69.9) ; max = 960.1 WLM	For ERR : calendaryear and attained age	Cerebrovascular disease mortality	105	SMR (95%CI) : 0.70 (0.46 - 1.02) ERR (95%CI) per 100 WLM increase : 0.42 (0.04 - 1.04) ; p = 0.02		
Nusinovici et al. 2010 [84] France 1946 - 1999 (30.1)	Cohort study	French male uranium miners n = 5086 Mean age at hire (range) : 27.8 (15.0–67.4)	Retrospective ex- pert radon expo- sure reconstruction, worksite ambient radon gas concen- tration measure- ment, and meas- urement through individual dosime- ters. Exposure period : 1946 - 1990 mean cumulative radon exposure in WLM : 36.6	For SMR : Attained age, calendar year, duration of employment, age at first employment For internal ERR : At- tained age, calendar year	All circulatory sys- tem mortality	319	External ERR (95%CI) per 100 WLM increase : 0.10 (-0.04 - 0.29) RR (95%CI) : 0.92 (0.72 - 1.19)	6	Moderate
					Ischemic heart di- sease mortality	125	External ERR (95%CI) per 100 WLM increase : 0.013 (ND - 0.28) RR (95%CI) : 0.90 (0.60 - 1.35)		
					Cerebrovascular mortality	80	External ERR (95%CI) per 100 WLM increase : 0.492 (0.07 - 1.23) SMRs and RRs across radon exposure cate- gories indicate no statistically significant as- sociation, but a significantly positive trend		
Drubay et al. 2015 [85] France	Case-co- hort study	French male uranium miners n = 313	Retrospective ex- pert radon expo- sure reconstruction, worksite ambient	For all CSD : High-rest- ing heart rate, smoking status (Never smoker, Former smoker, Current	All Circulatory sys- tem disease mortal- ity	76/313	Hazard Ratio, HR (95%CI) per 100 WLM in- crease in cumulative radon exposure : 1.44 (0.66 - 3.14)	7	Moderate

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
1956 - 2007 (34.7)		Age at first employment, mean (SD) : 26.0 (5.6) Mean age at hire (range) : 27.8 (15.0–67.4)	radon gas concentration measurement, and measurement through individual dosimeters. Exposure period : 1956 - 1990 Mean cumulative radon exposure in WLM (SD) : 22.2 (28.0)	smoker, hypertriglyceridemia For IHD : hypertension, high-resting heart rate and diabetes For CeVD : hypertension and high gamma glutamyl transpeptidase GGT	Ischemic heart disease mortality	26	HR (95%CI) : 0.85 (0.21 - 3.49)		
					Cerebrovascular disease mortality	16	HR (95%CI) : 2.12 (0.48 - 9.32)		
Golden et al. 2021 [87] Canada & USA	Pooled cohort study	Uranium processing facility workers n = 12,403 (11,059 males and 1344 females)	-	-	Dementia and Alzheimer's disease mortality	101	SMR (95%CI) in males : 1.29 (1.04 - 1.5) in females : 0.98 (0.20 - 1.76)	6	Moderate
					All Circulatory system disease mortality	16,921	SMR (95%CI) : 0.88 (0.86 - 0.89)		
					Ischemic heart disease mortality	9457	SMR (95%CI) : 0.92 (0.91 - 0.94)		
					Chronic obstructive pulmonary disease mortality	1729	SMR (95%CI) : 0.98 (0.93 - 1.02)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study de- sign	Study popula- tion Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Digestive System diseases mortality	2480	SMR (95%CI) : 0.93 (0.89 - 0.96)		
					Cirrhosis mortality	1415	SMR (95%CI) : 0.99 (0.94 - 1.05)		
Silver et al. 2013 [47] USA 1951 -2004 (37)	Cohort study	Fernald Feed Materials Pro- duction Center workers n = 6409 Mean age at first hire : 30.1	Exposure period : 1951 - 1985	Gender, race, age, cal- endar period, pay code (hourly/salaried) and birth year (spline terms) and consider all radio- logic exposures simul- taneously, non-radio- logical exposure (occu- pational exposure to acids)	Chronic obstructive pulmonary disease mortality	115	SMR (95%CI) : in hourly males : 1.01 (0.81 - 1.25) in salaried males : 0.43 (0.25 - 0.69) in hourly females : 0.00 (0.00 - 2.15) in salaried females : 1.29 (0.64 - 2.31) HR at 10 WLM, ERR per 10 WLM, ERRs across radon exposure categories indicate no statistically significant association.	8	High
					Chronic and un- specified nephritis and renal failure mortality	21	SMR (95%CI) : in hourly males : 0.83 (0.44 - 1.41) in salaried males : 0.85 (0.31 - 1.85) in hourly females : 2.29 (0.06 - 12.8) in salaried females : 0.61 (0.02 - 3.41)		
Boice et al. 2008 [89] USA 1979 - 2005	Cohort study	Uranium miners or millers with mining experi- ence n = 2745 (2500 males, 245 fe- males)	Exposure period : 1942 - 1996 across studies	Sex, age, and calendar year	Diabetes mellitus mortality	20	SMR (95%CI) : 1.20 (0.74 - 1.86)	8	Moderate
					Mental and behav- ioural disorders mortality	9	SMR (95%CI) : 1.10 (0.50 - 2.08)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study de- sign	Study popula- tion Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
Veiga et al. 2006 [90] Brazil 1942 - 1997	Cohort study	Coal miners (underground, surface work- ers) n = 2856	Exposure period : 1942 -1997	Age, calendar period, sex	Cerebrovascular di- sease mortality	32	SMR (95%CI) : 0.98 (0.67 - 1.38)	7	Moderate
					All heart disease mortality	218	SMR (95%CI) : 0.93 (0.81 - 1.06)		
					Bronchitis, emphy- sema, asthma mor- tality	35	SMR (95%CI) : 1.78 (1.24 - 2.48)		
					Nephritis and nephrosis mortality	6	SMR (95%CI) : 0.86 (0.32 - 1.87)		
					Endocrine and blood diseases mortality	19	SMR (95%CI) : 1.28 (0.82 - 2.01)		
					Diabetes mortality	15	SMR (95%CI) : 1.14 (0.69 - 1.90)		
					All circulatory sys- tem disease mortal- ity	167	SMR (95%CI) : 1.00 (0.86 - 1.17)		
					Hypertensive di- sease mortality	12	SMR (95%CI) : 1.02 (0.56 - 1.76)		
Ischemic heart di- sease mortality	59	SMR (95%CI) : 0.97 (0.76 - 1.26)							

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study de- sign	Study popula- tion Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Cerebrovascular di- sease mortality	61	SMR (95%CI) : 0.71 (0.71 - 1.18)		
					Chronic respiratory disease mortality	9	SMR (95%CI) : 0.49 (0.25 - 0.95)		
					Digestive system mortality	16	SMR (95%CI) : 0.53 (0.32 - 0.87)		
					Cirrhosis mortality	9	SMR (95%CI) : 0.55 (0.28 - 1.06)		
					Genital urinary di- seases mortality	4	SMR (95%CI) : 0.72 (0.27 - 1.92)		
Cocco et al. 1994 [93] Italy 1960 - 1988	Cohort study	Sardinian and zinc miners n = 4740	Exposure period : 1932 - 1971	Age, calendar year	Diabetes mortality	9	SMR (95%CI) : 0.38 (0.17 - 0.72)	7	Moderate
					All circulatory sys- tem disease mortal- ity	258	SMR (95%CI) : 0.63 (0.56 - 0.72)		
					Digestive diseases mortality	85	SMR (95%CI) : 0.72 (0.58 - 0.89)		
					Cirrhosis mortality	46	SMR (95%CI) : 0.57 (0.41 - 0.76)		
					Urinary organs di- sease mortality	29	SMR (95%CI) : 1.60 (1.07 - 2.29)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
Golden et al. 2019 [96] USA 1942 - 2012 (43.3)	Cohort study	Uranium processing workers n = 2514 white males Mean age at start of follow- up = 30.3 (range 16.1– 65.3).	Exposure period : 1942 - 1966	Age, sex, calendar year, race	Diabetes mortality	27	SMR (95%CI) : 0.65 (0.43 - 0.94)	8	High
					Mental and Behavioral Disorders mortality	33	SMR (95%CI) : 1.04 (0.72 - 1.47)		
					Nervous system disease mortality	72	SMR (95%CI) : 1.14 (0.89 - 1.43)		
					Cerebrovascular disease mortality	114	SMR (95%CI) : 1.03 (0.85 - 1.24)		
					All Heart Disease mortality	648	SMR (95%CI) : 0.89 (0.82 - 0.96)		
					Ischemic heart disease mortality	521	SMR (95%CI) : 0.92 (0.84 - 1.00)		
					Bronchitis, Emphysema, Asthma mortality	57	SMR (95%CI) : 0.85 (0.65 - 1.10)		
					Cirrhosis of liver mortality	32	SMR (95%CI) : 0.91 (0.62 - 1.28)		
					Nephritis and Nephrosis mortality	31	SMR (95%CI) : 1.27 (0.86 - 1.80)		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study de- sign	Study popula- tion Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Myelodysplastic Syndrome mortality	2	SMR (95%CI) : 0.74 (0.08 - 2.69)		
					Polycythemia Vera mortality	-	SMR (95%CI) : 0.74 (0.08 - 2.69)		
					Dementia, Alz- heimer's disease mortality	50	SMR (95%CI) : 1.18 (0.88 - 1.55)		
					Dementia, Alz- heimer's, Parkin- son's & Motor Neu- ron Diseases mor- tality	71	SMR (95%CI) : 1.17 (0.91 - 1.48)		
Tomasek et al. 1994 [97] Czech Republic 1948 - 1991	Cohort study	Underground uranium miners in West Bohe- mia n = 4320 Mean age at start of follow- up = 30.3 (range 16.1- 65.3).	Exposure period : 1948 - 1959 Mean cumulative radon exposure : 219 WLM	Age	Mental disorders mortality	14	SMR : 5.18 ; p < 0.001	7	Moderate
					Rheumatic fever and rheumatic heart disease mor- tality	13	SMR : 0.64 ; p > 0.05		
					Other digestive dis- eases (excluding Cirrhosis of liver)	37	SMR : 0.94 ; p > 0.05		

Reference Region Study period (mean duration in year)	Study de- sign	Study popula- tion Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCEAR
					Urinary diseases mortality	23	SMR : 0.77 ; p > 0.05		
Ahlman et al. 1991 [98] Finland 1968 - 1986	Cohort study	Sulfide ore min- ers (only men) n = 597	Exposure period : 1954 - 1973	Age, sex	All circulatory sys- tem disease mortal- ity	55	SMR : 1.78 ; p < 0.01	6	Moderate
					Ischemic heart dis- ease mortality	44	SMR : 1.99 ; p < 0.01		
Hodgson et al. 1990 [99] UK 1941 - 1987	Cohort study	Tin miners (un- derground, sur- face, intermedi- ate), mortality n = 3011	Exposure period : 1941 - 1985	Age, calendar period	Ischemic heart dis- ease mortality	208	SMR : 1.07 ; p > 0.05	6	Moderate
Xiang-Zhen et al. 1993 [94] China 1976 - 1988	Cohort study	Tin miners n = 17,143 males and 2,795 females	Mean radon expo- sure among ex- posed miners In males : 275.4 WLM In females : 66.5	Age, sex	Ischemic heart di- sease mortality	47	No apparent linear trend observed	6	Moderate
					Rheumatic heart di- sease mortality	15	No apparent linear trend observed		
					Pulmonary heart di- sease mortality	263	No apparent linear trend observed		
					Cerebrovascular di- sease mortality	302	Relative risks across radon exposure tertiles indicate apparently increasing linear trend		

Reference Region	Study period (mean duration in year)	Study design	Study population Sample size	Radon Exposure assessment	Adjustment	Health outcome	Cases /Control*	Main results	NOS	UNSCAR
						Other circulatory system disease mortality	108	No apparent linear trend observed		
						Chronic bronchitis mortality	19	No apparent linear trend observed		

pCi/l: picoCurie/liter; CI: Confidence interval; Bq/m³ : Becquerel per cubic meter; NA= Not available; OR: Odds ratio; CrI: Credibility interval; GP: general population; BMI: Body mass index; SD: Standard deviation; IQR: Interquartile range; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; FEV1: Forced expiratory volume in one second; ERR: excess relative risk; SMR: Standardize mortality ratio; WLM: Working level month; SIR: Standardize incidence ratio; CSD: circulatory system disease; ND: Not disponible; CSD: Circulatory system disease; IHD: Ischemic heart disease; CeVD: Cerebrovascular disease; HR: Hazard ratio

Tableau 7-4 Synthèse qualitative sur les effets sanitaires malins de l'exposition au radon chez les enfants, les adultes en population générale et les travailleurs de mines, basée sur les études ayant rapporté des taux d'incidence et de mortalité (SIR/SMR), nombre d'études [référence]

Cancer	Enfants en population générale						Adultes en population générale						Travailleurs de mines					
	Morbidité			Mortalité			Morbidité			Mortalité			Incidence			Mortalité		
	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)
Leucémie	1[177]			2[175, 177]			2[156, 177]			3[153,175, 177]	1[175]		2[51,76]		1[73]	5[88,90,91, 96,99]		
Leucémie lymphoïde chronique							1[177]			3[153,175, 177]				1[76]		3[76,89,96]		
Leucémie (formes lymphoïdes chroniques exclues)							1[177]			2[153,177]	1[175]		1[76]			5[50,76,80, 89,96]		
Leucémie lymphoïde aiguë		2[113, 114]	1[114]							1[164]								
Leucémie lymphoïde													1[73]			1[73]		
Leucémie myéloïde													1[73]			2[73,80]		
Leucémie myéloïde aiguë	1[114]		1[113]									1[164]				1[91]		
Leucémie myéloïde chronique																		
Leucémie aiguë	1[114]	1[113]	1[114]															
Lymphome							1[156]											
Lymphome non-hodgkinien							1[177]			3[153,175, 177]			1[51]	1[76]		5[47,88,91, 93,96]		
Lymphome hodgkinien							1[177]			3[153,175, 177]			2[51,73]	1[76]		4[47,88,91, 96]		
Myélome multiple							1[177]			3[153,175, 177]			3[51,73, 76]			4[47,88,91, 96]		
Système nerveux central	1[115]									2[175,177]	1[153]		1[53]			2[91,93]	1[88]	1[96]
Cerveau							1[177]						2[53,73]	1[76]		2[53,73]		

Cancer	Enfants en population générale						Adultes en population générale						Travailleurs de mines					
	Morbidité			Mortalité			Morbidité			Mortalité			Incidence			Mortalité		
	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)
Os							1[177]			3[153,175,177]			1[76]			7[68,75,76,80,89,91,96]		
Tissu conjonctif & tissu mou										2[175,177]			1[73]	1[76]		6[73,75,76,80,91,96]		
Peau (Mélanome malin)								1[177]		3[153,175,177]			2[53,73]	1[76]		7[68,73,75,80,89,91,96]	1[76]	
Peau (non-mélanome)										1[153]				1[73]		5[68,73,75,80,91]		
Peau										1[175]						1[88]		
Nez							1[156]									4[50,75,80,91]		
Lèvre													2[53,73]					
Langue													1[73]			1[73]		
Larynx							1[156]						3[53,73,76]			5[88,90,91,93,96]		
Oropharynx													1[73]			1[73]		
Glande salivaire																2[75,91]		
Langue et bouche																2[75,91]		
Pharynx																1[91]	1[88]	
Cavité buccale																	1[88]	
Cavité buccale & pharynx							1[156]			1[153]			1[73]	1[76]		8[50,68,73,80,81,89,93,96]	1[76]	
Œsophage							2[156,177]			3[153,175,177]			3[53,73,76]			6[88,90,91,93,95,96]		
Estomac							1[177]	1[156]		3[153,156,175]	1[158]	1[177]	1[53]	1[76]	1[73]	5[47,90,93,95,99]	1[96]	2[88,91]
Foie							2[156,177]			1[156]	1[158]			1[76]	1[73]	5[50,76,91,93,95]		3[73,75,80]
Vésicule biliaire							1[156]						1[73]			4[73,80,81,91]		1[75]
Foie & vésicule biliaire										2[153,156]						1[96]		1[88]
Pancréas							2[156,177]			4[153,157,175,177]			3[53,73,76]			4[88,91,93,96]		
Intestin grêle													1[73]			1[73]		

Cancer	Enfants en population générale						Adultes en population générale						Travailleurs de mines					
	Morbidity			Mortality			Morbidity			Mortality			Incidence			Mortality		
	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)
Intestin (intestin grêle + côlon)																2[47,91]	1[88]	
Côlon							1[156]				1[153]		2[53,73]			4[53,73,89,96]	1[81]	
Rectum							1[156]			2[153,158]			1[53]		1[73]	2[88,96]		1[91]
Côlon-rectum							1[177]			3[156,175,177]				1[76]		1[90]	1[76]	
Péritoine & rétropéritoine										1[157]								1[93]
Sein							1[156]	1[177]		3[153,157,177]	1[175]		1[76]			4[68,76,89,96]		
Col de l'utérus							1[177]			2[175,177]								
Corps de l'utérus							2[156,177]			4[153,157,175,177]								
Ovaire							2[156,177]			2[175,177]								
Vessie							2[156,177]			2[175,177]			2[53,73]			8[50,53,73,75,80,81,91,93]		
Vessie & autre organe urinaire										1[153]			1[53]	1[76]		1[96]	1[88]	1[47]
Rein										1[153]				2[53,76]		4[47,88,91,96]		
Rein, uretère, autres organes urinaires.										1[175]			1[73]			3[73,80,93]	1[81]	1[50]
Prostate							2[156,177]			2[175,177]			2[53,73]	1[76]		4[90,91,93,96]	1[88]	
Testicule													1[73]	1[76]		5[73,75,76,80,91]		
Pénis													1[73]			1[73]		
Glande thyroïdienne							1[177]			2[175,177]			1[73]	1[76]		5[73,75,76,80,91]		

Non : Résultats ne suggérant pas d'association statistiquement significative ; (-) : Résultats suggérant une association négative statistiquement significative ; (+) : Résultats suggérant une association positive statistiquement significative.

Maladie non maligne	Adultes en population générale						Travailleurs de mines					
	Morbidity			Mortality			Incidence			Mortality		
	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)
Néphrite chronique et non spécifiée, et insuffisance rénale										2[47,68]		
Maladie des organes génitourinaires										3[81,90,97]	1[73]	
Insuffisance rénale terminale systémique							1[68]					
Insuffisance rénale terminale non systémique							1[68]					
Maladies de la peau et du tissu sous-cutané										1[68]		
Maladies musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs										1[68]		

Non : Résultats ne suggérant pas d'association statistiquement significative ; (-) : Résultats suggérant une association négative statistiquement significative ; (+) : Résultats suggérant une association positive statistiquement significative ; BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; MSC : Maladie du système circulatoire ; MCEV : Maladie cérébrovasculaire; AVC : Accident vasculaire cérébral ; SLA : Sclérose latérale amyotrophique.

Tableau 7-6 Synthèse qualitative sur les effets sanitaires cancérigènes de l'exposition au radon chez les enfants, les adultes en population générale et les travailleurs de mines, basée sur les études ayant rapporté des estimations de risque, nombre d'études (référence)

Cancer	Enfants en population générale						Adults in the general population						Mine workers					
	Morbidité			Mortalité			Morbidité			Mortalité			Morbidité			Mortalité		
	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)
Leucémie	10 [44–46,105,108,109,111,119,176,180]		1 [178]	1 [175]		1 [104]	3 [148,155,176]			3 [126,154,175]			2[76,82]		1[70]	4[51,69,76,79]		
Leucémie lymphoïde chronique							2 [122,155]			1 [175]			3[51,76,82]		1[70]	1[74]	1[76]	
Leucémie (formes lymphoïdes chroniques exclues)										1 [175]			3[51,76,82]			1[76]		
Leucémie lymphoïde aiguë	6[45,103,105,108,111,113]	2 [118,179]	3 [46,106,114]				1[155]		1 [179]	1 [164]								
Leucémie lymphoïde	1 [44]								1[181]									
Myeloid Leucémie							1[122]		2[178,181]	1[151]			1[70]			1[74]		
Leucémie myéloïde aiguë	7 [44,46,102,108,110,113,114]						2[155,167]					1[164]		1[82]				
Leucémie myéloïde chronique							1[155]											
Leucémie aiguë	4 [107,112,114]	1[113]					1[172]											
Lymphome	4 [35,44,46,108]			1[104]									1[51]			1[51]		
Lymphome non-hodgkinien	4 [35,44,110,118]		1 [176]						1[176]	3[126,154,175]			2[51,70]			4[51,68,74,79]		

Cancer	Enfants en population générale						Adults in the general population						Mine workers					
	Morbidité			Mortalité			Morbidité			Mortalité			Morbidité			Mortalité		
	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)
Lymphome Hodg-kinien	3 [35,44,118]						1[122]			2[80,175]			2[51,70]			2[51,74]		
Myélome multiple							1[122]			2[154,175]			2[51,70]			4[51,68,74,79]		
Système nerveux central	7 [44,46,105,108,111,115,118]		2 [107,178]	1 [104]						2[154,175]						2[50,79]		
Cerveau										1[174]		2[125,126]				1[53]		
Os	1 [108]			1 [104]			1[140]			2[154,175]								
Tissu conjonctif & tissu mou				1 [104]						2[154,175]								
Peau (mélanome malin)			1 [178]						2[161,178]	3[36,154,175]		1[174]			1[72]			
Peau (non-mélanome)							1[147]		1[161]	2[36,174]								
Peau										2[36,175]								
Nez																	1[37]	
Larynx										1[174]	1[152]		2[72,83]			1[37]		
Nasopharynx											1[152]							
Glande salivaire							1[166]											
Langue & bouche																	1[37]	
Pharynx																	1[37]	
Cavité buccale & pharynx										1[126]	1[152]		1[56]	1[72]				
Œsophage							1[161]			4[126,154,174,175]	1[152]	1[127]				1[79]		
Estomac							4[143,149,156,161]		1[173]	3[154,174,175]	2[157,158]	2[126,173]	3[56,72,76]			4[56,74,76,81]		1[79]
Foie	1 [108]									2[154,158]			1[72]			2[74,79]		
Vésicule biliaire													1[72]			1[79]		

Cancer	Enfants en population générale						Adults in the general population						Mine workers					
	Morbidity			Mortality			Morbidity			Mortality			Morbidity			Mortality		
	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)
Foie & vésicule biliaire																		
Pancréas							1[160]	1[161]		4[126,154,174,175]	1[152]		2[56,72]			2[56,79]		
Côlon									1[161]			1[152]	2[56,72]			2[56,79]		
Rectum								1[161]					2[56,72]			2[53,79]		
Côlon-rectum										5[126,157,158,174,175]		1[154]						
Sein							2[161,168]			4[126,152,154,175]						1[52]		
Col de l'utérus							1[169]	1[161]		3[154,175]								
Corps de l'utérus							1[169]			2[175,154]								
Ovaire							1[161]			2[154,175]								
Vessie							2[150,161]			3[126,174,175]	1[152]		2[56,72]			1[53]		
Vessie et autres organes urinaires																1[79]		
Rein	1 [108]			1 [104]			1[150]			1[175]	1[154]	1[174]	1[76]			2[53,79]	1[76]	
Rein, uretère, autres organes urinaires										2[126]			1[72]			1[50]		1[74]
Prostate									2[161,169]	2[174,175]		1[152]	2[56,72]			2[56,79]		
Testicule							1[169]											
Glande thyroïdienne							2[146,171]			3[126,154,175]								

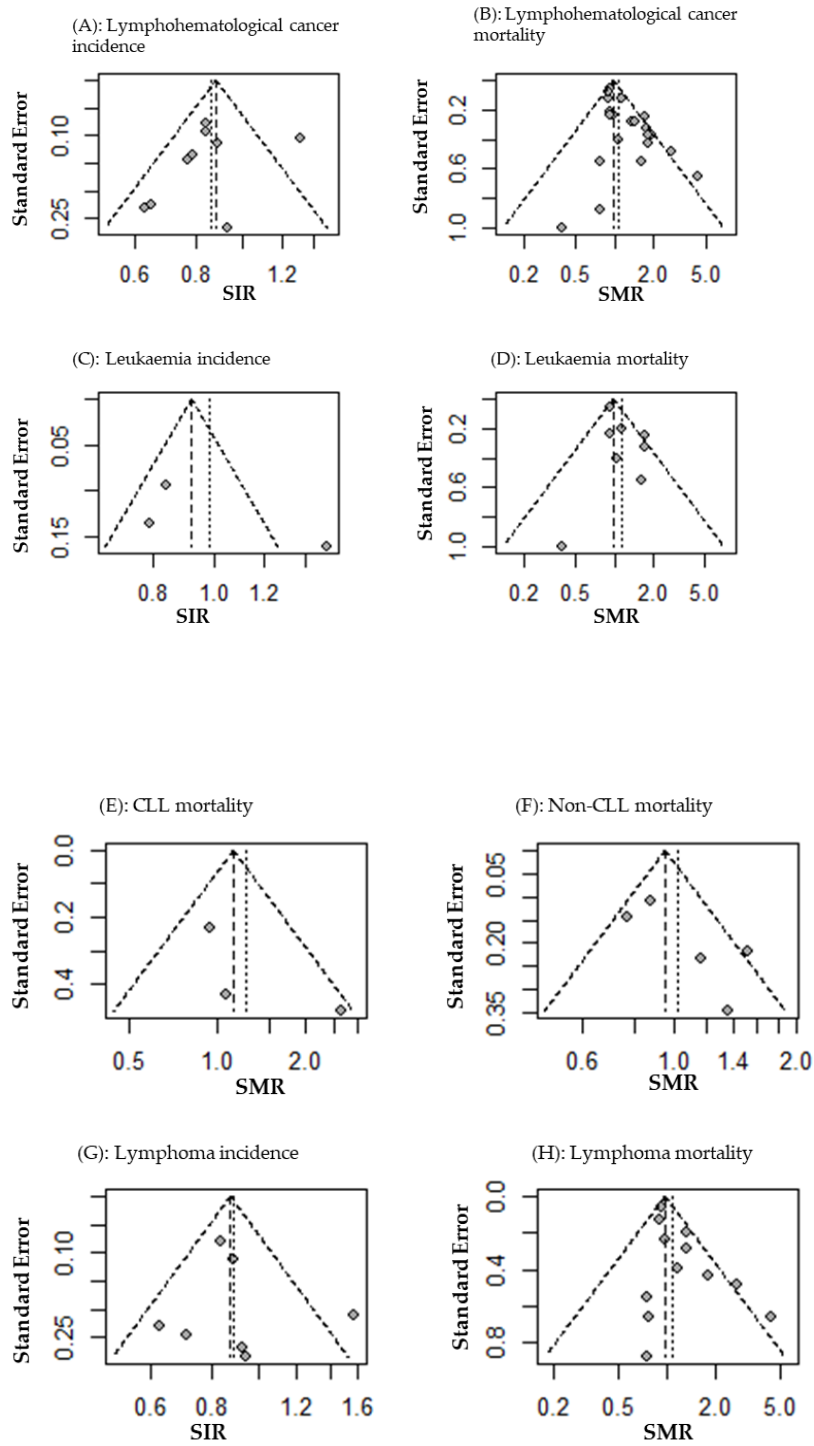
Non : Résultats ne suggérant pas d'association statistiquement significative ; (-) : Résultats suggérant une association négative statistiquement significative ; (+) : Résultats suggérant une association positive statistiquement significative.

Tableau 7-7 Synthèse qualitative sur les effets sanitaires non cancérigènes de l'exposition au radon chez les enfants, les adultes en population générale et les travailleurs de mines, basée sur les études ayant rapporté des estimations de risque, nombre d'études (référence)

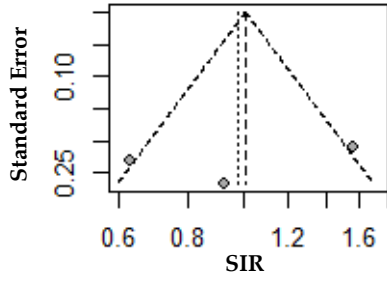
Maladie non maligne	Enfants en population générale						Adultes en population générale						Travailleurs de mines					
	Morbidity			Mortality			Morbidity			Mortality			Morbidity			Mortality		
	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)	Non	(-)	(+)
Malformation congénitale	1[101]		1[180]															
Diabète de type 1			1[117]							1 [175]						1[56]		
Bronchite, emphysème, asthme										1[175]								
Asthme			1[116]							1[175]								
BPCO							3[123,124,139]									3[47,55,67]		
MSC												1[158]				4[50,53,54,100]		
Cardiopathie ischémique																4 [50,54,56,100]		
Infarctus du myocarde aigu																2[54,100]		
MCEV/AVC								1[121]			2 [158,175]					3[50,54,100]	1[56]	
Ensemble des affections du cœur										1[175]								
Hypertension avec ou sans cardiopathie											1[175]					1[52]		
Maladies du sang et des organes hématopoïétiques																1[69]		
Maladie du système digestif																1[56]		
Maladie inflammatoire chronique de l'intestin							1[141]											
Cirrhose hépatique										1[175]						1[56]		
Néphrite & néphrose										1 [175]								
Maladie des organes génitourinaires																1[81]		
Maladie du neurone moteur										1[144]		1[162]		1[77]				
Sclérose multiple							2[142,145]		1[170]									
Alzheimer											1[159]				1[77]			
Alzheimer et autres démences													1[77]					
Maladie de Parkinson													1[77]					
Parkinsonisme													1[77]					

No: results suggesting no statistically significant association; (-): results suggesting a negative statistically significant association; (+) : results suggesting a positive statistically significant association; COPD: Bronchopneumopathie Chronique Obstructive; CSD: Circulatory system disease; CeVD: Cerebrovascular disease; IHD: Ischaemic heart disease; AMI: Acute myocardial infarction; IBD: Inflammatory bowel disease.

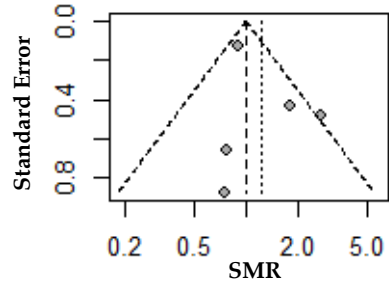
Figure 7-1 Funnel plots pour les estimations de SIR ou SMR chez les travailleurs de mines par événement de santé étudié



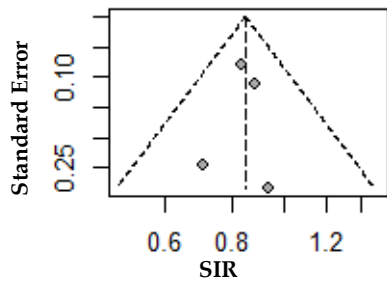
(I): HL incidence



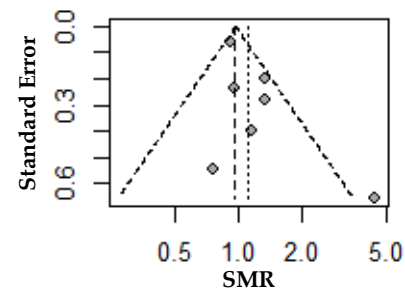
(J): HL mortality



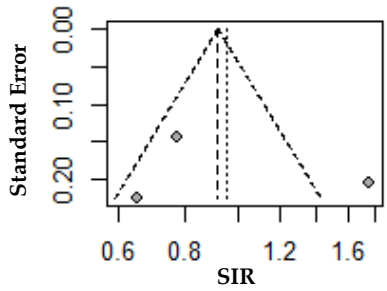
(K): NHL incidence



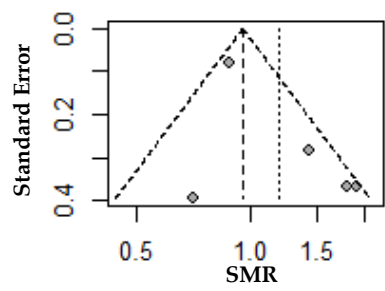
(L): NHL mortality



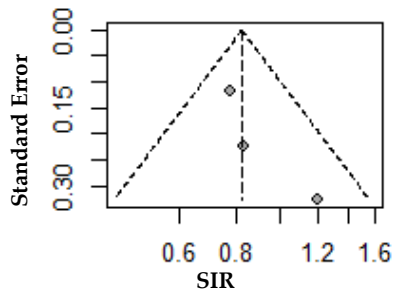
(M): Multiple myeloma incidence



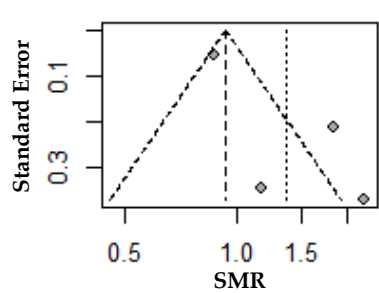
(N): Multiple myeloma mortality



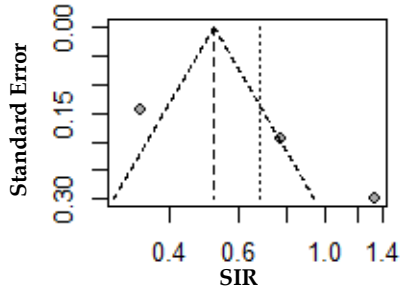
(O): Brain & CNS cancer incidence



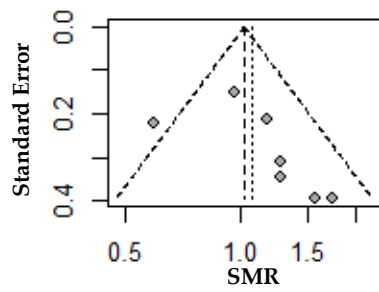
(P): Brain & CNS cancer mortality



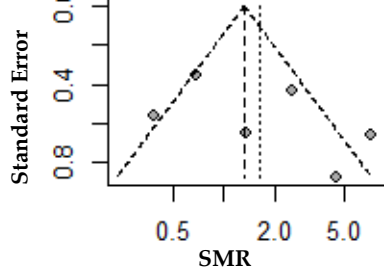
(Q): Malignant melanoma incidence



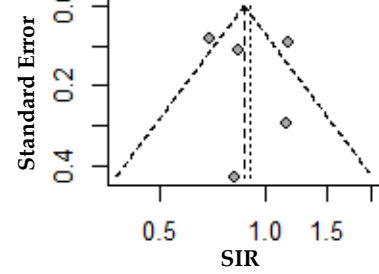
(R): Malignant melanoma mortality



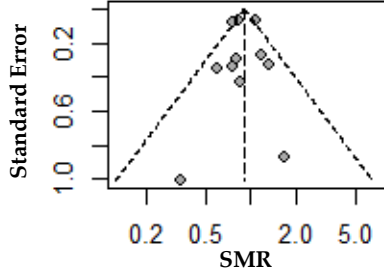
(S): Non-melanoma skin cancer mortality



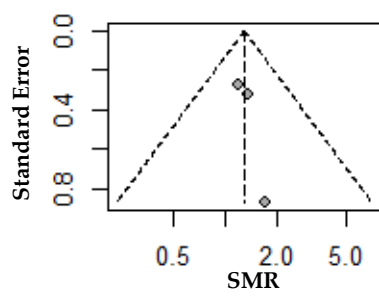
(T): Extra-thoracic airways cancer incidence



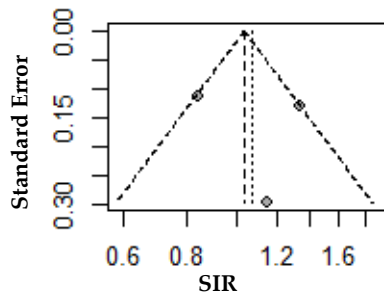
(U): Extra-thoracic airways cancer mortality



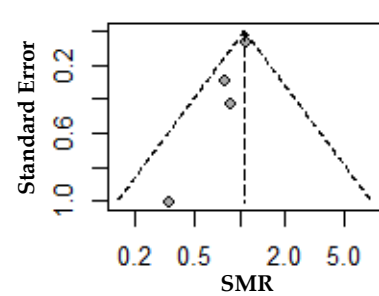
(V): Nose cancer mortality

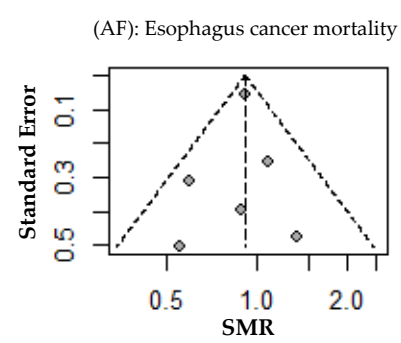
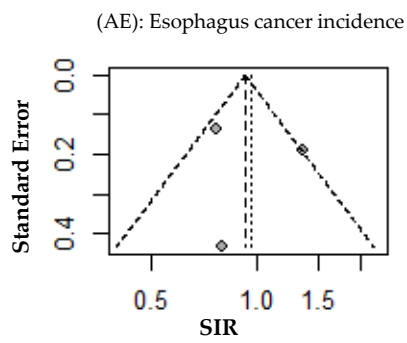
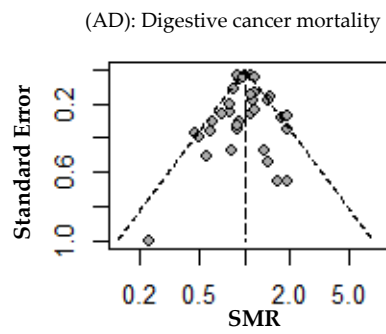
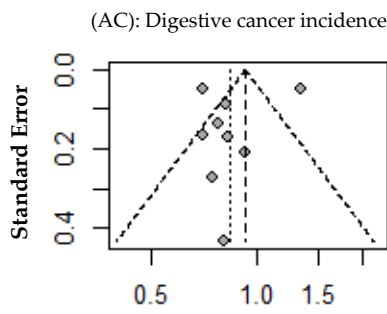
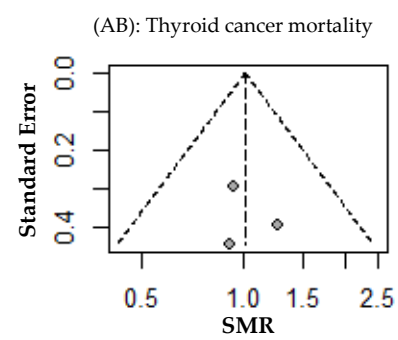
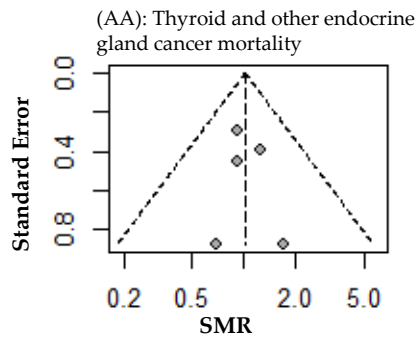
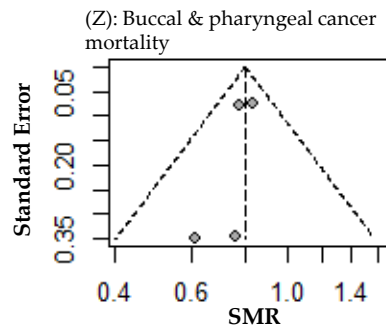
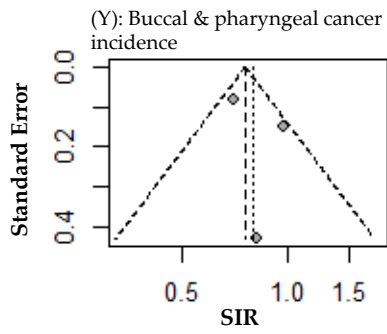


(W): Laryngeal cancer incidence

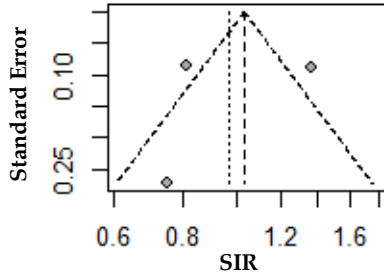


(X): Laryngeal cancer mortality

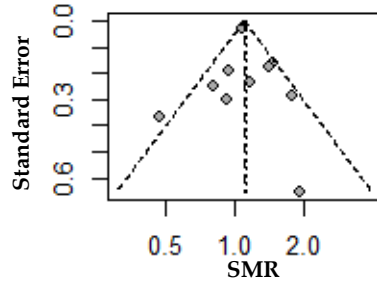




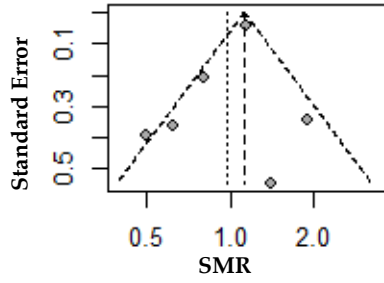
(AG): Stomach cancer incidence



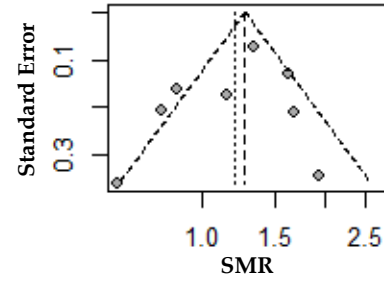
(AH): Stomach cancer mortality



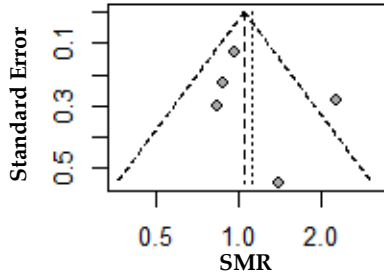
(AI): Liver & gallbladder cancer mortality



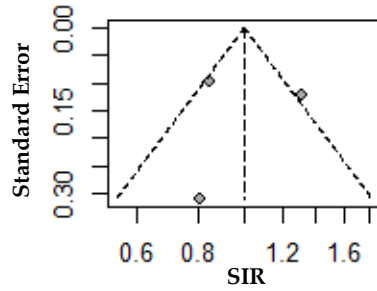
(AJ): Liver cancer mortality



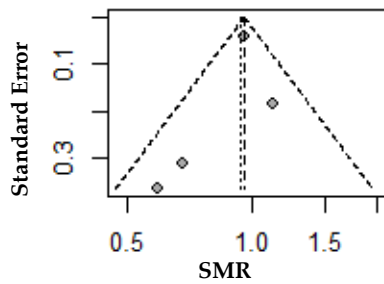
(AK): Gallbladder cancer mortality



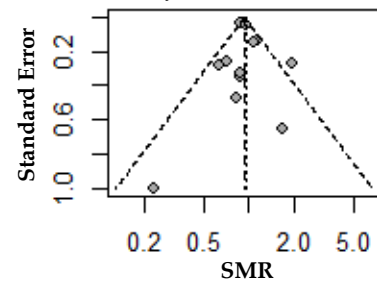
(AL): Pancreatic cancer incidence



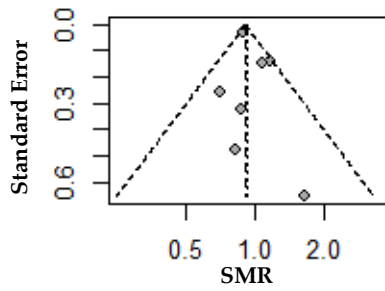
(AM): Pancreatic cancer mortality



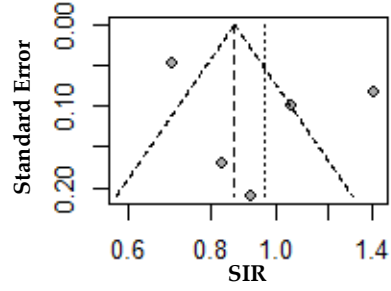
(AN): Intestine & rectal cancer mortality



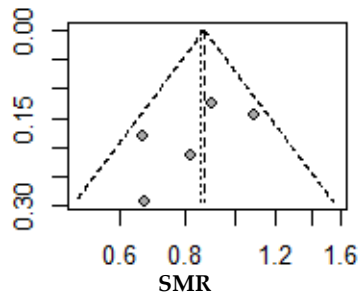
(AO): Intestine cancer mortality



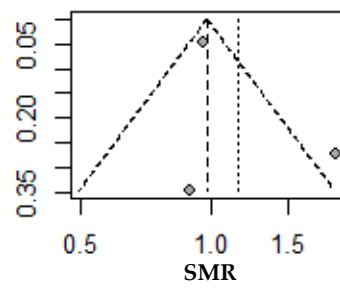
(AP): Colorectal cancer incidence



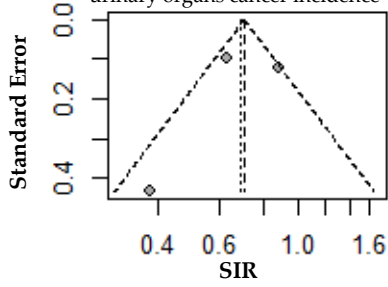
(AQ): Colon cancer mortality



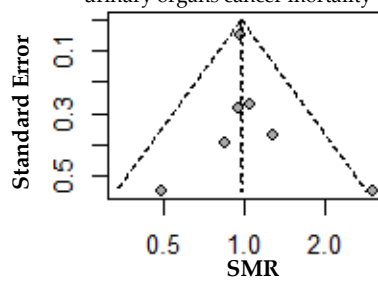
(AR): Rectal cancer mortality



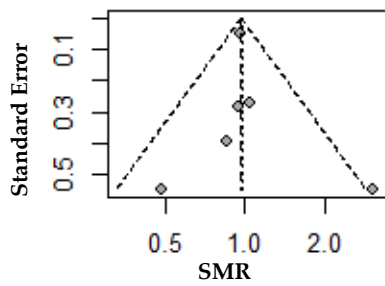
(AS): Kidney, ureter, other urinary organs cancer incidence



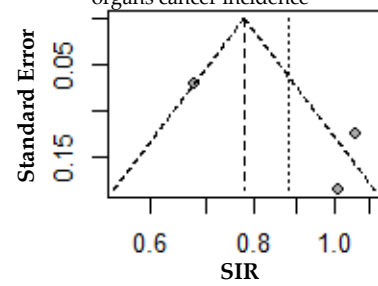
(AT): Kidney, ureter, other urinary organs cancer mortality



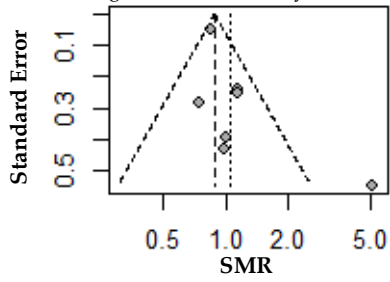
(AU): Kidney cancer mortality



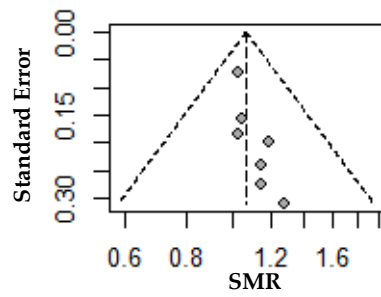
(AV): Bladder and other urinary organs cancer incidence



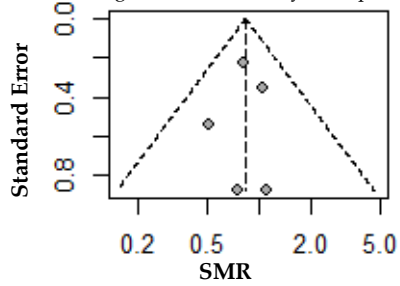
(AW): Bladder and other urinary organs cancer mortality



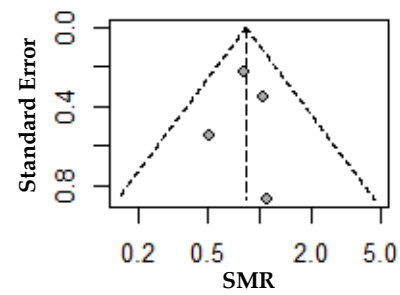
(AX): Bladder cancer mortality



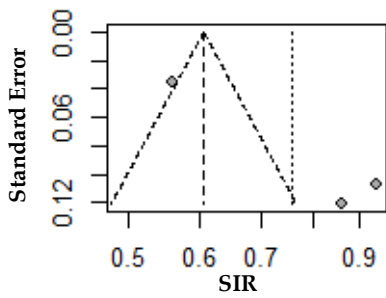
(AY): Testis and other male genital organ cancer mortality, excl. prostate



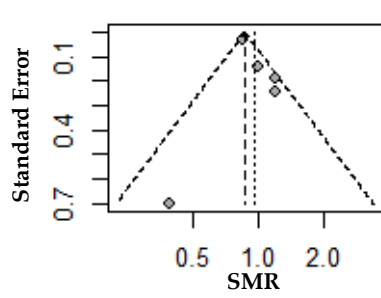
(AZ): Testis cancer mortality



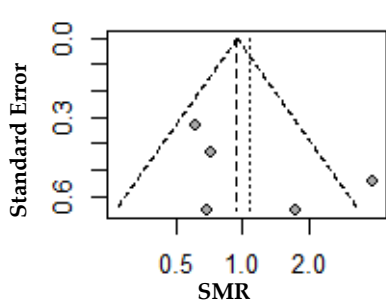
(AAA): Prostate cancer incidence



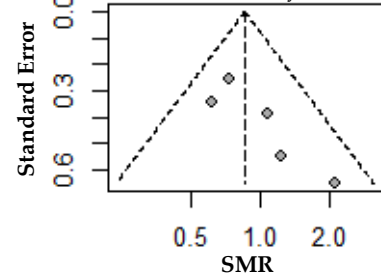
(AAB): Prostate cancer mortality



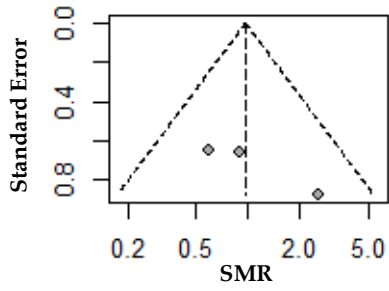
(AAC): Bone cancer mortality



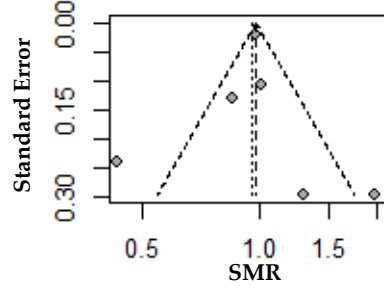
(AAD): Connective & other soft tissue cancer mortality



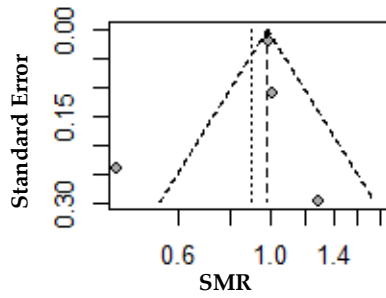
(AAE): Breast cancer mortality



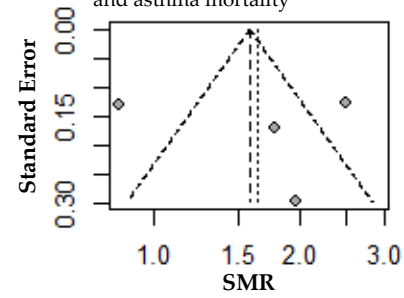
(AAF): COPD & asthma mortality



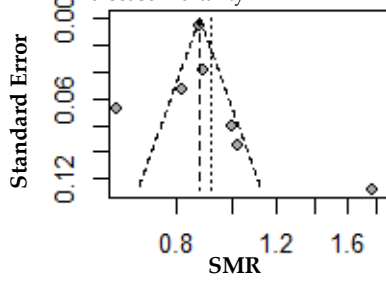
(AAG): COPD mortality



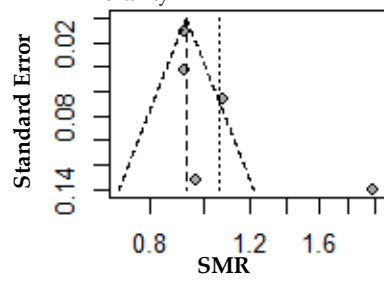
(AAH): Bronchitis, emphysema, and asthma mortality



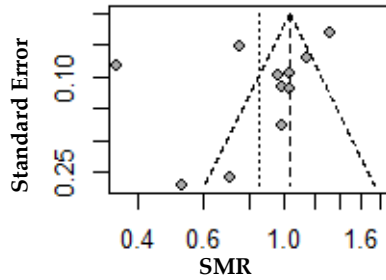
(AAI): All circulatory system disease mortality



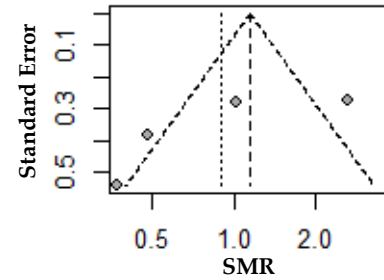
(AAJ): Ischemic heart disease mortality



(AAK): Cerebrovascular disease/stroke mortality



(AAL): Hypertension mortality



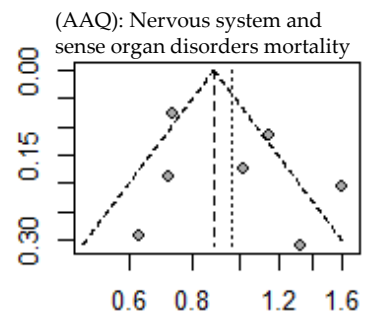
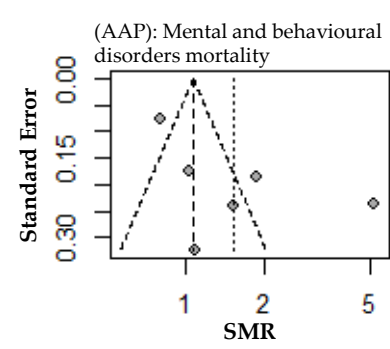
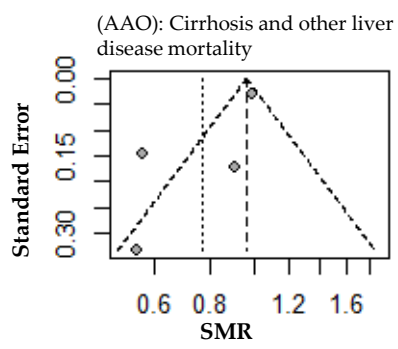
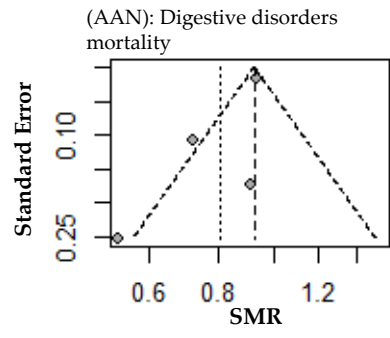
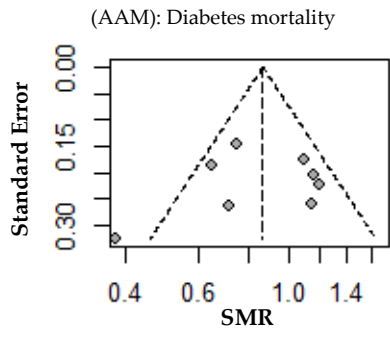


Tableau 7-8 Résultats de méta-analyses de taux d'incidence et de mortalité par maladies cancéreuses et non-cancéreuses parmi les travailleurs de mines en utilisant un modèle à effets fixes

Événement de santé	Nombre d'estimations de SIR/SMR incluses dans la méta-analyse [référence] ^a	Cas/Taille de l'échantillon	Pays	Meta SIR/SMR (IC 95 %)	p value du meta SIR/SMR	p du test Q de Cochran pour hétérogénéité	Valeur de I ² (%) pour hétérogénéité (IC 95 %)
Cancer lymphohématopoïétique							
Incidence	9 [51,73,76]	599/193 734	Canada, République tchèque	0,880 (0,813-0,954)	0,002	0,009	60,717 (18,492-81,067)
Mortalité	22 [47,88,90,91,93,96,99]	1 141/514 368	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Brésil, USA, Italie, Suède, UK	0,970 (0,914-1,029)	0,314	0,019	42,552 (4,720-65,362)
Leucémie							
Incidence	3 [51,73,76]	206/60 759	République tchèque, Canada	0,922 (0,805-1,057)	0,246	0,003	82,877 (47,764-94,387)
Mortalité	8 [47,88,90,91,96,99]	468/134 223	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Brésil, USA, Suède, UK	0,977 (0,890-1,072)	0,618	0,130	37,505 (0,000-72,397)
Leucémie lymphoïde chronique							
Mortalité	3 [76,89,96]	27/33 805	Canada, USA	1,129 (0,781-1,632)	0,518	0,150	47,37 (0,000-84,58)
Leucémie, formes lymphoïdes exclues							
Mortalité	5 [50,76,80,89,96]	178/74 409	Canada, France, USA, Allemagne	0,950 (0,821-1,099)	0,492	0,059	55,891 (0,000-83,685)
Leucémie myéloïde							
Mortalité	2 [75,80]	69/39 524	Allemagne, République tchèque	0,963 (0,762-1,217)	0,754	0,900	0,000 (NA-NA)
Lymphome							
Incidence	7 [51,73,76]	308/137 952	République tchèque, Canada	0,875 (0,785-0,976)	0,016	0,092	44,953 (0,000-76,827)
Mortalité	12 [47,88,91,93,96]	464/260 099	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, USA, Italie, Suède	0,975 (0,888-1,069)	0,587	0,092	37,453 (0,000-68,382)
Lymphome hodgkinien							
Incidence	3 [51,73,76]	48/60 759	République tchèque, Canada	1,009 (0,776-1,313)	0,945	0,013	76,991 (25,008-92,94)
Mortalité	5 [47,88,91,96]	77/127 588	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, USA, Suède	0,998 (0,798-1,247)	0,983	0,130	43,800 (0,000-79,367)
Lymphome non-hodgkinien							
Incidence	4 [51,73,76]	260/77 193	République tchèque, Canada	0,85 (0,754-0,958)	0,008	0,838	0,000 (0,000-84,688)
Mortalité	7 [47,88,91,93,96]	387/132 511	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Italie, Suède, USA	0,97 (0,876-1,074)	0,557	0,108	42,410 (0,000-75,789)

Événement de santé	Nombre d'estimations de SIR/SMR incluses dans la méta-analyse [référence] ^a	Cas/Taille de l'échantillon	Pays	Meta SIR/SMR (IC 95 %)	p value du meta SIR/SMR	p du test Q de Cochran pour hétérogénéité	Valeur de I ² (%) pour hétérogénéité (IC 95 %)
Myélome multiple							
Incidence	3 [51,73,76]	85/60 759	République tchèque, Canada	0,919 (0,75-1,127)	0,419	0,001	85,576 (57,786-95,071)
Mortalité	5 [47,88,91,96]	193/127 588	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, USA, Suède	0,957 (0,829-1,103)	0,542	0,036	61,168 (0,000-85,416)
Cancer du cerveau et du système nerveux central							
Incidence	3 [53,73,76]	92/48 393	République tchèque, Canada	0,821 (0,677-0,997)	0,046	0,450	0,000 (0,000-89,598)
Mortalité	4 [88,91,93,96]	335/126 877	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Italie, Suède, USA	0,935 (0,844-1,037)	0,202	< 0,001	83,333 (57,629-93,444)
Cancer du cerveau							
Incidence	2 [53,73]	22/19 434	République tchèque, Canada	0,958 (0,666-1,379)	0,819	0,259	21,587 (NA-NA)
Mortalité	2 [53,73]	18/19 079	République tchèque, Canada	0,756 (0,511-1,117)	0,160	0,956	0,000 (NA-NA)
Mélanome malin de la peau							
Incidence	3 [53,73,76]	70/48 393	République tchèque, Canada	0,52 (0,421-0,642)	< 0,001	< 0,001	91,194 (77,208-96,598)
Mortalité	7 [68,73,75,76,80,89,96]	108/93 018	USA, République tchèque, Canada, Allemagne	1,022 (0,852-1,226)	0,812	0,097	44,021 (0,000-76,45)
Cancer de la peau non-mélanome							
Mortalité	6 [68,73,75,80,91]	19/61 274	USA, République tchèque, Allemagne, Suède	1,31 (0,868-1,976)	0,199	0,002	73,830 (40,234-88,541)
Cancer des voies aériennes extra-thoracique							
Incidence	5 [53,73,76]	320/80 352	Canada, République tchèque	0,871 (0,786-0,965)	0,009	0,001	77,732 (46,352-90,757)
Mortalité	11 [50,75,80,88,90,93,96]	621/417 275	Allemagne, France, USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Brésil, Italie, USA, République tchèque	0,906 (0,836-0,981)	0,015	0,039	47,638 (0,000-73,899)
Cancer du nez							
Mortalité	3 [50,75,80]	23/44 924	Allemagne, France, République tchèque	1,274 (0,855-1,899)	0,233	0,903	0,000 (0,000-89,598)
Cancer du larynx							
Incidence	3 [53,73,76]	139/48 393	République tchèque, Canada	1,037 (0,882-1,219)	0,659	0,025	73,022 (9,342-91,972)
Mortalité	4 [88,90,93,96]	246/128 439	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Brésil, Italie, USA	1,071 (0,940-1,221)	0,300	0,454	0,000 (0,000-84,688)

Événement de santé	Nombre d'estimations de SIR/SMR incluses dans la méta-analyse [référence] ^a	Cas/Taille de l'échantillon	Pays	Meta SIR/SMR (IC 95 %)	p value du meta SIR/SMR	p du test Q de Cochran pour hétérogénéité	Valeur de I ² (%) pour hétérogénéité (IC 95 %)
Cancer bucco-pharyngal							
Incidence	3 [53,73,76]	187/48 393	République tchèque, Canada	0,758 (0,661-0,869)	< 0,001	0,134	50,182 (0,000-85,581)
Mortalité	4 [88,93,96]	352/243 912	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Italie, USA	0,795 (0,717-0,883)	< 0,001	0,780	0,000 (0,000-84,688)
Cancer de la langue et bouche							
Mortalité	2 [73,75]	12/20 754	République tchèque	1,241 (0,788-1,955)	0,351	0,244	26,429 (NA-NA)
Cancer du lèvre							
Incidence	2 [53,73]	11/19 434	République tchèque, Canada	0,737 (0,455-1,194)	0,215	0,763	0,000 (NA-NA)
Cancer de la thyroïde et autres glandes endocriniennes							
Mortalité	5 [73,76,80,89,96]	21/85 443	République tchèque, Canada, Allemagne, USA	1,017 (0,688-1,503)	0,933	0,913	0,000 (0,000-79,204)
Cancer de la thyroïde							
Incidence	2 [73,76]	22/45 393	République tchèque, Canada	0,751 (0,516-1,092)	0,134	0,087	65,808 (0-92,238)
Mortalité	3 [73,76,80]	19/80 184	République tchèque, Canada, Allemagne	1,008 (0,667-1,524)	0,968	0,802	0,000 (0,000-89,598)
Cancer digestive							
Incidence	9 [53,73,76]	1 228/144 270	Canada, République tchèque	0,923 (0,872-0,978)	0,007	< 0,001	91,928 (86,911-95,022)
Mortalité	34 [47,88,90,91,93,95,96,99]	4 546/782 389	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Brésil, USA, China, Italie, Suède, UK	0,998 (0,969-1,029)	0,912	< 0,001	60,212 (42,11-72,653)
Cancer de l'œsophage							
Incidence	3 [53,73,76]	77/48 393	République tchèque, Canada	0,93 (0,752-1,149)	0,501	0,049	66,788 (0,000-90,416)
Mortalité	6 [88,90,91,93,95,96]	391/136 177	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Brésil, Italie, USA, China, Suède	0,914 (0,822-1,016)	0,095	0,543	0,000 (0,000-74,625)
Cancer de l'estomac							
Incidence	3 [53,73,76]	248/48 393	République tchèque, Canada	1,03 (0,915-1,16)	0,623	< 0,001	89,684 (72,225-96,169)
Mortalité	10 [47,88,90,91,93,95,96,99]	1 222/145 407	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, USA, Brésil, Italie, China, Suède, UK	1,092 (1,030-1,157)	0,003	0,052	46,347 (0,000-74,174)

Événement de santé	Nombre d'estimations de SIR/SMR incluses dans la méta-analyse [référence] ^a	Cas/Taille de l'échantillon	Pays	Meta SIR/SMR (IC 95 %)	p value du meta SIR/SMR	p du test Q de Cochran pour hétérogénéité	Valeur de I ² (%) pour hétérogénéité (IC 95 %)
Cancer du foie et de la vésicule biliaire							
Mortalité	6 [88,91,93,95,96]	599/134 615	Italie, China, USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Suède, USA	1,124 (1,038-1,218)	0,004	0,028	60,139 (2,207-83,752)
Cancer du foie							
Incidence	2 [73,76]	75/45 393	République tchèque, Canada	1,166 (0,943-1,442)	0,156	< 0,001	93,884 (80,475-98,084)
Mortalité	8 [50,73,75,76,80,91,93,95]	356/102 382	République tchèque, Canada, France, Italie, China, Allemagne, Suède	1,273 (1,150-1,409)	< 0,001	0,003	68,123 (33,081-84,815)
Cancer de la vésicule biliaire							
Mortalité	5 [73,75,80,81,91]	96/61 306	République tchèque, Allemagne, Suède	1,048 (0,867-1,268)	0,627	0,058	56,237 (0,000-83,800)
Cancer du pancréas							
Incidence	3 [53,73,76]	169/48 393	Canada, République tchèque	0,997 (0,862-1,152)	0,965	0,017	75,618 (19,601-92,606)
Mortalité	4 [88,91,93,96]	687/126 877	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Italie, USA, Suède	0,956 (0,886-1,033)	0,258	0,287	20,539 (0,000-87,833)
Cancer de l'intestin et du rectum							
Mortalité	12 [47,88,90,91,93,96]	1 632/258 273	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, USA, Brésil, Italie, Suède	0,926 (0,881-0,974)	0,003	0,066	41,297 (0,000-70,209)
Cancer de l'intestin							
Mortalité	7 [47,88,91,96]	1 044/128 540	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, USA, Suède	0,908 (0,854-0,965)	0,002	0,345	11,047 (0,000-74,033)
Cancer colorectal							
Incidence	5 [53,73,76]	739/67 827	Canada, République tchèque	0,866 (0,806-0,932)	< 0,001	< 0,001	93,059 (86,752-96,363)
Cancer du côlon							
Incidence	2 [53,73]	113/19 434	Canada, République tchèque	0,996 (0,841-1,179)	0,960	0,217	34,464 (NA-NA)
Mortalité	5 [53,73,81,89,96]	154/28 392	République tchèque, Canada, USA, Allemagne	0,870 (0,750-1,009)	0,065	0,224	29,638 (0,000-72,755)
Cancer du rectum							
Incidence	2 [53,81]	141/19 434	République tchèque, Canada	1,331 (1,143-1,549)	< 0,001	0,059	71,877 (0,000-93,673)
Mortalité	3 [88,91,96]	575/122 137	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, USA, Suède	0,977 (0,895-1,067)	0,605	0,038	69,474 (0,000-91,095)

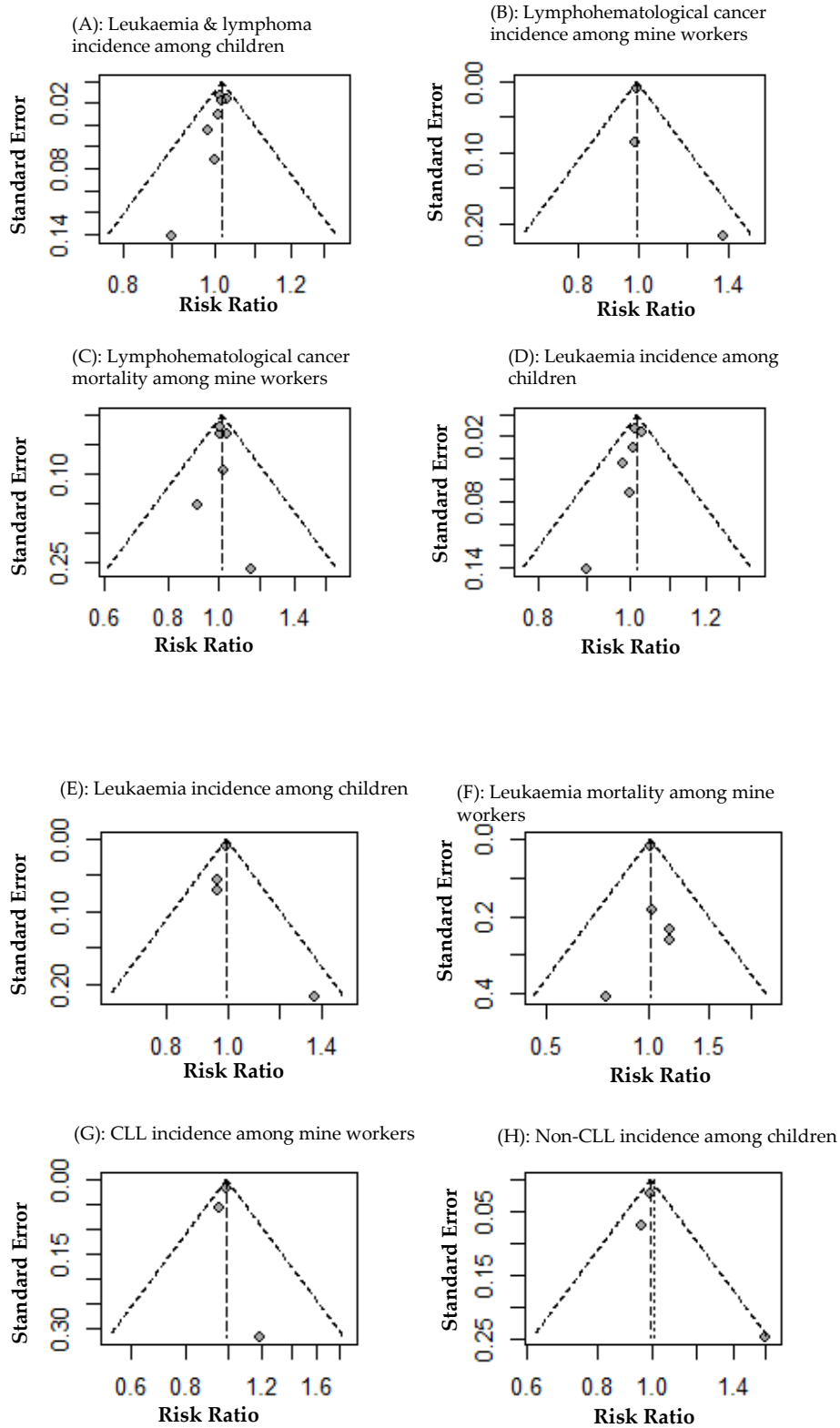
Événement de santé	Nombre d'estimations de SIR/SMR incluses dans la méta-analyse [référence] ^a	Cas/Taille de l'échantillon	Pays	Meta SIR/SMR (IC 95 %)	p value du meta SIR/SMR	p du test Q de Cochran pour hétérogénéité	Valeur de I ² (%) pour hétérogénéité (IC 95 %)
Cancer du rein, de l'uretère et d'autres organes urinaires							
Incidence	3 [53,73,76]	154/48 393	Canada, République tchèque	0,701 (0,606-0,812)	< 0,001	0,036	69,922 (0,000-91,206)
Mortalité	7 [47,88,91,93,96]	436/133 097	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Italie, Suède, USA	0,968 (0,882-1,064)	0,503	0,364	8,404 (0,000-73,262)
Cancer du rein							
Incidence	2 [53,76]	105/31 959	Canada	0,615 (0,512-0,739)	< 0,001	0,256	22,644 (NA-NA)
Mortalité	6 [47,88,91,96]	429/128 357	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Suède, USA	0,964 (0,877-1,059)	0,446	0,309	16,259 (0,000-78,75)
Cancer de la vessie et autres organes urinaires							
Incidence	3 [53,73,76]	280/48 393	République tchèque, Canada	0,779 (0,696-0,873)	< 0,001	0,003	83,309 (49,393-94,495)
Mortalité	7 [47,88,91,93,96]	479/133 097	Italie, USA, USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Suède	0,882 (0,803-0,968)	0,008	0,034	56,098 (0,000-81,124)
Cancer de la vessie							
Incidence	2 [53,73]	80/19 434	République tchèque, Canada	1,014 (0,827-1,244)	0,891	0,506	0,000 (NA-NA)
Mortalité	7 [50,53,73,75,80,81,93]	288/72 797	République tchèque, France, Canada, Italie, Allemagne	1,063 (0,953-1,186)	0,273	0,982	0,000 (0,000-70,809)
Testicule et autres organes génitaux mâles, (prostate exclues)							
Mortalité	5 [73,75,76,80,96]	NA/87 018	République tchèque, Canada, Allemagne, USA	0,831 (0,593-1,164)	0,281	0,848	0,000 (0,000-79,204)
Cancer du testicule							
Incidence	2 [73,76]	28/45 393	République tchèque, Canada	0,655 (0,470-0,913)	0,012	0,148	52,320 (0,000-88,065)
Mortalité	4 [73,75,76,80]	NA/84 504	République tchèque, Canada, Allemagne	0,834 (0,591-1,176)	0,300	0,713	0,000 (0,000-84,688)
Cancer de la prostate							
Incidence	3 [53,73,76]	761/48 393	République tchèque, Canada	0,605 (0,568-0,644)	< 0,001	< 0,001	93,366 (83,984-97,252)
Mortalité	5 [88,90,91,93,96]	952/129 733	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Brésil, Italie, USA, Suède	0,861 (0,807-0,919)	< 0,001	0,103	48,042 (0,000-80,962)
Cancer de l'os							
Mortalité	5 [68,75,76,80,96]	NA/73 839	USA, Canada, Allemagne, République tchèque	0,943 (0,625-1,424)	0,781	0,04	60,216 (0,000-85,107)

Événement de santé	Nombre d'estimations de SIR/SMR incluses dans la méta-analyse [référence] ^a	Cas/Taille de l'échantillon	Pays	Meta SIR/SMR (IC 95 %)	p valeur du meta SIR/SMR	p du test Q de Cochran pour hétérogénéité	Valeur de I ² (%) pour hétérogénéité (IC 95 %)
Cancer des tissus conjonctifs et autres tissus mous							
Incidence	2 [73,76]	22/45 393	République tchèque, Canada	0,626 (0,429-0,915)	0,016	0,593	0,000 (NA-NA)
Mortalité	5 [73,75,76,80,96]	30/87 018	République tchèque, Canada, USA, Allemagne	0,855 (0,616-1,187)	0,350	0,422	0,000 (0,000-79,204)
Cancer du sein							
Mortalité	3 [68,76,89]	NA/34 546	USA, Canada	0,967 (0,434-2,157)	0,935	0,403	0,000 (0,000-89,598)
Bronchopneumopathie Chronique Obstructive & Asthme							
Mortalité	6 [47,67,88,96]	1 912/131 084	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, USA	0,977 (0,940-1,015)	0,230	0,002	74,003 (40,703-88,603)
Bronchopneumopathie Chronique Obstructive							
Mortalité	4 [47,88]	1 844/124 549	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, USA	0,977 (0,939-1,016)	0,237	0,006	76,113 (34,349-91,309)
Bronchite, emphysème, et asthme							
Mortalité	4 [67,69,89,96]	159/12 518	USA	1,578 (1,356-1,836)	< 0,001	< 0,001	91,787 (82,151-96,221)
Maladie du système circulatoire							
Mortalité	6 [88,90,93,96,98,100]	18 643/133 600	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Brésil, Italie, Finlande, USA, Canada	0,879 (0,870-0,889)	< 0,001	< 0,001	90,225 (82,417-94,565)
Cardiopathie ischémique							
Mortalité	5 [88,90,96,98,99]	10 289/127 306	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Brésil, Finlande, UK, USA	0,928 (0,909-0,947)	< 0,001	< 0,001	88,711 (76,322-94,617)
Maladie cérébrovasculaire/ Accident vasculaire cérébral							
Mortalité	11 [50,53,68,73,76,80,81,89,90,96]	2 383/104 420	USA, République tchèque, Canada, France, Brésil, Allemagne	1,03 (0,989-1,073)	0,155	< 0,001	96,657 (95,344-97,6)
Hypertension							
Mortalité	4 [53,68,90]	35/9523	USA, Brésil, Canada	1,146 (0,828-1,586)	0,410	< 0,001	84,346 (60,757-93,755)
Diabète de type 1							
Mortalité	8 [53,68,73,89,90,93,96]	175/35 956	USA, République tchèque, Canada, Brésil, Italie	0,867 (0,752-1,000)	0,050	0,015	59,571 (11,908-81,445)

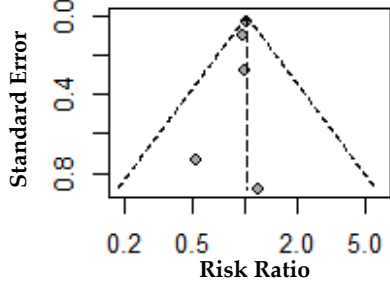
Événement de santé	Nombre d'estimations de SIR/SMR incluses dans la méta-analyse [référence] ^α	Cas/Taille de l'échantillon	Pays	Meta SIR/SMR (IC 95 %)	p value du meta SIR/SMR	p du test Q de Cochran pour hétérogénéité	Valeur de I ² (%) pour hétérogénéité (IC 95 %)
Troubles digestifs							
Mortalité	4 [88,90,93,96]	2 613/128 439	USA, USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Brésil, Italie	0,923 (0,894-0,952)	< 0,001	0,016	70,904 (16,875-89,816)
Cirrhose et autre maladie hépatique							
Mortalité	4 [88,90,93,96]	1 502/128 439	USA & Canada & France & Allemagne & République tchèque, Brésil, USA, Italie	0,963 (0,910-1,019)	0,187	0,001	81,839 (52,943-92,991)
Troubles mentaux et comportementaux							
Mortalité	6 [68,73,80,89,96,97]	284/64 472	République tchèque, USA, Allemagne	1,075 (0,956-1,209)	0,225	< 0,001	92,735 (86,913-95,967)
Troubles du système nerveux et des organes des sens							
Mortalité	7 [53,68,73,80,89,96]	330/63 564	République tchèque, Canada, USA, Allemagne	0,885 (0,797-0,983)	0,023	< 0,001	75,163 (47,359-88,281)

^α Une référence peut contribuer à la méta-analyse avec plus d'une estimation, selon que des estimations étaient disponibles pour différents sous-types de l'événement de santé d'intérêt, ou pour des sous-groupes de la population étudiée selon le sexe, l'origine ethnique, le statut professionnel etc *NA a été indiqué lorsque le nombre d'études incluses dans la méta-analyse est de 2; NA : Non applicable/Non disponible. SIR : Standardize incidence ratio (Rapport d'incidence standardisé); SMR : Standardize mortality ratio (Rapport de mortalité standardisé); IC : Intervalle de confiance.

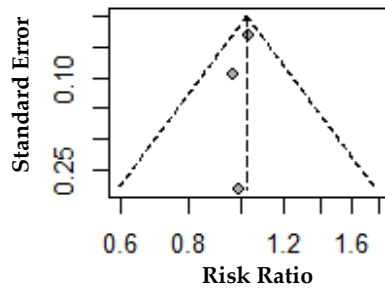
Figure 7-2 Funnel plots pour les estimations de Risk Ratio par événement de santé étudié



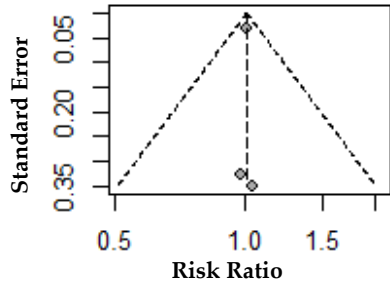
(I): Lymphoma mortality among mine workers



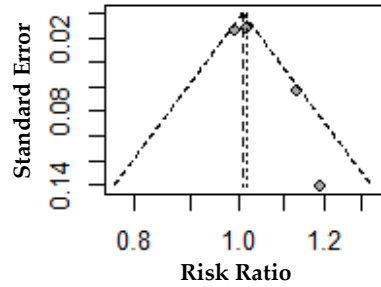
(J): NHL mortality among mine workers



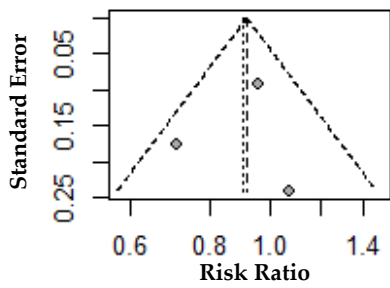
(K): multiple myeloma mortality among mine workers



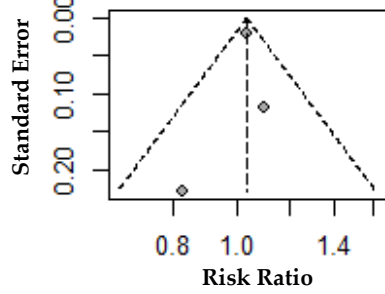
(L): CNS tumours incidence among children



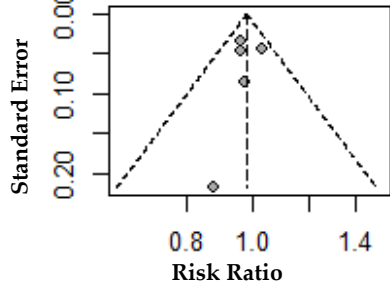
(M): Extra-thoracic cancer incidence among mine workers



(N): Extra-thoracic cancer mortality among mine workers



(O): Digestive cancer incidence among mine workers



(P): Digestive cancer mortality among mine workers

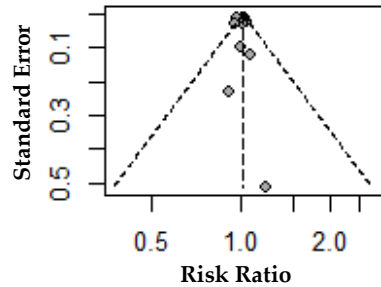


Tableau 7-9 Résultats de méta-analyses sur les associations entre exposition au radon et risques d'événements de santé autres que le cancer du poumon parmi les enfants et adultes en population générale, et parmi les travailleurs de mines, en utilisant un modèle à effets fixes

Événement de santé	Nombre d'estimations de RR incluses dans la méta-analyse [référence] ^c	Cas/Taille de l'échantillon	Pays	MetaRR pour 100 Bq/m ³ B or 100 WLM ^a (IC 95 %)	p value du metaRR	p du test Q de Cochran pour hétérogénéité	Valeur du I ² (%) pour hétérogénéité (IC 95 %)
Cancer lymphohématopoïétique							
Incidence parmi les enfants	7 [44–46,105,111,114]	17 106/2 069 256	Suisse, Finlande, Norvège, France, Danemark, UK	1,014 (0,998-1,031)	0,083	0,890	0,000 (0,000-70,809)
Incidence parmi les travailleurs de mines	3 [51,76,82]	653/45 469	Canada, Allemagne	0,995 (0,973-1,017)	0,634	0,339	7,616 (0,000-90,390)
Mortalité parmi les travailleurs de mines	6 [51,74,76,79]	545/23 8177	République tchèque, Allemagne, Canada	1,011 (0,982-1,040)	0,473	0,944	0,000 (0,000-74,625)
Leucémie							
Incidence parmi les enfants	6 [44–46,105,111,114]	14 787/2 063 663	Suisse, Finlande, Norvège, France, Danemark, UK	1,014 (0,996-1,033)	0,116	0,806	0,000 (0,000-74,625)
Incidence parmi les travailleurs de mines	4 [51,76,82]	545/60 835	Canada, Allemagne	0,993 (0,972-1,014)	0,502	0,430	0,000 (0,000-84,688)
Mortalité parmi les travailleurs de mines	5 [51,74,76,79]	301/136 637	Allemagne, Canada, République tchèque	1,006 (0,968-1,046)	0,753	0,892	0,000 (0,000-79,204)
Leucémie lymphoïde chronique							
Incidence parmi les travailleurs de mines	3 [51,76,82]	227/44 477	Canada, Allemagne	0,991 (0,96-1,022)	0,563	0,731	0,000 (0,000-89,598)
Mortalité parmi les travailleurs de mines	2 [74,76]	29/44 980	République tchèque, Canada	0,989 (0,633-1,543)	0,960	0,008	85,751 (42,766-96,453)
Leucémie, formes lymphoïde exclues							
Incidence parmi les travailleurs de mines	3 [51,76,82]	245/44 477	Canada, Allemagne	0,994 (0,953-1,038)	0,801	0,140	49,057 (0,000-85,189)
Mortalité parmi les travailleurs de mines	2 [74,76]	59/44 980	République tchèque, Canada	1,365 (0,871-2,141)	0,175	0,076	68,198 (0,000-92,827)
Lymphome							
Mortalité parmi les travailleurs de mines	5 [51,74,79]	161/124 327	République tchèque, Allemagne, Canada	1,024 (0,963-1,088)	0,449	0,867	0,000 (0,000-79,204)
Lymphome hodgkinien							
Mortalité parmi les travailleurs de mines	2 [51,74]	15/32 670	Canada, République tchèque	0,733 (0,241-2,226)	0,584	0,468	0,000 (NA-NA)

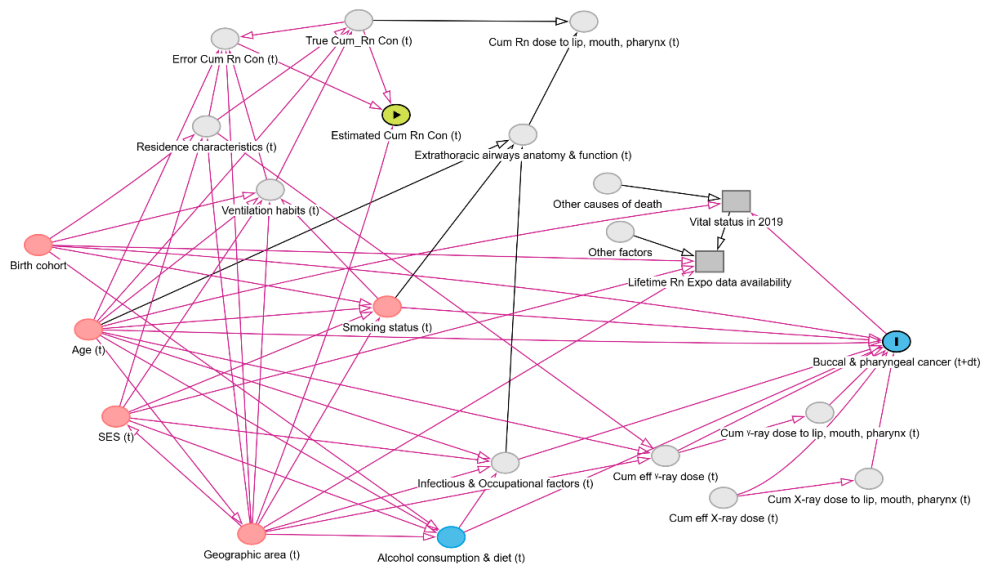
Événement de santé	Nombre d'estimations de RR incluses dans la méta-analyse [référence] ^a	Cas/Taille de l'échantillon	Pays	MetaRR pour 100 Bq/m ³ or 100 WLM ^a (IC 95 %)	p valeur du metaRR	p du test Q de Cochran pour hétérogénéité	Valeur du I ² (%) pour hétérogénéité (IC 95 %)
Lymphome non-hodgkinien							
Mortalité parmi les travailleurs de mines	3 [51,74,79]	146/91 657	République tchèque, Allemagne, Canada	1,025 (0,964-1,089)	0,431	0,822	0,000 (0,000-89,598)
Myélome multiple							
Mortalité parmi les travailleurs de mines	3 [51,74,79]	81/91 657	Allemagne, Canada, République tchèque	1,007 (0,947-1,070)	0,823	0,992	0,000 (0,000-89,598)
Tumeur du cerveau et du système nerveux central							
Incidence parmi les enfants	4 [44,46,105,111]	8 262/2 024 707	Suisse, Norvège, Danemark, UK	1,007 (0,988-1,026)	0,467	0,108	50,626 (0,000-83,674)
Cancer du cerveau et du système nerveux central							
Mortalité parmi les travailleurs de mines	2 [53,79]	120/61 632	Allemagne, Canada	0,982 (0,947-1,018)	0,319	0,809	0,000 (NA-NA)
Mélanome malin de la peau							
Mortalité parmi les adultes en population générale	2 [36,136]	5 226/5 716 404	Suisse, USA	1,095 (0,993-1,209)	0,069	0,879	0,000 (NA-NA)
Cancer de la peau non-mélanome							
Mortalité parmi les adultes en population générale	2 [36,136]	1 431/5 716 404	Suisse, USA	0,939 (0,705-1,251)	0,668	0,197	39,900 (NA-NA)
Cancer des voies aériennes extra-thoracique							
Incidence parmi les travailleurs de mines	3 [56,71,76]	401/45 738	République tchèque, Canada	0,916 (0,787-1,066)	0,257	0,252	27,397 (0,000-92,448)
Mortalité parmi les travailleurs de mines	3 [37,74,76]	1 747/103 670	Canada, Allemagne, République tchèque	1,035 (0,993-1,079)	0,106	0,552	0,000 (0,000-89,598)
Cancer digestive							
Incidence parmi les travailleurs de mines	5 [56,76]	468/90 010	Canada	0,977 (0,934-1,022)	0,312	0,74	0,000 (0,000-79,204)
Mortalité parmi les travailleurs de mines	11 [53,56,74,76,79]	1 933/450 453	République tchèque, Allemagne, Canada	1,011 (1,000-1,023)	0,060	0,144	31,889 (0,000-66,518)
Cancer de l'estomac							
Incidence parmi les travailleurs de mines	2 [56,76]	196/43 912	Canada	0,958 (0,895-1,025)	0,213	0,694	0,000 (NA-NA)
Mortalité parmi les travailleurs de mines	4 [56,74,76,79]	880/120 203	République tchèque, Allemagne, Canada	1,015 (0,997-1,034)	0,110	0,219	32,242 (0,000-75,843)

Événement de santé	Nombre d'estimations de RR incluses dans la méta-analyse [référence] ^a	Cas/Taille de l'échantillon	Pays	MetaRR pour 100 Bq/m ³ or 100 WLM ^a (IC 95 %)	p value du metaRR	p du test Q de Cochran pour hétérogénéité	Valeur du I ² (%) pour hétérogénéité (IC 95 %)
Cancer du foie							
Mortalité parmi les travailleurs de mines	2 [74,79]	207/75 421	Allemagne, République tchèque	1,045 (0,998-1,095)	0,063	0,784	0,000 (NA-NA)
Cancer du pancréas							
Mortalité parmi les travailleurs de mines	2 [56,79]	296/75 223	Allemagne, Canada	1 (0,977-1,024)	0,982	0,823	0,000 (NA-NA)
Cancer de l'intestin et du rectum							
Mortalité parmi les travailleurs de mines	3 [53,56,79]	639/136 855	Allemagne, Canada	1,021 (0,999-1,043)	0,063	0,828	0,000 (0,000-89,598)
Cancer du rectum							
Mortalité parmi les travailleurs de mines	2 [53,79]	256/61 632	Allemagne, Canada	1,028 (0,993-1,064)	0,113	0,751	0,000 (NA-NA)
Cancer du rein, de l'uretère et d'autres organes urinaires							
Mortalité parmi les travailleurs de mines	5 [53,74,76,86]	285/109 988	Canada, France, Allemagne, République tchèque	1,022 (0,993-1,052)	0,137	0,509	0,000 (0,000-79,204)
Cancer du rein							
Mortalité parmi les travailleurs de mines	3 [53,76,79]	230/90 178	Canada, Allemagne	1,016 (0,976-1,056)	0,443	0,200	37,781 (0,000-80,446)
Cancer de la vessie et autres organes urinaires							
Mortalité parmi les travailleurs de mines	2 [53,79]	187/61 632	Allemagne, Canada	1,020 (0,985-1,056)	0,264	0,923	0,000 (NA-NA)
Cancer de la prostate							
Mortalité parmi les travailleurs de mines	2 [56,79]	362/75 223	Allemagne, Canada	0,998 (0,975-1,021)	0,866	0,521	0,000 (NA-NA)
Bronchopneumopathie Chronique Obstructive							
Mortalité parmi les travailleurs de mines	3 [47,55,67]	1 073/69 120	USA, Allemagne	1,004 (0,991-1,016)	0,563	0,514	0,000 (0,000-89,598)
Maladie du système circulatoire							
Mortalité parmi les travailleurs de mines	6 [50,54,56,100]	10 117/115 145	Allemagne, France, Canada	1,000 (0,997-1,003)	0,850	0,065	51,861 (0,000-80,813)
Cardiopathie ischémique							
Mortalité parmi les travailleurs de mines	3 [50,54,56,100]	6 830/82 673	Allemagne, France, Canada	0,997 (0,986-1,008)	0,551	0,321	11,997 (0,000-90,846)
Maladie cérébrovasculaire / Accident vasculaire cérébral							

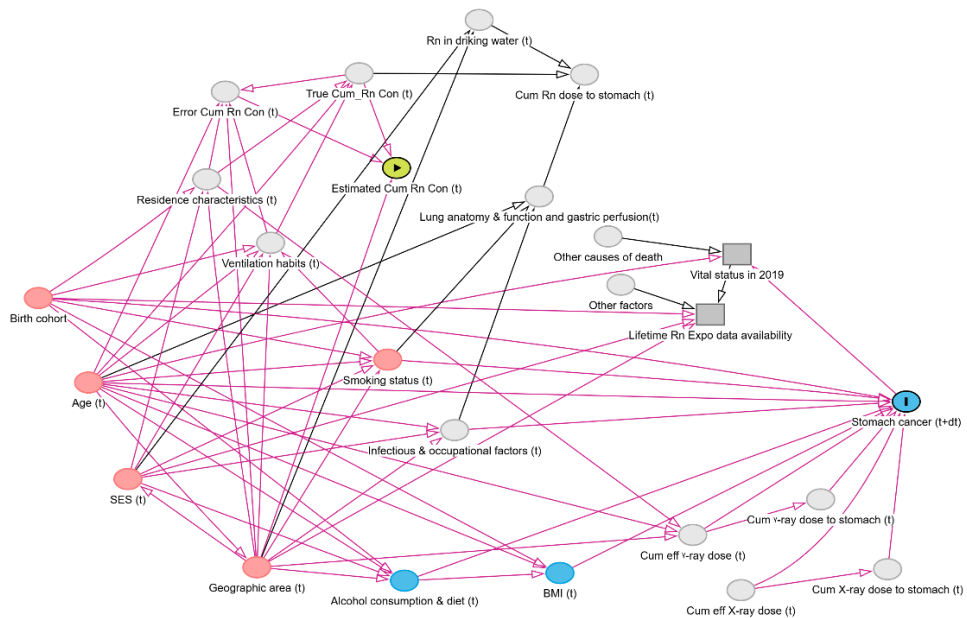
Événement de santé	Nombre d'estimations de RR incluses dans la méta-analyse [référence]^a	Cas/Taille de l'échantillon	Pays	MetaRR pour 100 Bq/m³β or 100 WLM^λ (IC 95 %)	p value du metaRR	p du test Q de Cochran pour hétérogénéité	Valeur du I² (%) pour hétérogénéité (IC 95 %)
Mortalité parmi les travailleurs de mines	4 [50,54,56,100]	2 151/82 673	Allemagne, France, Canada	1,001 (0,998-1,004)	0,653	0,003	78,495 (42,187-92,000)

^a Une référence peut contribuer à la méta-analyse avec plus d'une estimation, selon que des estimations étaient disponibles pour différents sous-types de l'événement de santé d'intérêt, ou pour des sous-groupes de la population étudiée selon le sexe, l'origine ethnique, le statut professionnel etc; RR : risk ratio (Risque relatif); β 100 Bq/m³ représente l'unité d'augmentation de l'exposition dans le cas d'une exposition résidentielle (chez les enfants et les adultes de la population générale); λ 100 WLM représente l'unité d'augmentation de l'exposition dans le cas d'une exposition professionnelle (chez les travailleurs de mines; IC : Intervalle de confiance; *NA a été indiqué lorsque le nombre d'études incluses dans la méta-analyse est de 2; NA : Non applicable/Non disponible.

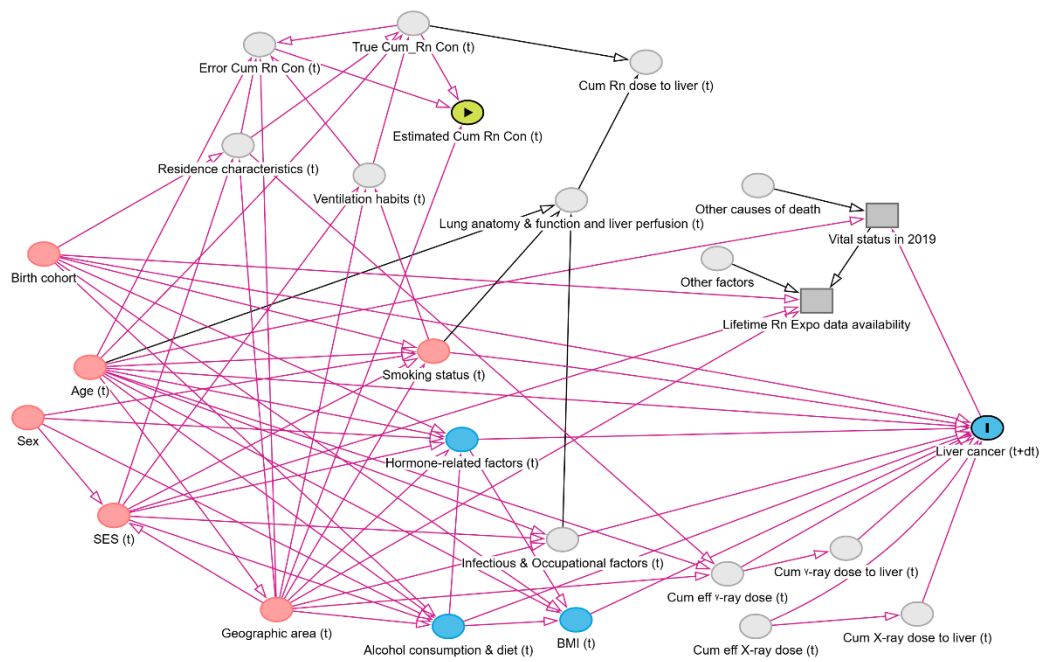
Figure 7-3 Diagramme causal spécifique à chaque localisation ou groupe de localisation de cancer



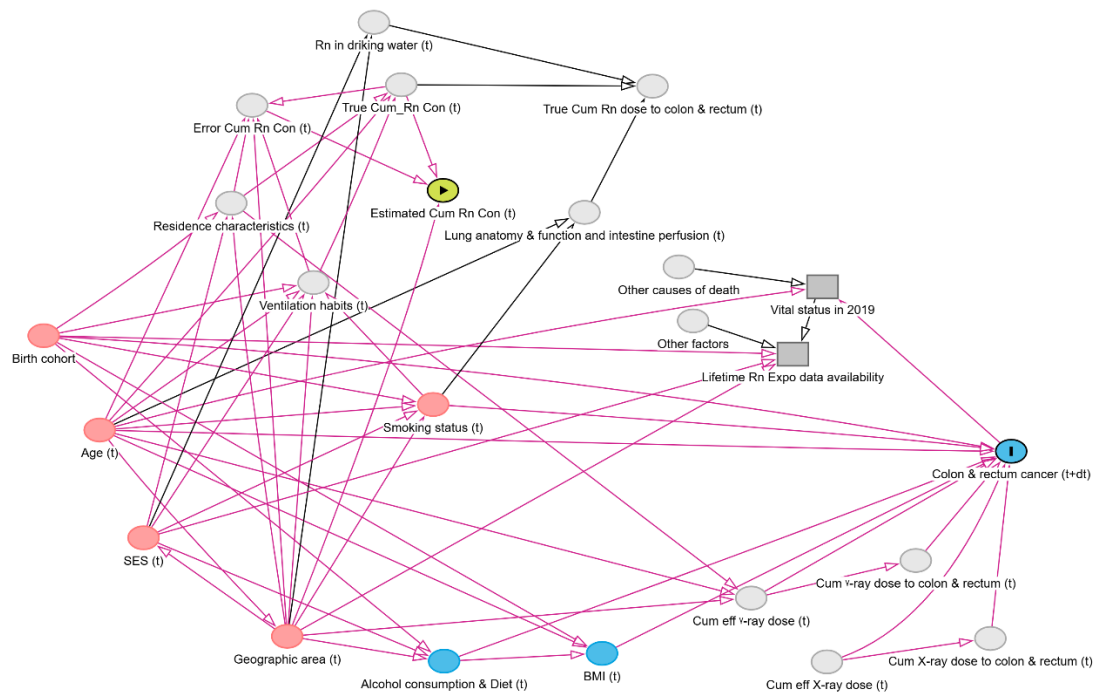
DAG cancer bucco-pharyngal



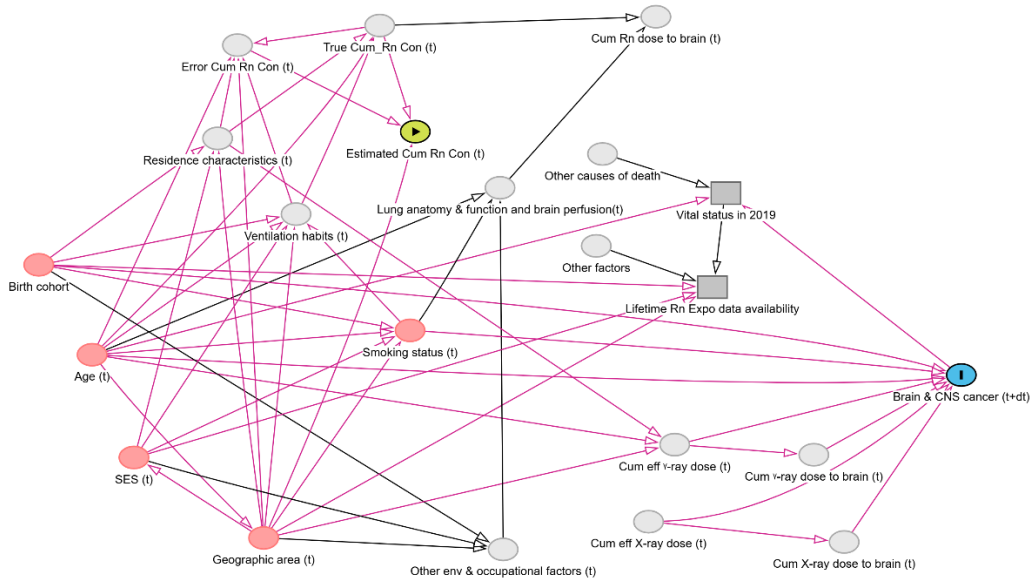
DAG cancer de l'estomac



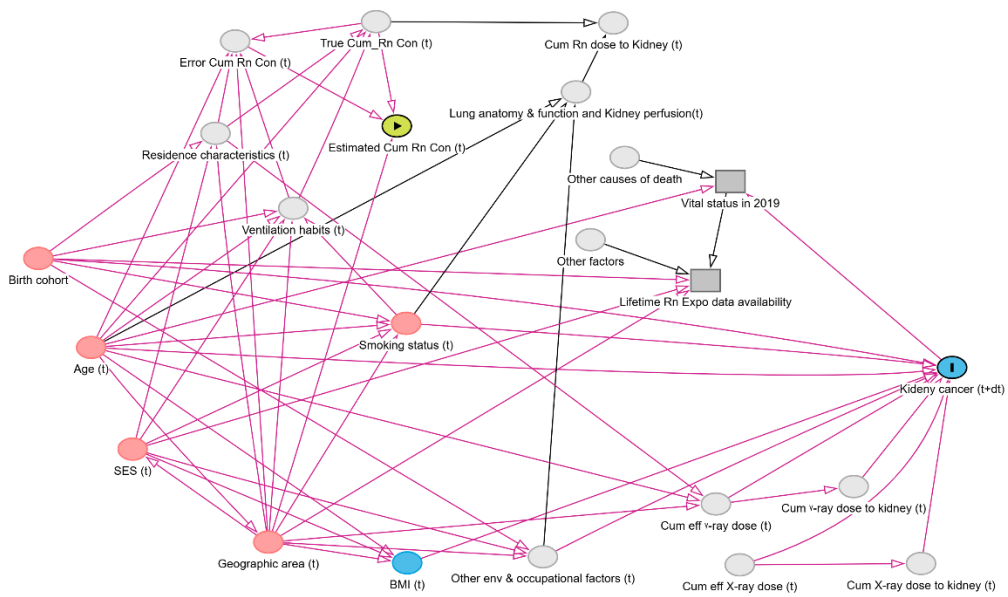
DAG cancer du foie



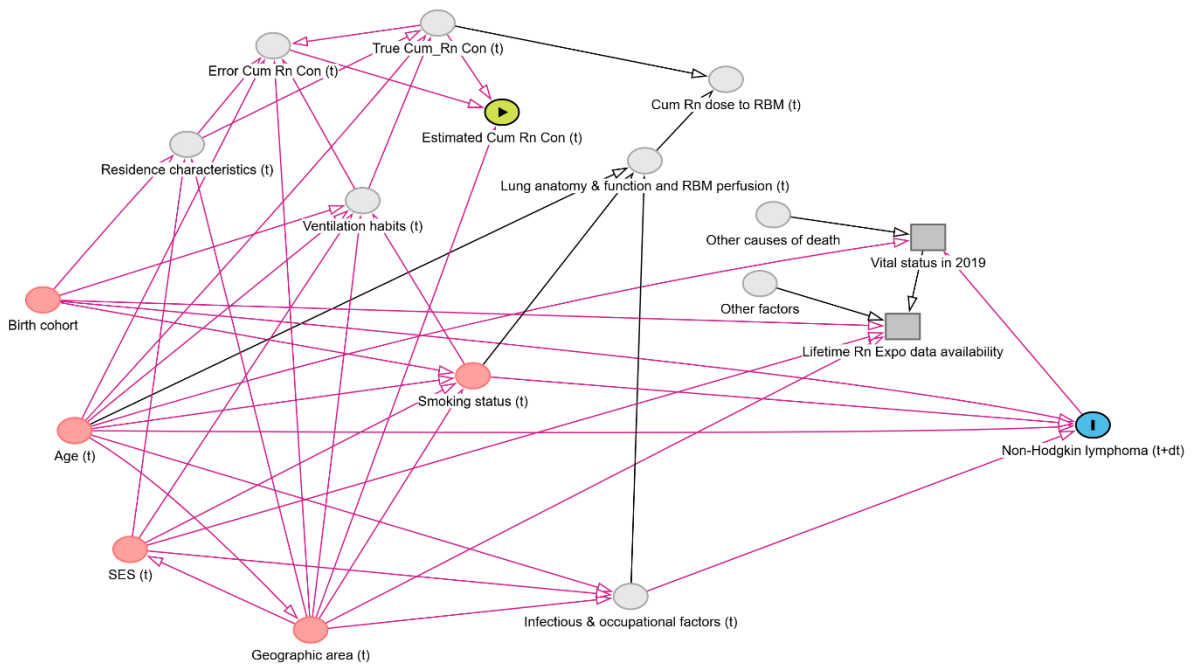
DAG cancer colorectal



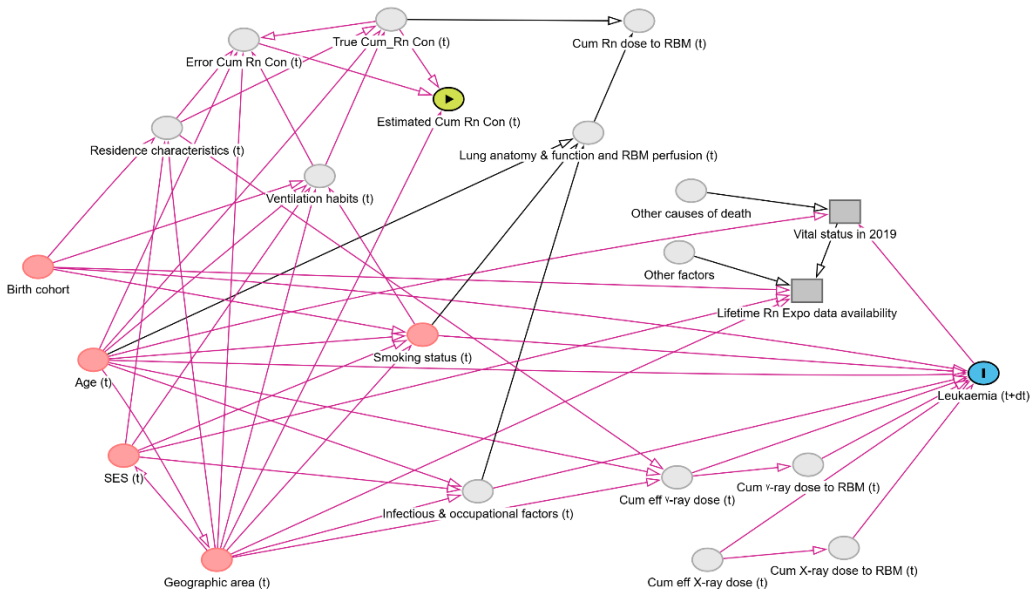
DAG cancer du cerveau et système nerveux central



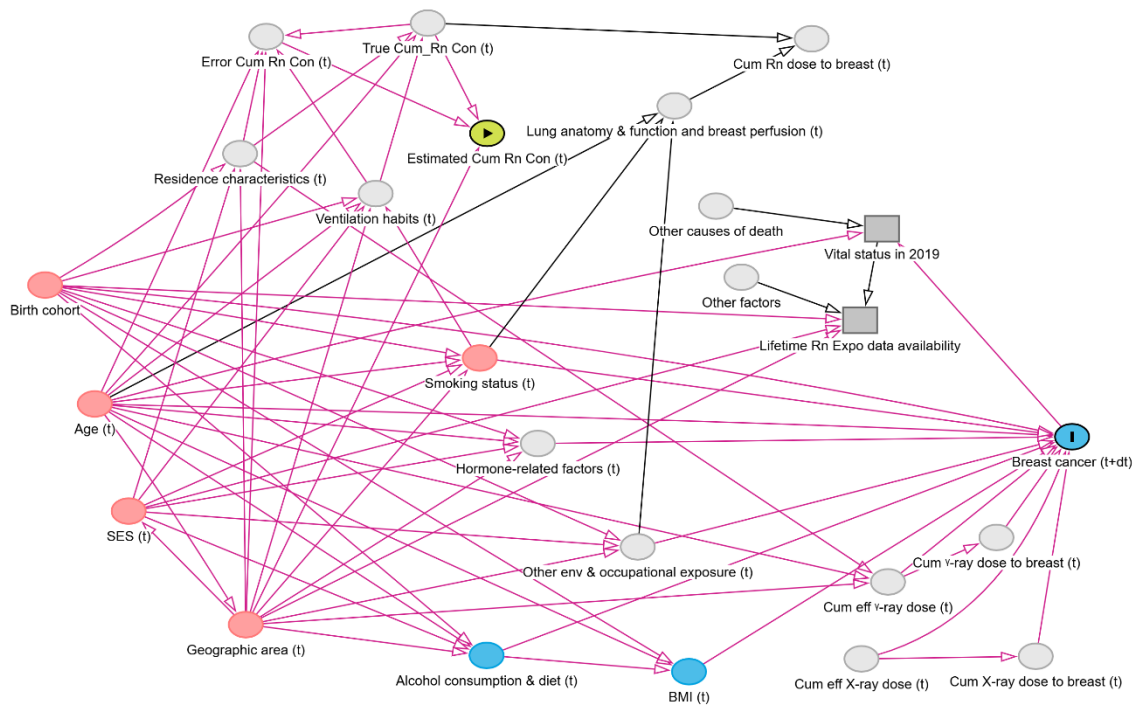
DAG cancer du rein



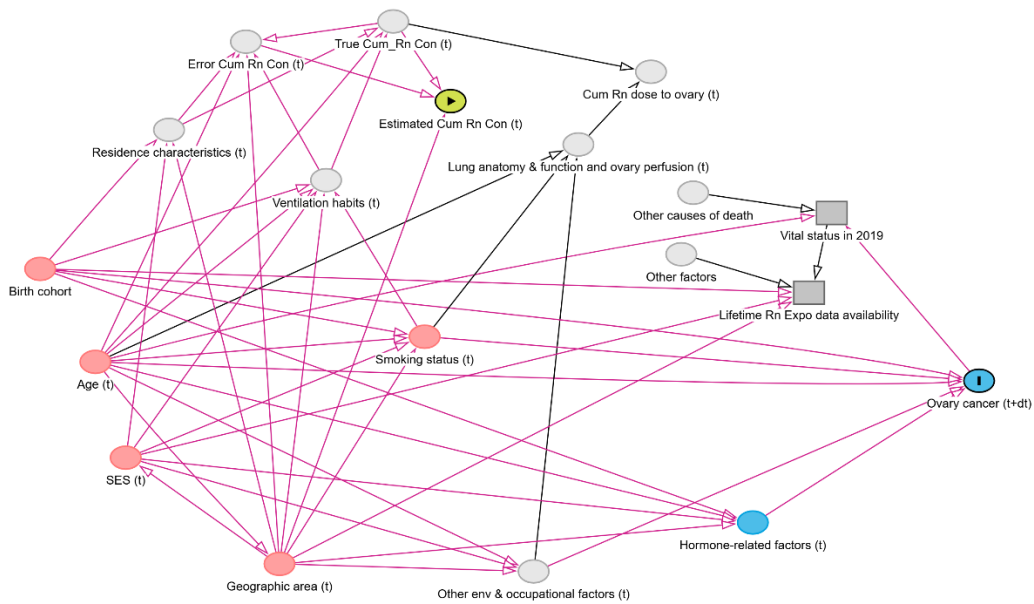
DAG lymphome non hodgkinien



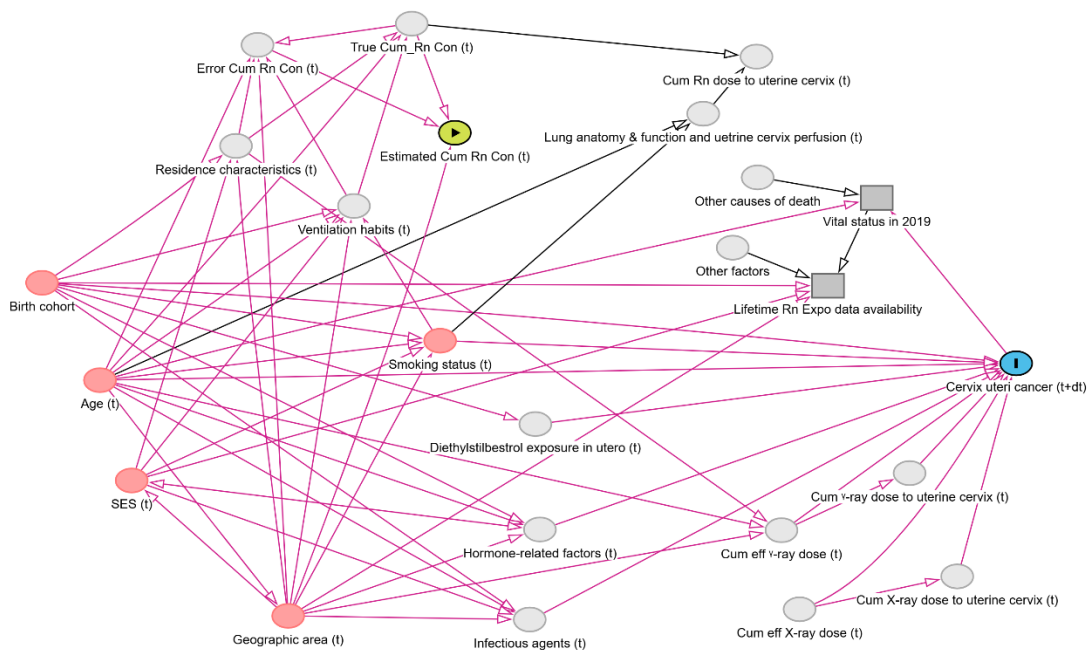
DAG leucémie



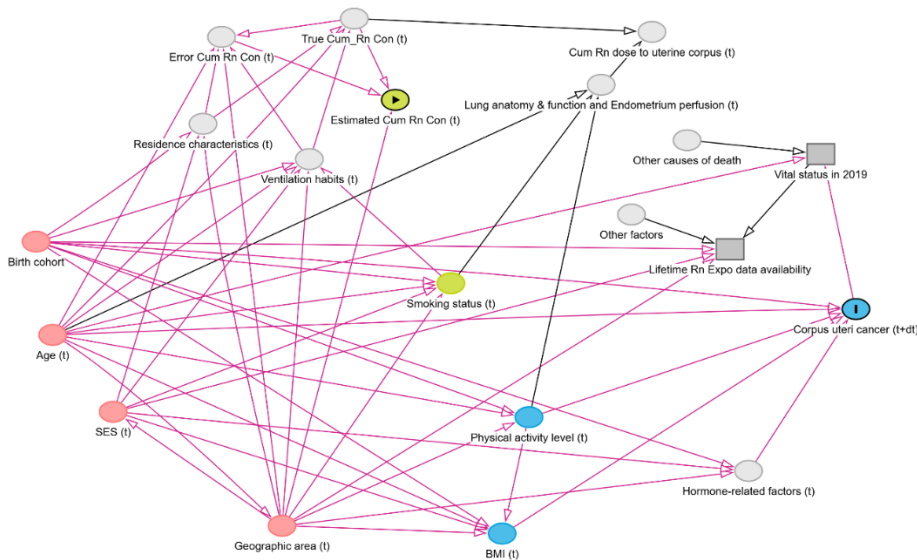
DAG cancer du sein de la femme



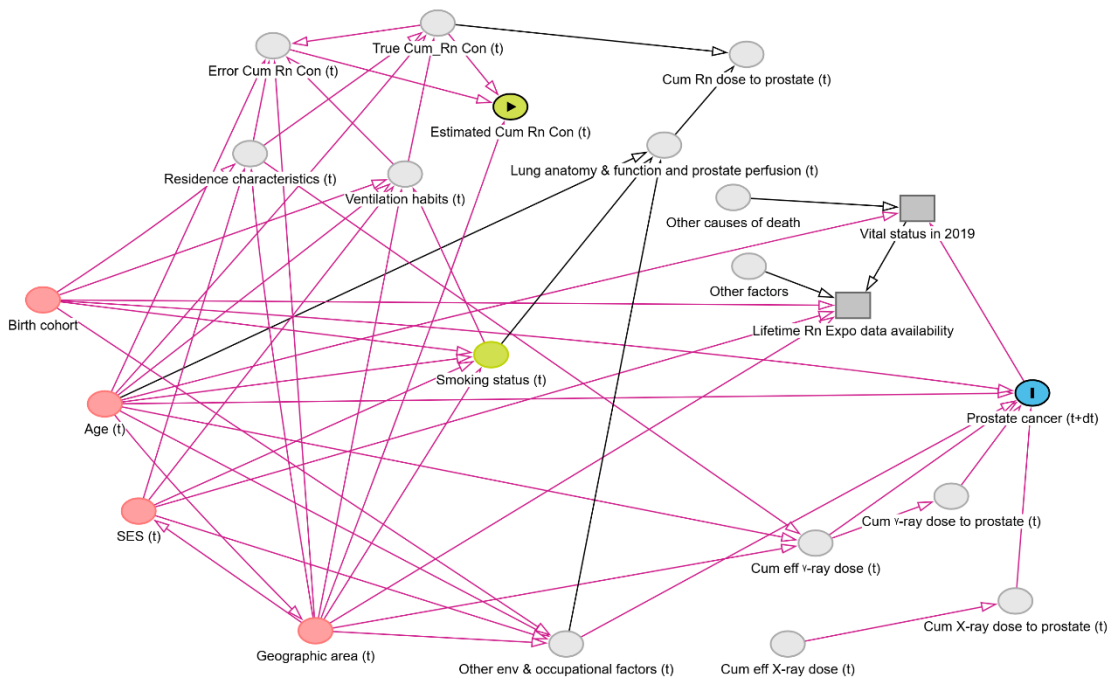
DAG cancer de l'ovaire



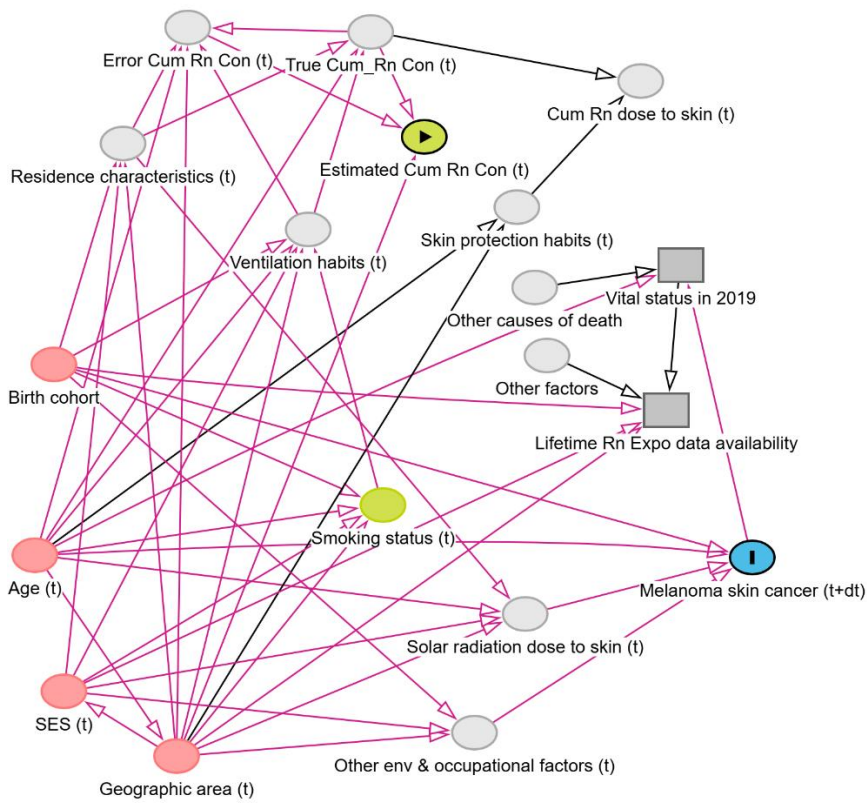
DAG cancer du col de l'utérus



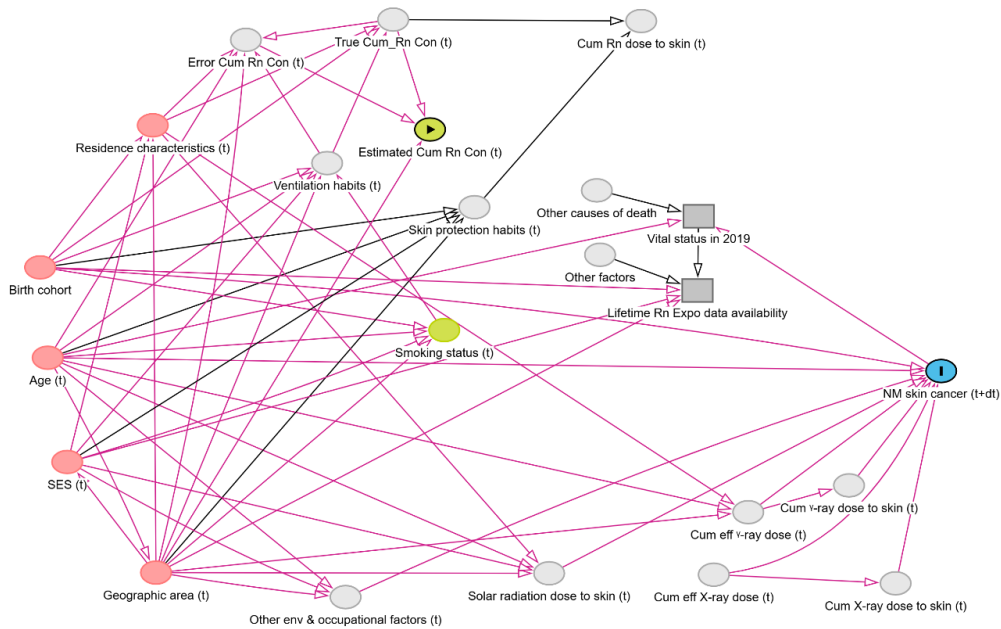
DAG cancer du corps de l'utérus



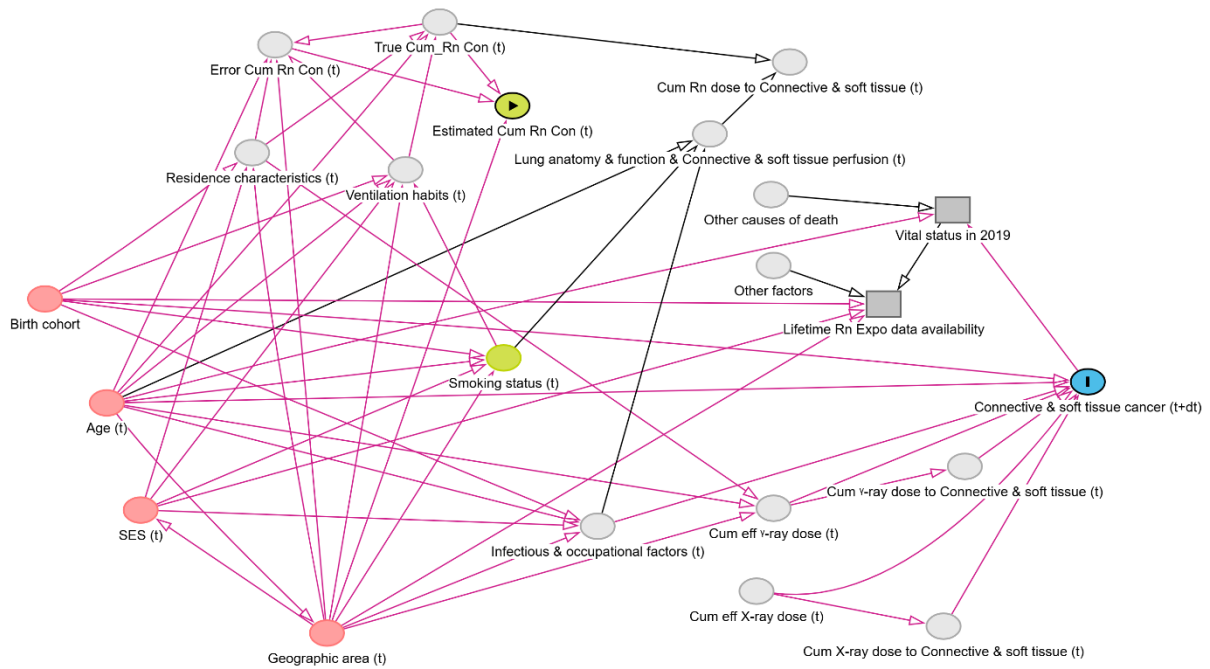
DAG cancer de la prostate



DAG mélanome malin de la peau



DAG cancer de la peau non-mélanome

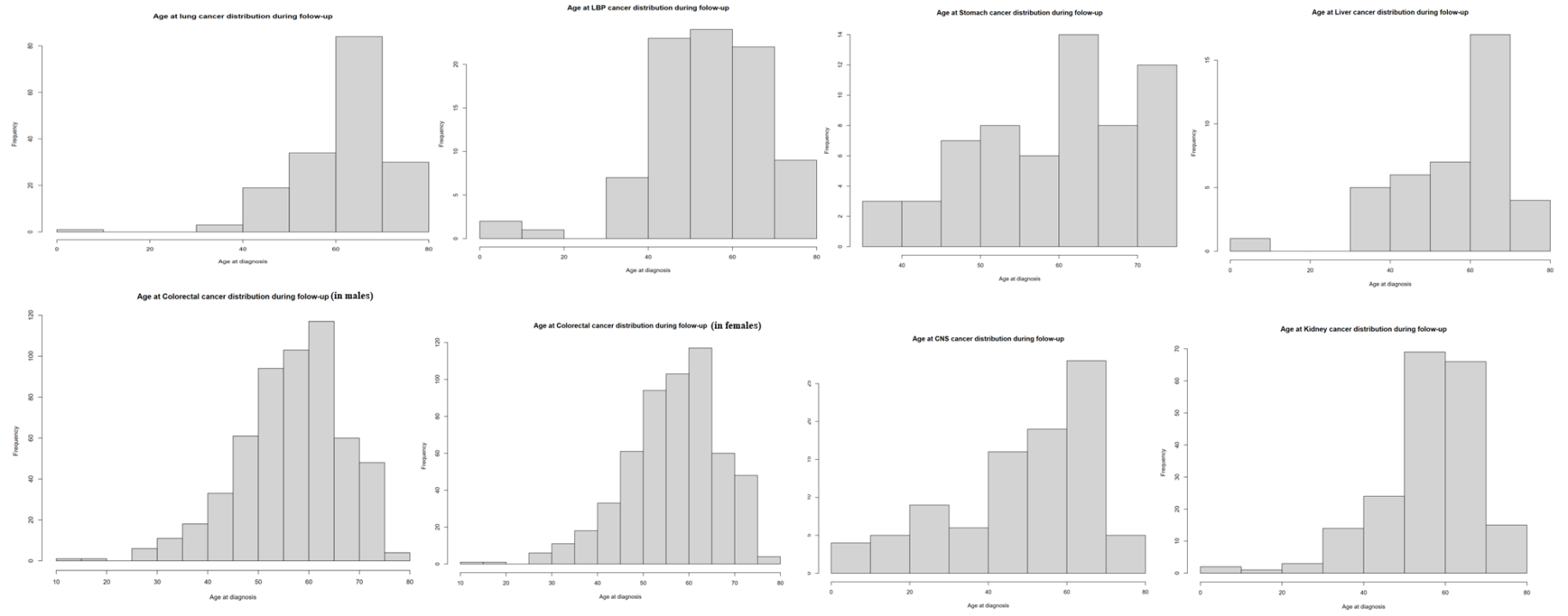


DAG cancer du tissu conjonctif & du tissu mou

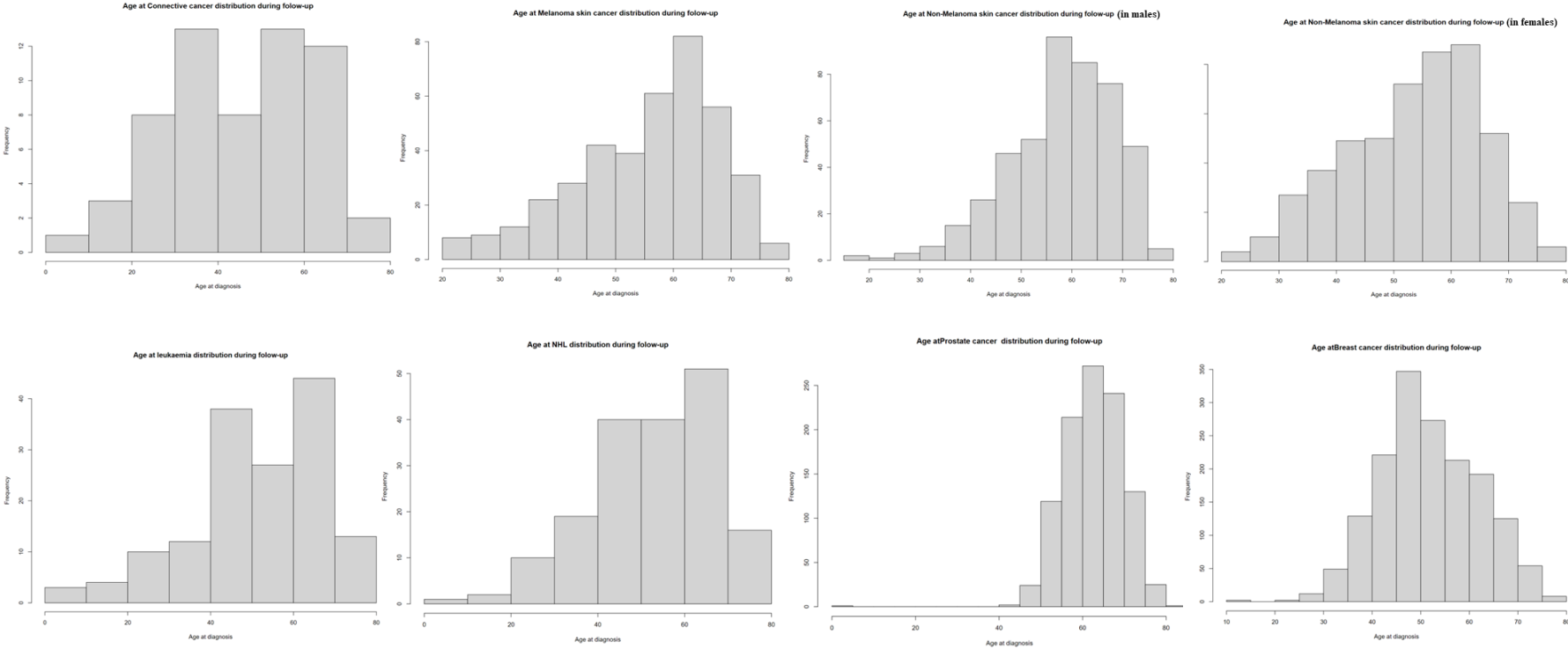
Tableau 7-10 Liste de covariables par modèle de risque spécifique à chaque cancer

Localisation de cancer	Covariable
Tout cancer (cancer de la peau non-mélanome exclus)	NA
Tout cancer	Age, Cohorte de naissance, Région de résidence, Diplôme, statut tabagique
Tout cancer, hors poumon	
Bouche & pharynx	
Estomac	
Foie	
Côlon & rectum	
Poumon	
Système nerveux central	
Rein	
Lymphome non-hodgkinien	
Leucémie	
Sein de la femme	
Ovaire	
Col de l'utérus	
Corps de l'utérus	
Prostate	
Peau (mélanome malin)	
Peau (non-mélanome)	
Tissu conjonctif & tissu mou	

Figure 7-4 Distribution de l'âge au diagnostic par localisation de cancer



bnn



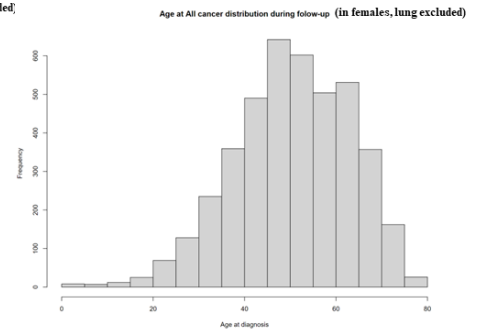
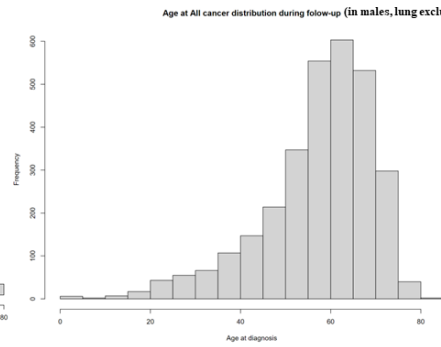
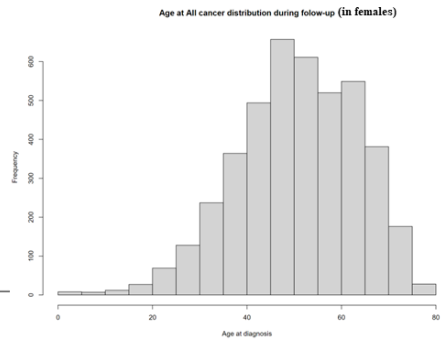
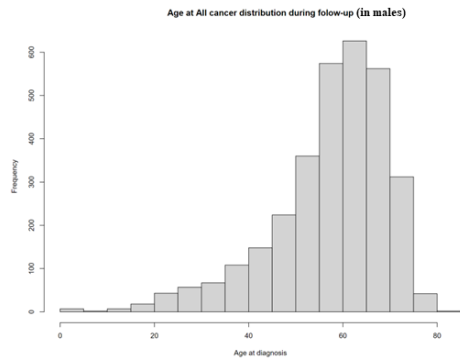
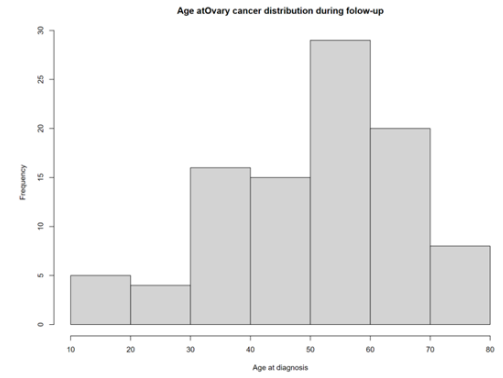
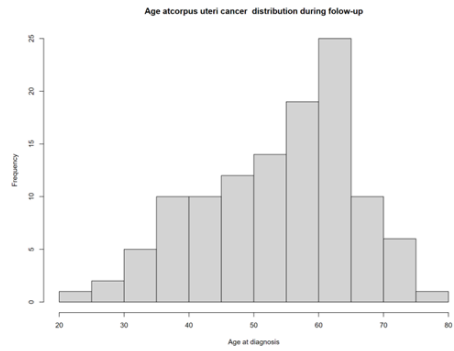
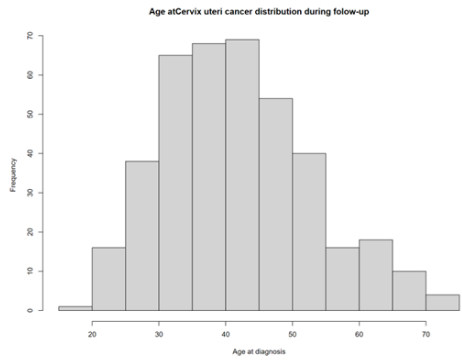
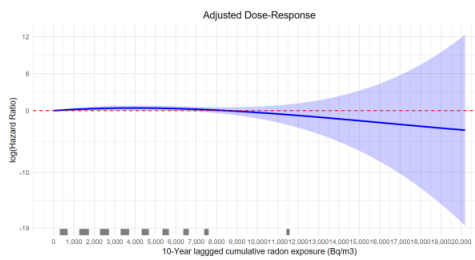


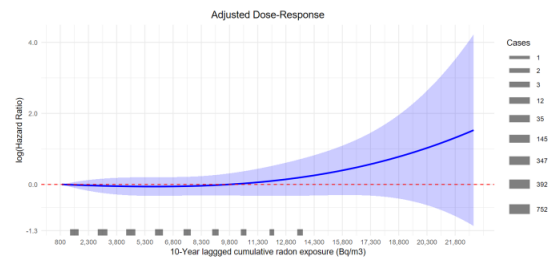
Figure 7-5 Evaluation de la déviation de la fonction de risque par rapport à la log linéarité en utilisant le B-Spline avec trois nœuds automatiques

Radon and “All cancer” risk in males

Age less than 60 years old

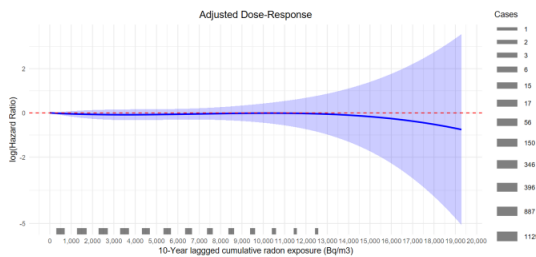


Age 60 and above

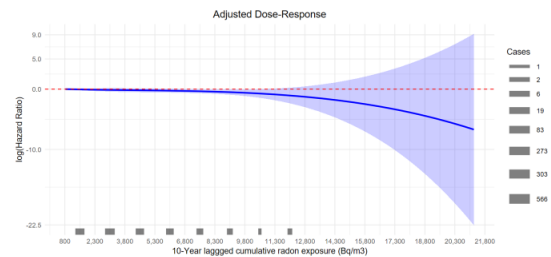


Radon and “All cancer” risk in females

Age less than 60 years old

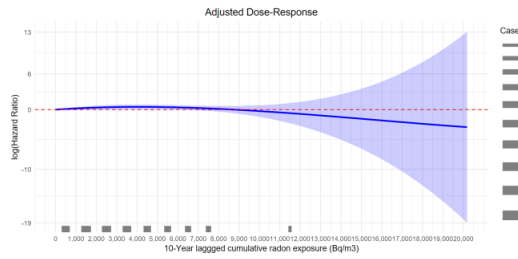


Age 60 and above

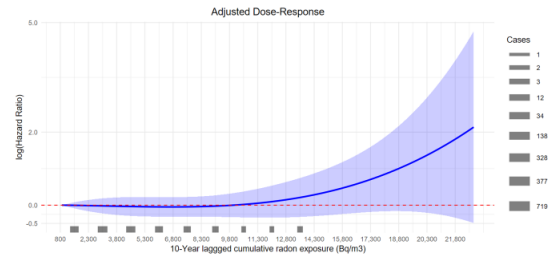


Radon and “All cancer, lung excluded” risk in males

Age less than 60 years old

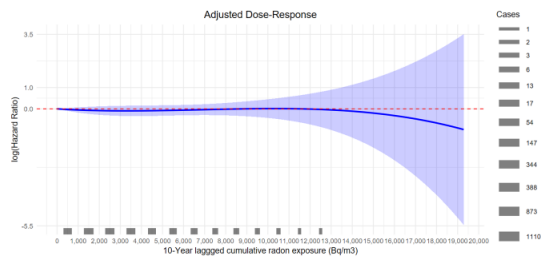


Age 60 and above

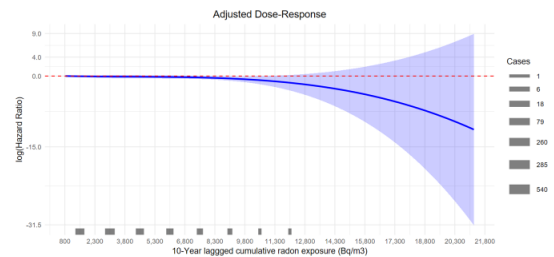


Radon and “All cancer, lung excluded” risk in females

Age less than 60 years old

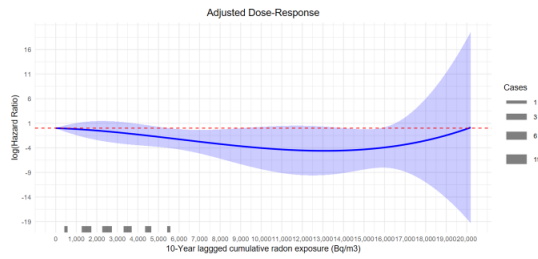


Age 60 and above

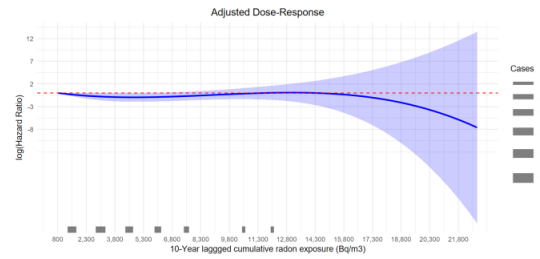


Radon and Lung cancer risk

Age less than 60 years old

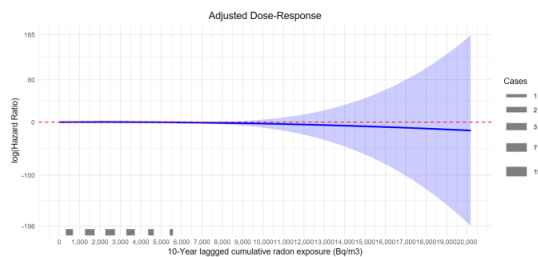


Age 60 and above

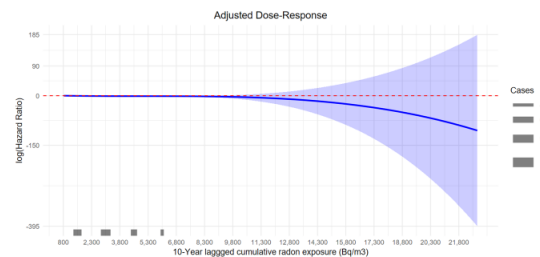


Radon and Buccal & Pharyngeal cancer risk

Age less than 60 years old

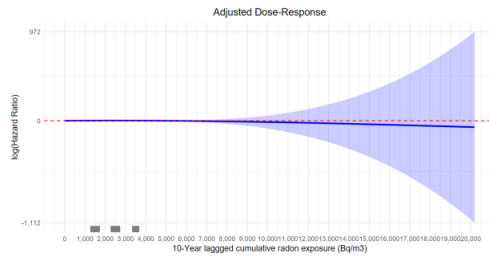


Age 60 and above

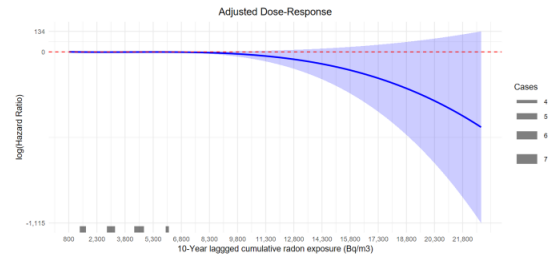


Radon and Liver cancer risk

Age less than 60 years old

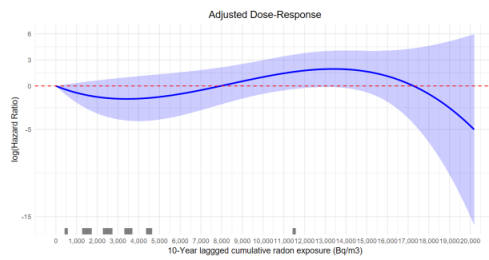


Age 60 and above

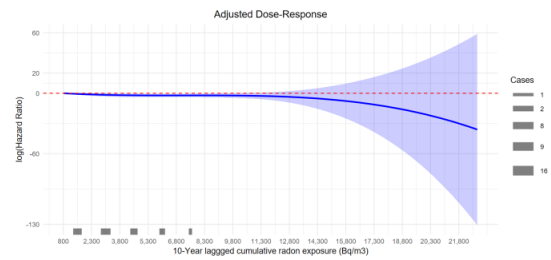


Radon and Stomach cancer risk

Age less than 60 years old

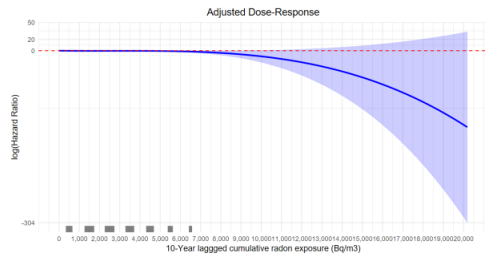


Age 60 and above

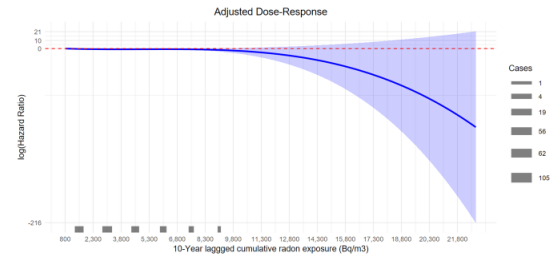


Radon and Colorectal cancer risk in females

Age less than 60 years old

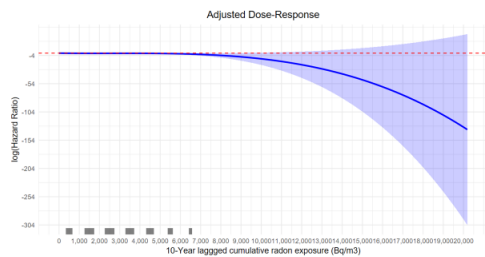


Age 60 and above

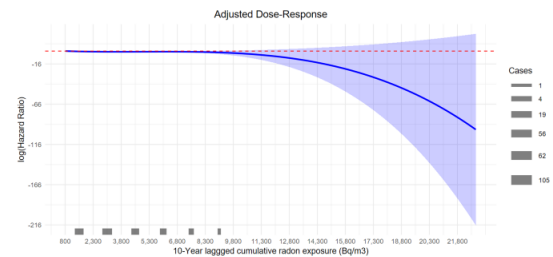


Radon and Colorectal cancer risk in males

Age less than 60 years old

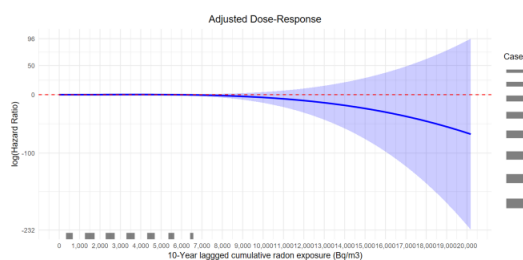


Age 60 and above

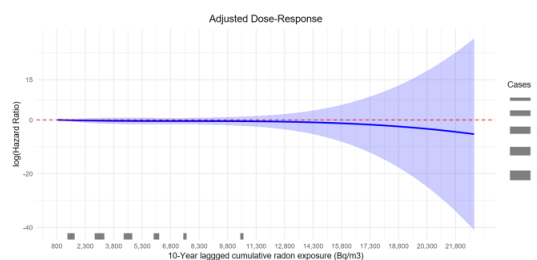


Radon and Kidney cancer risk

Age less than 60 years old

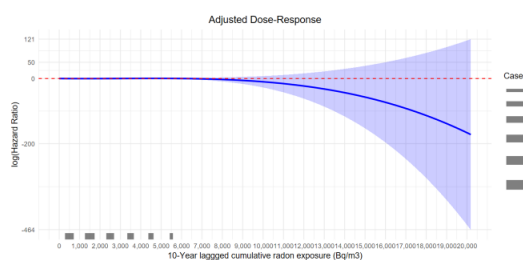


Age 60 and above

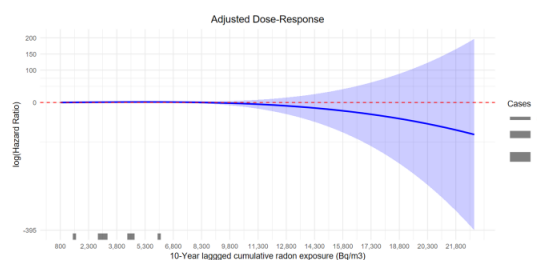


Radon and CNS cancer risk

Age less than 60 years old

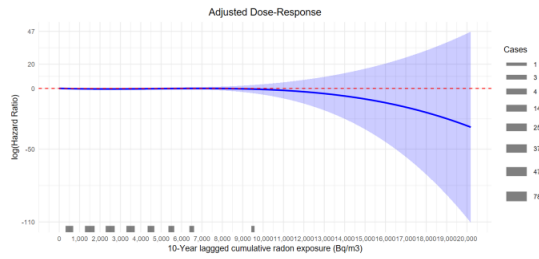


Age 60 and above

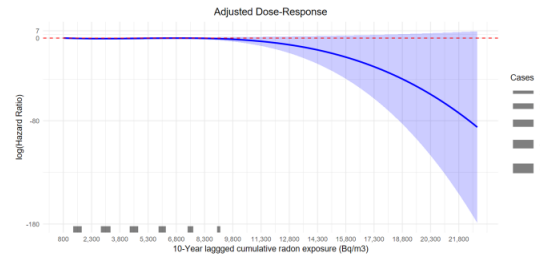


Radon and Melanoma skin cancer risk

Age less than 60 years old

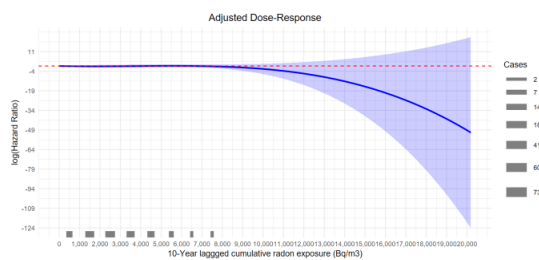


Age 60 and above

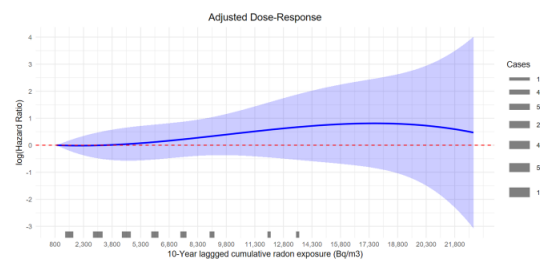


Radon and Non-melanoma skin cancer risk in males

Age less than 60 years old

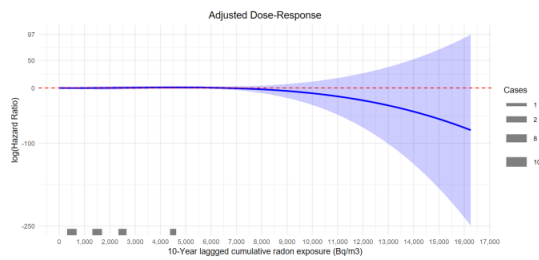


Age 60 and above

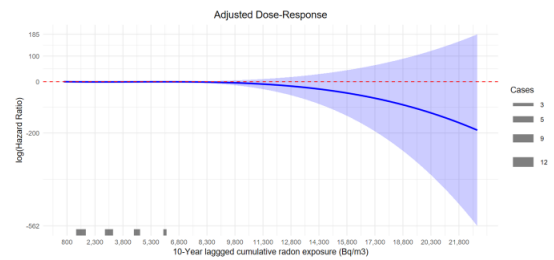


Radon and Connective & Soft tissue cancer risk

Age less than 60 years old

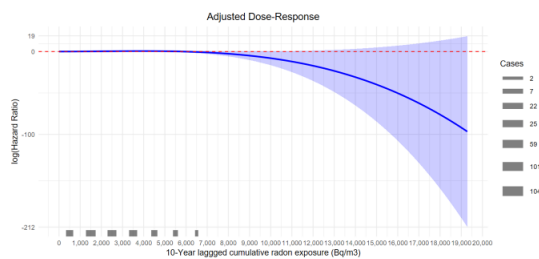


Age 60 and above

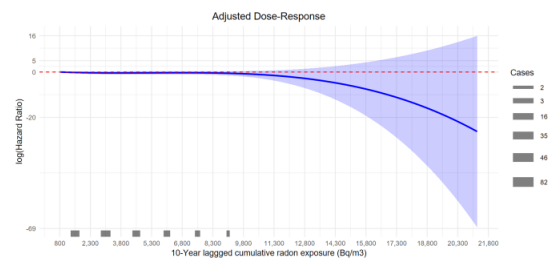


Radon and Non-melanoma skin cancer risk in females

Age less than 60 years old

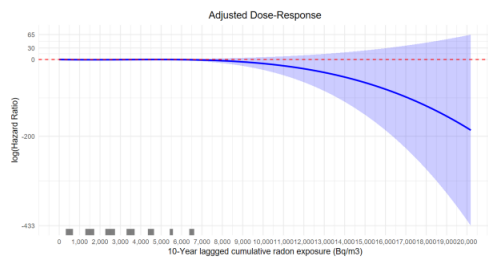


Age 60 and above

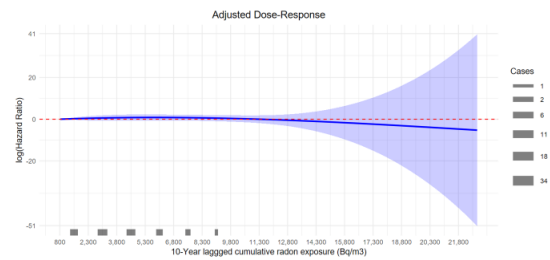


Radon and Non-Hodgkin lymphoma risk

Age less than 60 years old

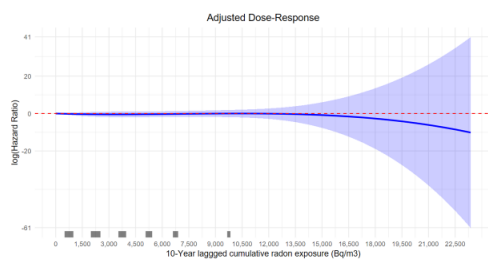


Age 60 and above

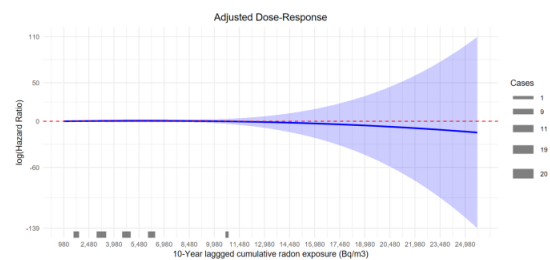


Radon and Leukaemia risk

Age less than 60 years old

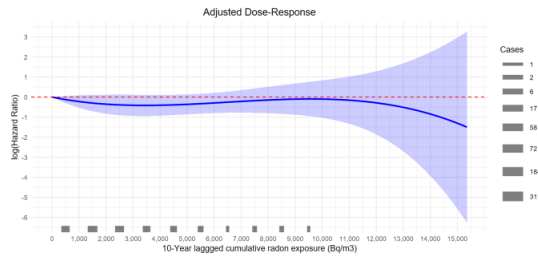


Age 60 and above

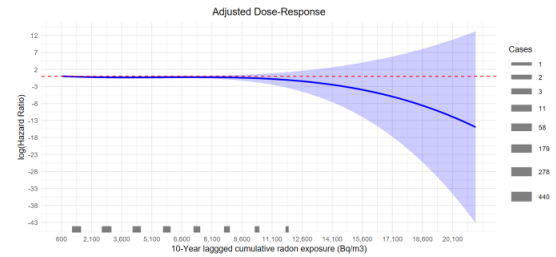


Radon and female Breast cancer risk

Age less than 50 years old

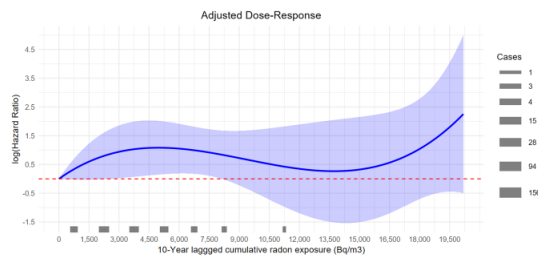


Age 60 and above

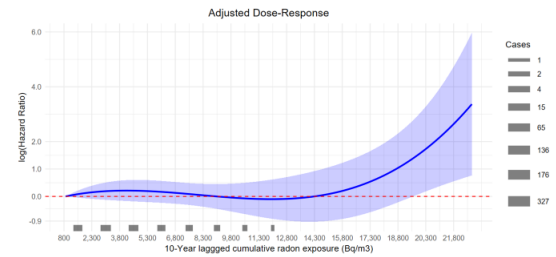


Radon and Prostate cancer risk

Age less than 60 years old

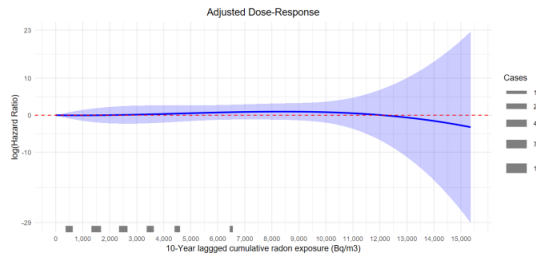


Age 60 and above

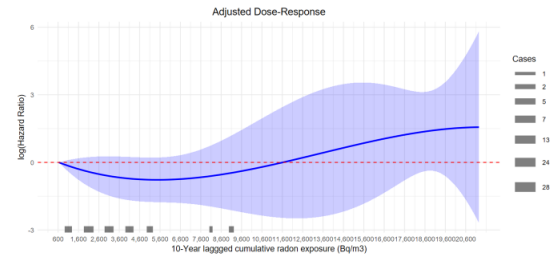


Radon and Corpus uteri cancer risk

Age less than 50 years old

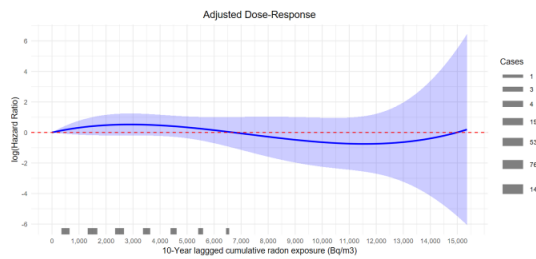


Age 50 and above

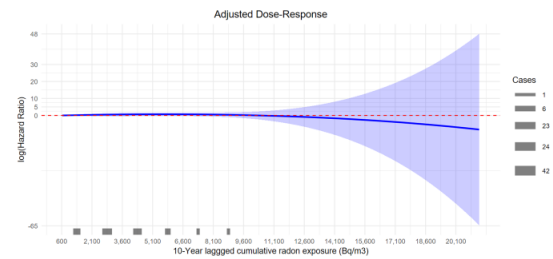


Radon and Cervix uteri cancer risk

Age less than 50 years old

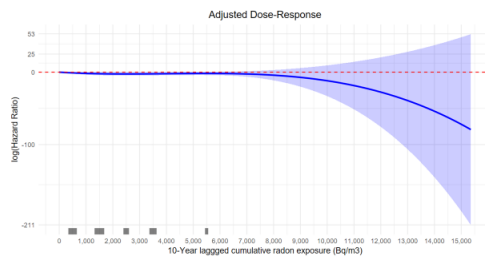


Age 60 and above



Radon and Ovary cancer risk

Age less than 50 years old



Age 50 and above

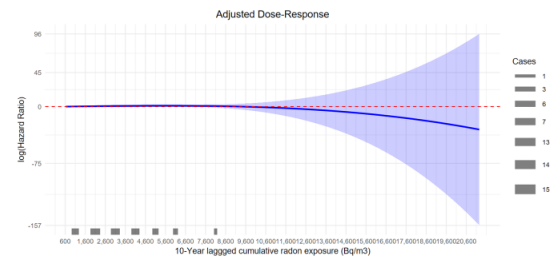


Tableau 7-11 Associations entre l'exposition moyenne cumulée au radon et le risque de cancer ajusté^a (avec ajustement supplémentaire sur l'alcool), dans le sous-ensemble éligible de la cohorte CONSTANCES, suivi jusqu'à la fin de l'année 2022.

Cancer	Cas/ personne-années	Exposition pendant l'enfance et risque de cancer à l'âge adulte		Cas/personne-an- nées	Exposition tout au long de la vie et risque de cancer quel que soit l'âge	
		HR (IC 95 %) par 1000 Bq.m ⁻³ ,années	p		HR (IC 95%) par 1000 Bq.m ⁻³ ,années	p
Tout cancer, chez les hommes	3 143/1 145 219	1,002 (0,974-1,030)	0,908	3 159/1 572 301	1,002 (0,974-1,030)	0,891
Tout cancer, chez les femmes	4 241/1 308 974	0,975 (0,948-1,003)	0,078	4 268/1 818 243	0,975 (0,948-1,003)	0,080
Tout cancer, hors poumon, chez les hommes	3 025/1 141 275	1,004 (0,976-1,033)	0,782	3 040/1 568 357	1,004 (0,976-1,034)	0,763
Tout cancer, hors poumon, chez les femmes	4 130/1 302 568	0,979 (0,952-1,007)	0,146	4 157/1 811 852	0,979 (0,952-1,008)	0,150
Bouche & pharynx	85/2 466 481	0,860 (0,684-1,081)	0,195		NC	
Estomac	61/2 466 568	0,904 (0,668-1,224)	0,515	61/3 403 022	0,904 (0,668-1,224)	0,515
Foie	39/2 466 581	0,953 (0,779-1,167)	0,643	40/3 403 035	0,950 (0,777-1,160)	0,612
Côlon-rectum, chez les hommes	290/1 150 462	0,918 (0,834-1,009)	0,076	290/1 77 572	0,918 (0,834-1,009)	0,076
Colo-rectum, chez les femmes	266/1 315 839	0,904 (0,814-1,005)	0,063	267/1 825 183	0,908 (0,817-1,008)	0,071
Sein de la femme	1 625/1 315 207	0,973 (0,928-1,020)	0,257	1 627/1 824 551	0,973 (0,928-1,021)	0,257

^aTous les modèles ont été ajustés pour la Cohorte de naissance, Région de résidence, Diplôme, et le Statut tabagique, sauf indication contraire; HR: Hazard Ratio; IC : Intervalle de confiance;

^bp sans correction pour test multiple; [#] Les modèles ont été ajustés pour Cohorte de naissance, Région de résidence, Diplôme.

Tableau 7-12 Associations entre l'exposition moyenne cumulée au radon et le risque de cancer ajusté^α sans censure pour événement compétitif, dans le sous-ensemble éligible de la cohorte CONSTANCES, suivi jusqu'à la fin de l'année 2022.

Cancer	Cas/ personne-années	Exposition pendant l'enfance et risque de cancer à l'âge adulte		Cas/ personne-années	Exposition tout au long de la vie et risque de cancer quel que soit l'âge	
		HR (IC 95 %) par 1000 Bq.m ⁻³ ,années	p		HR (IC 95 %) par 1000 Bq.m ⁻³ ,années	p
Poumon	170/2 466 551	0,592 (0,292-1,201)	0,147	230/3 469 774	0,959 (0,854-1,076)	0,477
Bouche et Pharynx	105/2 532 077	0,889 (0,715-1,106)	0,290	108/3 468 774	0,900 (0,725-1,117)	0,338
Estomac	79/2 532 639	0,905 (0,713-1,149)	0,406	79/3 469 359	0,905 (0,713-1,149)	0,412
Foie	72/2 532 707	1,026 (0,891-1,180)	0,724	73/3 469 417	1,022 (0,888-1,177)	0,757
Côlon-rectum, chez les hommes	315/1 171 523	0,922 (0,842-1,009)	0,079	315/1 598 738	0,922 (0,842-1,009)	0,079
Côlon-rectum, chez les femmes	313/1 356 082	0,900 (0,804-0,984)	0,024	314/1 865 586	0,893 (0,807-0,987)	0,027
Système nerveux central	100/2 532 204	1,033 (0,897-1,190)	0,649	104/3 468 885	1,031 (0,897-1,187)	0,663
Rein	212/2 531 111	0,976 (0,876-1,087)	0,655	214/3 467 803	0,973 (0,873-1,084)	0,617
Tissu conjonctif & tissu mou^β	66/2 532 254	1,076 (0,935-1,239)	0,306	70/3 468 957	1,080 (0,939-1,243)	0,281
Mélanome malin de la peau^β	567/2 528 515	1,046 (0,987-1,109)	0,129		NC	
Peau, non-mélanome, chez les hommes^β	540/1 169 508	1,019 (0,955-1,086)	0,572	540/1 596 708	1,019 (0,955-1,086)	0,572
Peau, non-mélanome, chez les femmes^β	585/1 352 571	1,000 (0,938-1,066)	0,997	585/1 862 001	1,000 (0,938-1,066)	0,997
Leucémie	168/2 531 491	1,024 (0,921-1,139)	0,660	172/3 468 173	1,019 (0,916-1,135)	0,725
Lymphome non hodgkinien		NC		231/3 467 612	0,995 (0,902-1,097)	0,917
Prostate^β	1 095/1 165 988	1,024 (0,979-1,071)	0,304	1096/1 593 191	1,024 (0,979-1,071)	0,309
Sein de la femme	1 707/1 338 861	0,974 (0,930-1,021)	0,272	1709/1 848 359	0,975 (0,931-1,021)	0,278
Col de l'utérus	435/1 353 108	1,028 (0,947-1,116)	0,509	435/1 862 613	1,028 (0,947-1,116)	0,509
Corps de l'utérus^β	144/1 357 264	0,969 (0,831-1,131)	0,692	144/1 866 769	0,969 (0,831-1,131)	0,692
Ovaire	110/1 357 473	1,021 (0,877-1,188)	0,791	113/1 866 972	1,024 (0,882-1,189)	0,756

^αTous les modèles ont été ajustés pour la Cohorte de naissance, Région de résidence, Diplôme, et le Statut tabagique, sauf indication contraire; HR: Hazard Ratio; IC : Intervalle de confiance;

^βp sans correction pour test multiple; ^β Les modèles ont été ajustés pour Cohorte de naissance, Région de résidence, Diplôme ; NC : Non convergence du modèle.

Tableau 7-13 Association entre l'exposition moyenne cumulée au radon et le risque de cancer ajusté^α, en appliquant différents temps de latence.

Cancer	Cas/ personne-années	20 années de temps de latence		30 années de temps de latence		30 années de temps de la- tence	
		HR (IC 95 %) par 1000 Bq.m ⁻³ .années	p	HR (IC 95 %) par 1000 Bq.m ⁻³ .années	p	HR (IC 95 %) par 1000 Bq.m ⁻³ .années	p
Tout cancer, chez les hommes	3 159/1 572 301	1,002 (0,97-1,034)	0,919	1,006 (0,968-1,044)	0,770	1,010 (0,962-1,059)	0,695
Tout cancer, chez les femmes	4 268/1 818 243	0,973 (0,942-1,006)	0,108	0,971 (0,932-1,010)	0,146	0,961 (0,911-1,011)	0,142
Tout cancer, hors poumon, chez les hommes	3 040/1 568 357	1,006 (0,973-1,039)	0,725	1,012 (0,973-1,051)	0,561	1,017 (0,969-1,068)	0,485
Tout cancer, hors poumon, chez les femmes	4 157/1 811 852	0,978 (0,947-1,011)	0,198	0,977 (0,938-1,018)	0,265	0,970 (0,918-1,024)	0,266
Poumon	171/3 403 005	0,874 (0,736-1,039)	0,127	0,852 (0,700-1,037)	0,111	0,840 (0,672-1,050)	0,126
Bouche et Pharynx	88/3 402 935	0,910 (0,709-1,169)	0,461	0,982 (0,747-1,289)	0,894	1,106 (0,816-1,499)	0,516
Estomac	61/3 403 022	0,892 (0,642-1,24)	0,493	0,874 (0,602-1,269)	0,480	0,834 (0,492-1,414)	0,501
Foie	40/3 403 035	0,937 (0,749-1,173)	0,570	0,938 (0,730-1,205)	0,614	0,936 (0,698-1,254)	0,656
Côlon-rectum, chez les hommes	290/1 577 572	0,900 (0,805-1,006)	0,065	0,864 (0,752-0,993)	0,040	0,816 (0,677-0,982)	0,032
Côlon-rectum, chez les femmes	267/1 825 183	0,898 (0,792-1,018)	0,092	0,911 (0,784-1,059)	0,225	0,931 (0,775-1,118)	0,445
Système nerveux central	92/3 403 014	1,077 (0,905-1,281)	0,403	1,087 (0,880-1,342)	0,439	1,071 (0,814-1,408)	0,626
Rein	194/3 402 961	0,927 (0,799-1,075)	0,316	0,888 (0,738-1,069)	0,209	0,858 (0,670-1,097)	0,221
Tissu conjonctif & tissu mou^μ	60/3 402 914	1,018 (0,814-1,273)	0,876	0,906 (0,649-1,266)	0,564	0,843 (0,528-1,345)	0,474
Mélanome malin de la peau^μ	396/3 390 544	1,040 (0,958-1,129)	0,345	1,048 (0,950-1,155)	0,350	1,045 (0,922-1,184)	0,494
Peau, non-mélanome, chez les hommes^μ	462/1 572 301	1,056 (0,977-1,141)	0,171	1,076 (0,981-1,179)	0,121	1,102 (0,982-1,236)	0,098
Peau, non-mélanome, chez les femmes^μ	504/1 818 243	0,972 (0,892-1,058)	0,509	0,945 (0,850-1,051)	0,298	0,919 (0,794-1,064)	0,257
Leucémie*	1 51/3 402 960	1,011 (0,887-1,152)	0,871	1,008 (0,875-1,161)	0,913	1,007 (0,866-1,171)	0,929
Lymphome non hodgkinien	179/3 402 911	1,072 (0,957-1,201)	0,231	1,098 (0,961-1,255)	0,169	1,137 (0,958-1,350)	0,143
Prostate^μ	1 029/1 577 301	1,027 (0,975-1,082)	0,315	1,043 (0,984-1,105)	0,158	1,053 (0,983-1,128)	0,141
Sein de la femme	1 627/1 824 551	0,978 (0,926-1,032)	0,408	0,982 (0,920-1,048)	0,582	0,976 (0,894-1,067)	0,600
Col de l'utérus	399/1 825 092	1,06 (0,952-1,180)	0,287	1,067 (0,917-1,241)	0,403	1,028 (0,814-1,297)	0,818
Corps de l'utérus^μ	115/1 825 205	0,944 (0,761-1,172)	0,603	0,915 (0,704-1,189)	0,506	0,848 (0,599-1,201)	0,354
Ovaire	97/1 825 190	1,040 (0,863-1,254)	0,679	1,024 (0,829-1,265)	0,824	0,991 (0,770-1,275)	0,945

^αTous les modèles ont été ajustés pour la Cohorte de naissance, Région de résidence, Diplôme, et le Statut tabagique, sauf indication contraire; HR: Hazard Ratio; IC : Intervalle de confiance; ^βp sans correction pour test multiple; ^μ Les modèles ont été ajustés pour Cohorte de naissance, Région de résidence, Diplôme ; NC : Non convergence du modèle; *5, 10, 20 années de temps de latence entre l'exposition et la survenue du cancer ont considérées, respectivement.

Tableau 7-14 Potentiels modificateurs d'effet de l'association entre l'exposition moyenne cumulée au radon le long de la vie et le risque de cancer résultant ajusté^α dans le sous-ensemble éligible de la cohorte CONSTANCES, suivi jusqu'à la fin de l'année 2022.

Cancer	Strate	Cas/ personne-années	HR (IC 95 %) par 1000 Bq.m ⁻³ .années	p
Tout cancer, chez les hommes				
	Insuffisance pondérale en constance	28/13 248	1,015 (0,639-1,612)	0,949
	Corpulence normale en constance	1 257/771 411	0,980 (0,936-1,027)	0,406
	Surpoids en constance	1 815/839 220	1,014 (0,978-1,051)	0,459
	Jamais consommé d'alcool	47/4274	1,312 (0,938-1,835)	0,112
	A déjà consommé de l'alcool	3112/1 724 023	0,100 (0,972-1,028)	0,975
Tout cancer, chez les femmes				
	Insuffisance pondérale en constance	134/64 436	0,946 (0,821-1,090)	0,440
	Corpulence normale en constance	2 483/1 158 796	0,982 (0,947-1,018)	0,328
	Surpoids en constance	1 593/654 561	0,964 (0,918-1,012)	0,136
	Jamais consommé d'alcool	160/13 144	0,980 (0,813-1,182)	0,833
	A déjà consommé de l'alcool	4 108/1 986 614	0,974 (0,947-1,002)	0,071
Tout cancer, hors poumon, chez les hommes				
	Insuffisance pondérale en constance	26/13 197	1,061 (0,676-1,664)	0,797
	Corpulence normale en constance	1 220/770 110	0,983 (0,938-1,031)	0,479
	Surpoids en constance	1737/837 071	1,015 (0,978-1,054)	0,441
	Jamais consommé d'alcool	46/4391	1,300 (0,942-1,793)	0,110
	A déjà consommé de l'alcool	2 994/1 719 715	1,002 (0,974-1,032)	0,872
Tout cancer, hors poumon, chez les femmes				
	Insuffisance pondérale en constance	127/64 259	0,972 (0,851-1,110)	0,673
	Corpulence normale en constance	2 425/1 155 680	0,984 (0,948-1,021)	0,387
	Surpoids en constance	1 552/652 493	0,969 (0,922-1,018)	0,207
	Jamais consommé d'alcool	158/13 837	0,965 (0,801-1,164)	0,712
	A déjà consommé de l'alcool	3 999/1 979 078	0,978 (0,951-1,007)	0,140
Poumon				
	Age atteint <60	50/3 180 151	0,676 (0,486-0,941)	0,020
	Age atteint ≥60	121/222 854	0,957 (0,810-1,131)	0,606
Estomac				
	Jamais fumé	25/1 784 901	0,647 (0,420-0,997)	0,048
	A déjà fumé	35/1 914 913	1,064 (0,766-1,478)	0,709
	Insuffisance pondérale en constance	3/77 662	0,133 (0,069-0,258)	<0,001
	Corpulence normale en constance	23/1 934 767	0,811 (0,606-1,085)	0,159
	Surpoids en constance	33/1 497 573	0,816 (0,538-1,239)	0,341
	Jamais consommé d'alcool	2/16 186	0,000 (0,000-0,007)	<0,001
	A déjà consommé de l'alcool	59/3 724 806	0,911 (0,674-1,232)	0,545
Côlon-rectum, chez les hommes				
	Age atteint <60	145/1 466 601	0,940 (0,831-1,065)	0,332
	Age atteint ≥60	145/110 971	0,914 (0,800-1,044)	0,186
Colorectal, chez les femmes				
	Age atteint <60	165/1 713 497	0,878 (0,748-1,031)	0,112
	Age atteint ≥60	102/111 686	0,914 (0,796-1,050)	0,204

Cancer	Strate	Cas/ personne-années	HR (IC 95 %) par 1000 Bq.m ⁻³ .années	p
Rein				
	Insuffisance pondérale en constance	3/77 662	0,021 (0,001-0,816)	0,039
	Corpulence normale en constance	77/1 934 740	0,818 (0,653-1,025)	0,0804
	Surpoids en constance	110/1 497 538	1,059 (0,931-1,205)	0,382
Mélanome malin de la peau				
	Age atteint <60	209/3 174 688	1,029 (0,918-1,153)	0,626
	Age atteint ≥60	187/215 856	1,031 (0,935-1,137)	0,537
Prostate				
	Age atteint <60	302/1 466 589	1,074 (0,989-1,166)	0,091
	Age atteint ≥60	727/110 712	1,012 (0,957-1,069)	0,679
Sein de la femme				
	Insuffisance pondérale en constance	48/64 398	0,993 (0,806-1,224)	0,947
	Corpulence normale en constance	946/1 161 464	0,992 (0,934-1,054)	0,794
	Surpoids en constance	617/656 208	0,949 (0,875-1,029)	0,207
Corps de l'utérus^u				
	Insuffisance pondérale en constance	2/64 407	0 (0-0)	<0,001
	Corpulence normale en constance	53/1 161 919	1,069 (0,834-1,370)	0,598
	Surpoids en constance	56/656 344	0,981 (0,758-1,271)	0,885

^aTous les modèles ont été ajustés pour la Cohorte de naissance, Région de résidence, Diplôme, et le Statut tabagique, sauf indication contraire; HR: Hazard Ratio; IC : Intervalle de confiance; ^bp sans correction pour test multiple; ^u Les modèles ont été ajustés pour Cohorte de naissance, Région de résidence, Diplôme.

