

Analyse de la relation entre l'exposition aux rayonnements ionisants lors d'examens de scanographie et la survenue de pathologie tumorale, au sein de la cohorte " Enfant Scanner "

Neige Journy

▶ **To cite this version:**

Neige Journy. Analyse de la relation entre l'exposition aux rayonnements ionisants lors d'examens de scanographie et la survenue de pathologie tumorale, au sein de la cohorte " Enfant Scanner ". Santé publique et épidémiologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2014. Français. NNT : 2014PA11T065 . tel-01249395

HAL Id: tel-01249395
https://theses.hal.science/tel-01249395

Submitted on 4 Jan 2016

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.

UNIVERSITÉ PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE 420 :
SANTÉ PUBLIQUE PARIS SUD 11, PARIS DESCARTES

Laboratoire d'Epidémiologie, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN)

THÈSE DE DOCTORAT

SANTÉ PUBLIQUE - EPIDÉMIOLOGIE

par

Neige JOURNY

Analyse de la relation entre l'exposition aux rayonnements ionisants lors d'examens de scanographie et la survenue de pathologie tumorale au sein de la cohorte « Enfant Scanner »

Date de soutenance : 14 novembre 2014

Composition du jury :

Président	Pr. Jean BOUYER	Directeur de l'ED420, Université Paris Sud-Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (Villejuif)
Directeurs de thèse	Dr. Marie-Odile BERNIER	Laboratoire d'épidémiologie, IRSN (Fontenay-aux-Roses)
	Dr. Dominique LAURIER	Laboratoire d'épidémiologie, IRSN (Fontenay-aux-Roses)
Rapporteurs	Pr. Elisabeth CARDIS	Centre de recherche en épidémiologie environnementale (Barcelone, Espagne)
	Pr. Dominique SIRINELLI	Service de radiologie pédiatrique, CHU de Tours
Examinateurs	Dr. Brigitte LACOUR	Registre national des tumeurs solides de l'enfant, CHU de Nancy
	Pr. Catherine LUCCIONI	Chaire de radioprotection, Conservatoire National des Arts et Métiers (Paris)

Thèse préparée dans le cadre du réseau doctoral de l'EHESP

Et réalisée au sein du laboratoire d'épidémiologie de l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN)

Service de Radiobiologie et d'Epidémiologie - Laboratoire d'Epidémiologie

BP 17, 92262 Fontenay-aux-Roses cedex

Remerciements

Tout d'abord, je souhaite exprimer mes plus chaleureux remerciements à Marie-Odile Bernier, ma tutrice de thèse, instigatrice et coordinatrice de l'étude « Enfant Scanner » au Laboratoire d'Epidémiologie de l'IRSN (LEPID). Un grand merci pour avoir accepté de m'encadrer, pour ton soutien et ta disponibilité tout au long de ces trois années et pour ta direction scientifique dont j'ai largement bénéficié. Travailler avec toi fût un réel plaisir et source de précieux enseignements !

Je remercie très sincèrement Dominique Laurier, responsable du laboratoire et directeur de ma thèse, pour avoir soutenu ma candidature en thèse et m'avoir accueillie dans son équipe. Je te suis reconnaissante d'avoir veillé au bon déroulement de mon projet et de m'avoir permis de bénéficier de tes conseils et orientations scientifiques toujours très constructifs. Merci beaucoup pour ton soutien.

Je tiens remercier toute l'équipe du LEPID, en particulier Sylvaine Caer-Lorho, Myriam Mezzarobba, Hélène Baysson, Béatrice Nkoumazok, Enora Clero, Eric Samson, Estelle Rage, Iris Jovanovic, Irwin Piot, Klervi Leuraud, Olivier Laurent, Sara Villeneuve, Sophie Ancelet, Sophie Jacob et Tristan Roué. Merci à tous pour votre accueil, votre aide et votre sympathie. Merci à Sophie A. et Olivier (membres du GER) et Myriam pour votre précieuse aide dans les premiers mois de ma thèse. Je profite de l'opportunité de ce rapport pour vous exprimer mes meilleurs vœux pour vos aspirations professionnelles et personnelles. Quelle que soit la suite des événements pour moi, je regretterai, sans aucun doute, le LEPID. Je souhaite aussi une bonne continuation à mes collègues thésards : Damien Drubay, Lucie Fournier, Sabine Hoffmann et Sergey Zhivin.

Je tiens aussi à exprimer ma reconnaissance à la direction de l'IRSN, en particulier Mme Jocelyne Aigueperse (Direction de la Radioprotection de l'Homme), Mr Philippe Voisin, Mr Marc Benderitter, Mme Laurence Roy et Mme Véronique Joffres (Service de Radiobiologie et d'Epidémiologie), Mr Gauzelin Barbier, Mr Matthieu Schuler, Mr François Paquet et Mr Patrick Laloi (Direction Stratégie, du Développement et des Partenariats), pour m'avoir permis de réaliser ce travail de thèse à l'IRSN.

Je remercie également l'Institut National du Cancer et la Commission Européenne pour leur soutien financier à la réalisation de mes travaux.

Me joignant au comité de pilotage de l'étude « Enfant Scanner », j'adresse mes remerciements à toutes les personnes qui ont bien voulu prendre de leur temps pour nous aider à la collecte des données nécessaires à l'étude : N Andreu, F Clémenceau, D Loisel, B Ory, D Weil (CHU Angers), J-M Garcier, J Guersen, S Mangin (CHU Clermont-Ferrand), S Baron, J Charbonnier, C Gaborit, D Sirinelli (CHU Tours), J-M Chave, E Chirpaz, O Fels, JF Rouanet (CHU La Réunion), N Boutry, A Bruandet, G Potier (CHU Lille), D Defez, Perrot, M Teisseire (CHU Lyon), B Bourlière, P Petit, C Seyler (CHU Marseille), M Saguintaah (CHU Montpellier), M Balde, F Collignon, M-A Galloy, E Pozza, E Schmitt (CHU Nancy), B Dupas, T Lefrançois, M Salaud, N Surer (CHU Nantes), C Barat, C Bertini, M Hajjar (CHU Bordeaux), N Baray, M-A Perrier, H Daubert, L Froment (CHU Rouen), S Dupont, B Giachetto, L Molinier, J Vial (CHU Toulouse), A Bouette, P Chambert (CHU Armand Trousseau–Paris), F Brunelle (CHU Necker–Paris), E Dion (CHU Louis Mourier– Colombes), J Costa, G Sebag (CHU Robert Debré–Paris), G Khalifa (CHU Saint-Vincent de Paul– Paris), J Betout, E Maupu (APHP), D Musset (CHU Antoine Béclère–Clamart), C Adamsbaum, S Franchi, D Pariente (CHU Bicêtre), N Sellier (CHU Jean Verdier–Bondy), E N'Guyen, N Simon, B Lacour and J Clavel (Registre National des Cancers de l'Enfant). Je me permets de remercier personnellement Mme Emilie N'Guyen, Dr Brigitte Lacour (Registre National des Cancers de l'Enfant) et Mr Robergeau (INSERM U1018-CESP) pour leur aide au croisement de la cohorte avec les registres.

Je remercie aussi tout particulièrement Isabelle Thierry-Chef (département Environnement et Radiation, Centre International de Recherche sur le Cancer) pour son aide en dosimétrie. Merci pour ta disponibilité et ton aide. Merci également aux membres du projet Epi-CT pour leurs orientations scientifiques.

En aucun cas, je ne pourrais oublier de remercier Jean-Luc Réhel (Unité d'Expertise Médicale, IRSN). Je te suis reconnaissante d'avoir pris (beaucoup) de ton temps pour valider nos calculs dosimétriques. Merci aussi de m'avoir enseigné les principes de fonctionnement d'un scanner et de l'optimisation !

Enfin, un grand merci aux personnes qui ont bien voulu relire et m'aider à préparer ce manuscrit: Jean-Luc Réhel, Sara Villeneuve, Hélène Baysson et Eric Samson.

A la veille de ma soutenance de thèse, je souhaite aussi exprimer ma gratitude aux membres de mon jury :

Pr Jean Bouyer, pour avoir accepté de présider ce jury ;

Pr Elisabeth Cardis et Pr Dominique Sirinelli, pour avoir relu en détail le présent manuscrit, pour m'avoir permis de profiter de leur jugement critique et avoir ouvert de nouvelles pistes de réflexion très utiles pour l'interprétation des résultats ;

Dr Brigitte Lacour et Pr Catherine Luccioni, pour avoir accepté d'assister à la soutenance et m'avoir faire part de leurs critiques sur le travail réalisé ainsi que de leur avis quant aux possibles orientations futures.

Profitant de l'opportunité de ces quelques pages, je souhaite adresser mes remerciements à ces quelques personnes qui m'ont soutenue à un moment de mes études ou m'ont offert leur confiance durant mes expériences professionnelles : Pr Laurent Becquement (URC Paris Sud, APHP), Pr Isabelle Durand-Zaleski, Dr Karine Chevreul (URC-Eco, APHP), Pr Bruno Falissard (INSERM U669), Dr Sandra Sinno-Tellier, Dr Pascal Empereur-Bissonnet, Dr Daniel Elstein (Département Santé-Environnement, Institut de veille sanitaire), Dr Arnousse Beaulière, Pr François Dabis (Institut de Santé Publique et de Développement – Université Bordeaux 2), Dr Shiaka Touré (ACONDA-VS, Côte d'Ivoire), Dr Jérôme Son (cabinet ministériel, Côte d'Ivoire).

Je tiens à exprimer ici mon toute ma reconnaissance à Paulin Bedou, pour toute la confiance et le soutien qu'il m'apportés, sans lesquels je n'aurais pas abouti mes études. Je remercie mes amis les plus chers : Patrick Shyaka, Houfrane Ahamed, Bouyé Soubounou et Soufiane Soultani, pour leur soutien. Un grand merci également à Yacine Nejjar, pour ta présence et ta patience. Je souhaite aussi exprimer mes remerciements à mon père, Goulwen et Denise Chevalier-Journy pour leur affection. Je souhaite témoigner ma profonde affection à mes frères, Steven et Flavien Urcun : merci d'avoir été, et de rester, des modèles de courage. Enfin, mes plus profonds et infinis remerciements vont à ma grand-mère, Marguerite Garel, pour ton affection, ton soutien et ton écoute sans limite, et à ma maman, Yvanne Garel, pour m'avoir tout donné.

Résumé

La scanographie est une technique d'imagerie médicale performante offrant des bénéfices considérables pour le diagnostic et le suivi médical des patients. Néanmoins, la question des effets adverses potentiels induits par l'exposition aux rayons-X se pose, tant au niveau individuel qu'en termes de santé publique du fait de la fréquence du recours à cette procédure. Des premières études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de cancer associée à l'exposition à la scanographie durant l'enfance ou l'adolescence. Néanmoins, l'interprétation de ces résultats reste controversée et les connaissances sur le risque de cancer radio-induit à ce niveau d'exposition et pendant l'enfance demeurent limitées.

En France, la cohorte « Enfant Scanner » est mise en place par l'IRSN pour étudier l'incidence de cancer dans une population de près de 110 000 enfants ayant reçu des examens par scanographie avant l'âge de 10 ans dans 21 centres hospitaliers universitaires. Cette étude participe au projet européen Epi-CT, coordonné par le Centre International de Recherche sur le Cancer, intégrant neuf cohortes nationales sur la base d'un protocole commun. A partir de la cohorte française, cette thèse s'intéresse à caractériser les expositions des enfants recevant des examens diagnostiques par scanographie et à fournir des éléments de quantification du risque de cancer associé.

Une évaluation dosimétrique est réalisée à partir des protocoles radiologiques utilisés en pédiatrie entre 2000 et 2011 dans les services hospitaliers participant. Cette étude présente l'évolution des expositions au cours de la période ainsi que la variabilité des pratiques dans les services. Les résultats montrent l'existence d'une marge d'optimisation des protocoles utilisés pour limiter l'exposition des patients, en particulier pour des explorations de la tête qui sont les examens les plus fréquents en pédiatrie.

Une évaluation du risque de cancer potentiellement induit par des actes de scanographie pédiatrique a été réalisée, sur la base d'estimations de risque obtenues pour d'autres contextes d'exposition aux rayonnements ionisants. Les résultats montrent que chaque examen pourrait être associé à un excès de risque de tumeur du système nerveux central (SNC), de cancer du sein, de la thyroïde ou de leucémies compris entre 0,01‰ et 5‰. Le risque de cancer serait jusqu'à 7 fois supérieur pour des patients âgés de 1 an par rapport à des enfants de 10 ans. Les incertitudes attachées à ces prédictions de risque ont été quantifiées par simulations.

A partir du suivi d'incidence de la cohorte, la relation dose-réponse a été étudiée entre le risque de tumeurs du SNC, de leucémies et de lymphome, et les doses cumulées aux organes d'intérêt reçues lors d'examens par scanographie. Aucune augmentation significative de risque n'a été mise en évidence. En 2011, le suivi dans la cohorte – 4 ans en moyenne– était en effet très court.

Les analyses ont néanmoins caractérisé l'impact de syndromes d'immunodéficiences et d'autres facteurs génétiques de prédisposition au cancer sur les estimations de risque, et mis en évidence l'importance de prendre en compte l'indication des examens dans ce type d'étude.

Le suivi de la cohorte doit être poursuivi afin de fournir des estimations de risque plus robustes. L'extension de la durée de suivi de cette population ainsi que les résultats attendus à partir d'autres études, notamment dans le cadre du projet Epi-CT, devraient constituer, dans les 5 prochaines années, une avancée tout à fait significative sur la question des risques associés à la scanographie. A ce jour, les prédictions réalisées dans le cadre d'évaluations de risque demeurent incertaines, en particulier pour les tumeurs du SNC, mais constituent une aide pour orienter le recours à la scanographie. Des efforts d'optimisation des procédures radiologiques demeurent, par ailleurs, encore nécessaires pour réduire les doses délivrées en pédiatrie ainsi que les risques possiblement associés.

Mots-clés : rayonnements ionisants, scanographie, radiologie pédiatrique, évaluation quantitative de risque sanitaire, étude de cohorte, cancer, radioprotection

Abstract

Computed tomography (CT) is a powerful imaging technique that provides great benefits for diagnosis and medical management of patients. Nonetheless, the widespread use of this procedure raises many concerns about the potential adverse effects induced by X-rays exposure, both in clinical practice and in terms of public health. First epidemiological studies have suggested an increased risk of cancer associated with CT scan exposures in childhood or adolescence. The interpretation of these results is, however, controversial, and evidence about radiation-induced risks of cancer is still limited at this level of exposure and during childhood.

In France, the "Enfant Scanner" cohort was set up by IRSN to study the incidence of cancer among more than 100,000 children who received CT scans before the age of 10 in 21 university hospitals. This study is part of the European Epi-CT project – coordinated by the International Agency for Research on Cancer – which includes nine national cohorts set up on the basis of a common protocol. The current thesis, based on the French cohort, focuses on characterizing the exposure of children receiving diagnostic CT scans and quantifying the risk of cancer associated with these exposures.

Dosimetric assessment was performed from the radiological protocols used in paediatrics between 2000 and 2011 in the participating hospitals. This study presents the evolution of the exposures during the period and the variability of practices in the radiology departments. The results show that there is a leeway for optimizing the procedures and limiting the exposure of patients, especially for scans of the head that account for most of the examinations in paediatrics.

A quantitative assessment of cancer risk potentially induced by CT scans in paediatrics was performed – on the basis of estimates of risk in other contexts of ionizing radiation exposure. The results show that each CT scan could be associated with an excess risk of tumours of the central nervous system, breast cancer, thyroid cancer or leukaemia ranging from 0.01‰ to 5‰. Cancer risks may be up to 7 times higher for patients aged 1 year compared to 10 year olds. Uncertainties attached to these risk predictions were quantified by simulations.

From the follow-up of cancer incidence in the cohort, the dose-response relation was studied between the risk of tumors of the central nervous system, leukaemia and lymphoma, and cumulative X-ray doses to the organs of interest from CT scans. No significant increased risk was observed. Indeed, in 2011, the duration of the follow-up, i.e. 4 years on average, was very short.

The analyzes have nevertheless characterized the impact of (acquired or hereditary) immunodeficiencies and other genetic factors predisposing to cancer on the risk estimates, and highlighted the importance of considering the indication of examinations in studies on CT scans.

The follow-up of the cohort should be extended to provide more robust risk estimates. Extension of this study as well as expected results from other cohorts, particularly within the Epi-CT project, would provide, in the next 5 years, significant progresses on the issue of the potential adverse effects of CT. To date, risk predictions from quantitative risk assessment are still uncertain, especially for cerebral tumours, but should help to guide the use of CT. In addition, efforts for optimizing the radiological procedures are still needed to reduce the doses delivered in paediatrics and the potential associated risks.

Keywords: ionizing radiation, computed tomography, paediatric radiology, risk assessment, cohort study, cancer, radiation protection

Productions scientifiques issues de la thèse

Articles issus de la thèse

Journy N, Rehel JL, Ducou Le Pointe H, Lee C, Brisse H, Chateil JF, Caer-Lorho S, Laurier D, Bernier MO. **Are the studies on cancer risk from CT scans biased by indication? Elements of answer from a large-scale cohort study in France.** *Br J Cancer* 2014 Publié en ligne le 14 octobre 2014 doi:10.1038/bjc.2014.526

Journy N, Ancelet S, Rehel JL, Mezzarobba M, Aubert B, Laurier D, Bernier MO **Predicted cancer risks induced by computed tomography examinations during childhood, by a quantitative risk assessment approach**. *Radiat Environ Biophys* 2014; 53(1):39-54

Autres articles

Baysson H, Journy N, Nkoumazok B, Etard C, Petit J, Boudjemline Y, Bonnet D, Bernier MO. **Risk assessment for potential radiation-induced cancer after interventional cardiology procedures during childhood** [en préparation]

Bernier MO, Journy N, Baysson H, Jacob S, Laurier D. **Potential cancer risk associated with CT scan: review of epidemiological studies and ongoing studies**. *Progress in Nuclear Energy* 2014 http://dx.doi.org/10.1016/j.pnucene.2014.07.011

Baysson H, Journy N, Rehel JL, Mezzarobba M, Boudjemline Y, Bonnet D, Petit J, Brisse HJ, Aubert B, Laurier D, Bernier MO. **Suivi d'enfants exposés aux rayonnements ionisants dans le cadre de procédures radiologiques à visée diagnostique**. *Radioprotection* 2013; 48 (1): 97-113.

Communications orales

Bernier MO, Journy N, Rehel JL, Ducou Le Pointe H, Aubert B, Laurier D. Etude du risque de cancer radio-induit à long terme chez les enfants exposés au scanner : premiers résultats de la Cohorte Enfant Scanner. *Journées Françaises de Radiologie diagnostique et interventionnelle, Paris (France), Octobre 2014.*

Journy N, Bernier MO, Barnaoui S, Nkoumazok B, Réhel JL, Girodon B, Boudjemline Y, Aubert B, Laurier D, Bonnet D, Baysson H. Risk of cancer associated with cardiac catheterization procedures during childhood: the COCCINELLE study. *Conference on Radiation and Health, Las Vegas (Etats-Unis), Septembre 2014.*

Journy N, Rehel JL, Chateil JF, Ducou Le Pointe H, Mezzarobba M, Caër-Lorho S, Laurier D, Bernier MO. Cancer risk induced by computed tomography scans in pediatrics: first results from a national cohort study in France. *23rd biennal congress of the European Association for Cancer Research (EACR), Munich (Allemagne), Juillet 2014.*

Journy N, Rehel JL, Chateil JF, Ducou Le Pointe H, Mezzarobba M, Caër-Lorho S, Laurier D, Bernier MO. Radiation induced cancer after CT scans in pediatrics: first results from a national cohort study in France. *51st Annual scientific meeting of the European Society of Pediatric Radiology (ESPR), Amsterdam (Pays-Bas), Juin 2014*.

Journy N, Mezzarobba M, Rehel JL, Ducou Le Pointe H, Aubert B, Laurier D, Bernier MO. Paediatric computed tomography exposure and radiation induced cancer risk: preliminary results of the French cohort of childhood CT scan. *Fourth congress of International Radiation Protection Association (IRPA), Genève (Suisse), Juin 2014.*

Bernier MO, Journy N, Baysson H, Jacob S, Laurier D. Potentiel cancer risk associated to CT scan: state of the art of epidemiological studies. *Eurosafe, Cologne (Allemagne), Novembre 2013*.

Journy N, Mezzarobba M, Rehel J.L, Ducou Le Pointe H, Aubert B, Laurier D, Bernier O.M. Risque de cancers associe aux scanners pédiatriques : premiers résultats d'incidence issus de la cohorte enfant scanner. *Congrès National de Radioprotection, SFRP, Bordeaux (France), Juin 2013.*

Journy N, Ancelet S, Rehel JL, Mezzarobba M, Laurier D, Bernier MO. Risques de cancers radio-induits pour des enfants exposés aux scanners. *Congrès de la Société Française de Pédiatrie, Clermont-Ferrand (France), Mai 2013*.

Bernier MO, Journy N, Mezzarobba M, Rehel JL, Brisse H, Aubert B, Laurier D. Cohorte Enfant Scanner : étude du risque de cancer après exposition au scanner pendant l'enfance. *Journées Françaises de Radiologie diagnostique et interventionnelle, Paris (France), Octobre 2012.*

Bernier MO, Baysson H, Journy N, Rehel JL, Boudjemline Y, Bonnet D, Petit J, Brisse H. J., Laurier D. Follow up of children exposed to ionising radiation from medical exposure. *Conférence internationale « Childhood and beyond: tracing cohorts accross the lifecourse », Paris (France), Octobre 2012.*

Communications affichées

Journy N, Nkoumazok B, Barnaoui S, Réhel J.L, Girodon B, Boudjemline Y, Aubert B, Laurier D, Bonnet D, Bernier M.O, Baysson H. Risk of cancer associated with cardiac catheterization procedures during childhood: the COCCINELLE study. *Conference on Radiation and Health, Las Vegas (Etats-Unis), Septembre 2014.*

Bernier MO, Journy N, Rehel JL, Ducou Le Pointe H, Chateil JF, Caer-Lorho S, Laurier D. Cancer risk after computed tomography examinations in childhood: the cohort Enfant Scanner preliminary results. *Conference on Radiation and Health, Las Vegas (Etats-Unis), Septembre 2014.*

Ancelet S, Laurent O, Journy N, Laurier D. Using Bayesian model averaging to improve radiation-induced cancer risks predictions. *33rd Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics, Bergen (Norvège), Août 2012.*

Journy N, Mezzarobba M, Rehel JL, Ducou Le Pointe H, Laurier D, Bernier MO. Studying the cancer risk after computed tomography examinations in childhood: the cohort Enfant Scanner. *Vème congrès international d'épidémiologie ADELF/EPITER, Bruxelles (Belgique), Septembre 2012.*

Table des matières

INTRODUCTION **25**
Chapitre 1 PROBLEMATIQUE **27**
EXPOSITIONS PEDIATRIQUES A LA RADIOLOGIE DIAGNOSTIQUE 27
Fréquences d'exposition de la population à la radiologie diagnostique 27
Scanographie: une exposition collective importante 31
RISQUE DE CANCER ASSOCIE A L'EXPOSITION SCANNER – ETAT DES CONNAISSANCES 34
Panorama des études épidémiologiques sur les expositions aux RI 34
Cohorte des survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki 35
Expositions par radiothérapie : des risques associés à de fortes doses de rayons-X 40
Expositions par radiodiagnostic : des résultats limités au sujet des faibles doses 40
Extrapolation de risque des fortes doses à celles de la radiologie diagnostique 42
Scanner et risque de cancer : résultats épidémiologiques récents 43
RADIOPROTECTION 48
Cadre règlementaire 48
Justification de l'examen 49
Optimisation des doses et niveaux de référence diagnostiques 50
Information du patient 51
Chapitre 2 COHORTE ENFANT SCANNER **54**
PROTOCOLE D'ETUDE 55
Schéma d'étude, inclusion des enfants 55
Données d'exposition 56
Estimation des doses 58
Données cliniques 61
Suivi de mortalité 61
Identification des cas de cancer et suivi d'incidence 61
Ethique et Information aux patients 62
Intégration au projet européen Epi-CT 63
MISE EN PLACE ET SUIVI : AVANCEMENT AU 31.12.2011 65
Identification et inclusion des enfants (RIS/PMSI/PACS) 65
Collecte et traitement des données d'exposition (RIS/PMSI/PACS) 67
Collecte et traitement des données cliniques (PMSI) 67
Recherche du statut vital (RNIPP) 68
Recherche des diagnostics de cancer (RNCE et dossiers médicaux) 69
Chapitre 3 EXPOSITIONS PEDIATRIQUES A LA SCANOGRAPHIE **70**
NOTIONS PRELIMINAIRES 70
Aspects techniques de la scanographie 70
Protocole radiologique et paramètres d'acquisition 72
Indicateurs dosimétriques utilisés en scanographie 74

VARIABILITE DES PRATIQUES D'OPTIMISATION DES PROTOCOLES RADIOLOGIQUES 75
Matériel et méthodes 75
Résultats 77
DISCUSSION 82
Résultats principaux et apport de l'étude 82
Représentativité des pratiques des services de radiologie par rapport à l'ensemble de l'activité de scanographie pédiatrique en France 84
Incertitudes associées à l'estimation de doses et limites de l'évaluation dosimétrique 85
Chapitre 4 PREDICTION DU RISQUE DE CANCER INDUIT PAR DES EXPOSITIONS PEDIATRIQUES A LA SCANOGRAPHIE 89
METHODES APPLIQUEES 89
Démarche méthodologique 89
Modèles dose-réponse 91
Sélection et estimation de modèles 92
Estimation des expositions 96
Caractérisation des risques 97
SYNTHESE DES RESULTATS 101
Description des expositions 101
Risques de cancer « spontanés » et attribuables à la réalisation d'un examen scanner 101
Variabilité d'excès de risque en fonction des protocoles radiologiques 105
DISCUSSION 106
Résultats principaux 107
Forces et limites méthodologiques 109
Apports de l'étude 115
Chapitre 5 ESTIMATION DE LA RELATION DOSE-REPONSE ENTRE RISQUE DE CANCER ET EXPOSITION AU SCANNER DANS LA COHORTE 117
ESTIMATION DE RISQUE ET INDICATION DE L'EXAMEN 117
L'indication des examens : un biais possible dans l'estimation de risque radio-induit 117
Prédispositions au cancer : sélection de facteurs d'intérêt 119
METHODES D'ANALYSE DOSE-REPONSE 126
Sélection et suivi de la population 126
Evaluation des expositions 126
Analyses statistiques 127
DESCRIPTION DE LA POPULATION D'ETUDE 132
Caractéristiques à l'inclusion, durée de suivi 132
Expositions au scanner 132
Mortalité toutes causes 134
Incidence de cancer 134
PREDISPOSITIONS AU CANCER DANS LA POPULATION D'ETUDE 135
Prévalence des facteurs de prédisposition 135
Prédispositions et exposition au scanner 137

Prédispositions et risque de mortalité (toutes causes) 138
Prédispositions et risque de cancer 138
EXPOSITION AU SCANNER ET RISQUE DE CANCER 140
Risque de tumeur du SNC 140
Risque de leucémie 141
Risque de lymphome 142
Effets modifiants 144
Analyses de sensibilité 145
DISCUSSION 147
Risque de cancer associé à l'exposition radiologique : résultats principaux 147
Spécificités de la population d'étude 154
Qualité et exhaustivité des données 156
Apports et limites de l'étude 158
DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES 162
Apports principaux 162
Perspectives d'étude 165

ANNEXES

Annexe 1 Publication : *Radiat Environ Biophys* 2014 53 (1):39-54
Annexe 2 Publication : *Br J Cancer* 2014. doi:10.1038/bjc.2014.526
Annexe 3 Modèles de scanner utilisés dans 22 services de radiologie au cours de la période 2000–2011
Annexe 4 Calculateurs de dose en scanographie
Annexe 5 Calcul de l'indice de dose en scanographie à partir du profil de coupe
Annexe 6 Variabilité de dose au cerveau associée à différents protocoles d'exploration du crâne définis pour un même modèle de scanner
Annexe 7 Evolution des doses aux organes associées aux différents protocoles utilisés dans les services entre 2000 et 2011
Annexe 8 Distributions assignées aux paramètres des mesures de risque de l'EQRS
Annexe 9 Fonctions de survie sans cancer et de risques « spontanés » cumulés de cancer estimées pour l'EQRS
Annexe 10 Répartition des actes de scanographie dans la cohorte en fonction la zone anatomique explorée et selon la présence de facteurs de prédisposition
Annexe 11 Distribution des doses cumulées aux organes reçues par les enfants de la cohorte, selon la présence de facteurs de prédisposition
Annexe 12 Estimations dose-réponse du risque de cancer dans la cohorte, selon différentes méthodes d'estimation et logiciels d'analyse

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Nombre total d'actes d'imagerie médicale utilisant les rayonnements ionisants dans la population entière en 2007 et parmi les individus âgés moins de 15 ans en 2010

Tableau 2 Doses efficaces et doses équivalentes à l'organe associées à des examens standards de radiologie conventionnelle et de scanographie, estimées pour des pratiques radiologiques adulte et pédiatrique en France sur la période 2000-2009

Tableau 3 Etudes de cohorte sur les expositions médicales aux rayons-X à fortes doses cumulées

Tableau 4 Résultats principaux des études sur le risque de cancer après exposition au scanner

Tableau 5 Fréquences des enfants inclus et des actes de scanographie, pour la période 2000–2011, par service de radiologie

Tableau 6 Fréquences des examens par scanographie reçus par les enfants inclus dans la cohorte « Enfant Scanner » entre 0 et 10 ans (en 2000–2011) selon la zone anatomique explorée

Tableau 7 Liste des protocoles collectés dans 22 services de radiologie pour la période 2000–2011

Tableau 8 Statistiques descriptives des doses aux organes (mGy) parmi l'ensemble des protocoles de scanographie collectés dans 22 services de radiologie entre 2000 et 2011

Tableau 9 Description des populations d'études et des expositions considérées pour l'estimation des modèles dose-réponse utilisés pour l'EQRS

Tableau 10 Modèles dose-réponse utilisés pour l'EQRS et estimations des paramètres d'excès de risque relatif et absolu

Tableau 11 Nombres de protocoles radiologiques et d'actes de scanographie et description des distributions de dose à l'organe, selon le type de procédure, parmi 86 965 examens réalisés chez des enfants de moins de 10 ans dans 16 services hospitaliers de radiologie entre 2004 et 2009

Tableau 12 Risques de cancer en excès, cumulés vie entière, associés à 100 000 examens de scanographie (valeurs médianes et intervalle d'incertitude à 90% de *Lifetime attributable risk*), pour différente types d'examen et selon l'âge et le sexe de l'enfant examiné

Tableau 13 Risques « spontanés » et risques en excès de cancers associés à 100 000 actes de scanographie à 5 ans, cumulés pendant 20 ans après l'exposition et sur la vie entière

Tableau 14 Distribution de *Lifetime attributable risk* (valeurs médianes et intervalle d'incertitude à 90% pour 100 000 examens) en fonction de la variabilité de dose entre examens du crâne et du thorax réalisés avec différents protocoles

Tableau 15 Niveaux de risques de cancer potentiellement radio-induits par des actes de scanographie réalisés en pédiatrie en France

Tableau 16 Facteurs de prédisposition au cancer identifiés parmi les enfants de la cohorte : codes CIM-10 utilisés, types histologiques associés et risques relatifs rapportés dans la littérature

Tableau 17 Codes morphologiques et incidence de cancer dans la cohorte (période 2000–2011)

Tableau 18 *Standardized Incidence Ratio* (IC 95%) de cancer dans la cohorte *vs* population générale française

Tableau 19 Prévalence de facteurs de prédisposition au cancer dans la cohorte *vs* taux en population générale

Tableau 20 Exposition des enfants de la cohorte à la scanographie selon leur prédisposition au cancer

Tableau 21 Taux d'incidence et risque relatif de cancer associés à différents facteurs de prédisposition

Tableau 22 Délai (en semaines) entre le report de premiers symptômes tumoraux et le diagnostic de cancer, pour 27 cas incidents de tumeur du système nerveux central

Tableau 23 Estimations du risque de tumeur du SNC, de leucémie et de lymphome associés aux doses cumulées aux organes

Tableau 24 Modifications d'effet sur l'estimation d'excès de risque relatif de cancer associés à la scanographie

Tableau 25 Analyses de sensibilité pour l'estimation d'excès de risque relatifs de tumeur du SNC, de leucémie et de lymphome associés aux doses cumulées aux organes

Tableau 26 Exposition des enfants de la cohorte à la scanographie durant la première de suivi, selon leur prédisposition au cancer et la survenue d'un décès après 1 an de suivi

Tableau 27 Excès de risque relatif (ERR) par mGy estimés parmi l'ensemble des enfants de la cohorte et issus des premières études sur l'exposition à la scanographie

Tableau 28 Excès de risque relatif (ERR) par mGy estimés parmi les enfants de la cohorte sans facteur de prédisposition et à partir de la *Life Span Study*

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Dose efficace annuelle moyenne de radioactivité reçue en France en 2010
Figure 2 Répartition de la fréquence d'actes diagnostiques et de la dose efficace associée à ces examens, selon modalités d'imagerie, pour les enfants âgés de 0 à 15 ans en France en 2010
Figure 3 Données disponibles pour étudier les risques associés aux expositions aux rayonnements ionisants, en fonction du niveau de dose et de la durée d'exposition
Figure 4 Excès de risque relatif de décès par cancer solide estimés à partir de la *Life Span Study* pour différentes catégories de dose (suivi 1950–1997)
Figure 5 Excès de risque relatif de décès par leucémie estimés à partir de la *Life Span Study* selon l'âge à l'exposition et le temps de suivi (suivi 1950–2000)
Figure 6 Etude « Enfant Scanner » : situation géographique des centres hospitaliers d'inclusion des enfants
Figure 7 Sources des données d'exposition disponibles sur la période 1995–2011 : nombre de services de radiologie
Figure 8 Projet EPICT : nombre attendu d'enfants inclus à partir de chacune des cohortes nationales
Figure 9 Constitution de la cohorte « Enfant Scanner » : période 2000–2011
Figure 10 Description d'un appareil de scanographie
Figure 11 Illustration du faisceau d'irradiation en mode d'acquisition hélicoïdale
Figure 12 Illustration du faisceau d'irradiation en fonction du pitch
Figure 13 Indices de Dose en Scanographie dans le Volume associés à des protocoles utilisés dans 22 services de radiologie entre 2000 et 2011 et niveaux de référence diagnostique en France en pédiatrie
Figure 14 Evolution des valeurs médianes de dose à l'organe associées aux protocoles de scanographie collectés dans 22 services de radiologie entre 2000 et 2011
Figure 15 Risque relatif de tumeur du système nerveux central et de leucémies par catégorie de dose cumulée à l'organe

LISTE DES ENCADRES

Encadré 1 Rayonnements ionisants
Encadré 2 Principaux indicateurs dosimétriques des rayonnements ionisants
Encadré 3 Epidémiologie des cancers de l'enfant en France
Encadré 4 Systèmes d'information en radiologie

Acronymes

2D	Visualisation en 2 dimensions
3D	Visualisation en 3 dimensions
ALARA	*As Low As Reasonable Achievable* : principe d'optimisation en imagerie médicale
APHP	Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
ASN	Autorité de sûreté nucléaire
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
CépiDC	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale)
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIM-10	Classification Internationale des Maladies 10ème édition
CIPR	Commission Internationale de Protection Radiologique
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CNAMTS	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNIL	Commission Nationale Informatique et Liberté
CT-Expo	Logiciel de calcul de dose en scanographie développé par le service de radiologie expérimentale de l'université de médecine d'Hanovre (Allemagne)
DDREF	*Dose and Dose-Rate Effectiveness Factor*
DICOM	*Digital Imaging and Communications in Medicine*
Eco-Santé	Base de données démographiques, économiques, sanitaires et sociales gérée par l'Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé
EGB	Echantillon Généraliste des Bénéficiaires - représentatif au 1/97 de la population française des personnes affiliées à la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS)
Epi-CT	*Epidemiological study to quantify risks for paediatric computerized tomography and to optimise doses* : projet européen d'étude des risques associés à la scanographie
EQRS	Evaluation Quantitative de Risque Sanitaire
ER	Excès de Risque
ERA	Excès de Risque Additif
ERR	Excès de Risque Relatif
Euratom	Traité instituant la communauté européenne de l'énergie atomique
FP	Facteur de prédisposition au cancer
FP7	7ème programme-cadre pour la recherche et le développement technologique de la Commission Européenne
GE	*General Electric Healthcare* (Chalfont St Giles, Royaume-Uni)
Gy	Gray (unité de mesure de dose de rayonnements ionisants absorbée ou équivalente)
HAS	Haute Autorité de Santé
IC	Intervalle de confiance
ICCC	Classification Internationale des Cancers de l'Enfant
ICD-O-3	Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie 3ème édition
IDS	Indice de Dose en Scanographie
IDSP	Indice de Dose en Scanographie Pondéré
IDSV	Indice de Dose en Scanographie pondéré dans le Volume
$IDSV_n$	Indice de Dose en Scanographie pondéré dans le Volume normalisé pour 100 mAs
INCa	Institut National du Cancer
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IRDES	Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRSN	Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire
kv	Kilovolt (unité de mesure d'une tension électrique)
LAR	*Lifetime Attributable Risk* : excès de risque cumulé induit par une exposition aux rayonnements ionisants

LBR	*Lifetime Background Risk* : risque cumulé “spontané” (sans exposition aux rayonnements ionisants)
LFR	*Lifetime Fractional Risk* : rapport entre excès de risque cumulé induit par une exposition aux rayonnements ionisants et risque cumulé “spontané” (sans exposition aux rayonnements ionisants)
LSS	*Life Span Study* : cohorte des survivants des bombardements d’Hiroshima et Nagasaki, Japon, 1945
mAs	Milliampère (unité de mesure d’une intensité électrique)
MEN1/MEN2	Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1/type 2
NCI	*National Cancer Institute* (Bethesda, Maryland, Etats-Unis)
NCICT	Logiciel de calcul de dose en scanographie développé par le département de recherche sur les radiations du National Cancer Institute/ National Institute of Health (Bethesda, Maryland, Etats-Unis)
NF1/NF2	Neurofibromatose de type 1 (ou maladie de Recklinghausen)/type 2
NIH	*National Institute of Health* (Bethesda, Maryland, Etats-Unis)
NIP	Numéros d’Identification Personnels
NIR	Numéro d'Inscription au Répertoire – numéro d’identification unique des individus nés en France métropolitaine et dans les départements d'outre-mer attribué par l’Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE)
NRC	*National Research Council/United States National Academies* (Washington, D.C, Etats-Unis)
NRD	Niveaux de Référence Diagnostiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PA	Personnes-années
PACS	*Picture Archiving and Communication System* : Système d’information en radiologie médicale
PerMoS	*Performance and Monitoring Server for Medical Data*
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RB1	Gène RB1
RERF	*Radiation Effects Research Foundation* (Hiroshima, Japon)
RI	Rayonnement Ionisant
RIS	*Radiological Information System* – système d’information en radiologie médicale
RNCE	Registre National des Cancers de l’Enfant
RNHE	Registre National des Hémopathies malignes de l’Enfant
RNIPP	Registre National d’Identification des Personnes Physiques
RNTSE	Registre National des Tumeurs Solides de l’Enfant
RR	Risque Relatif
SFIPP	Société Francophone d’Imagerie Pédiatrique et Prénatale
SFMN	Société Française de Médecine Nucléaire
SFR	Société Française de Radiologie
SNIIRAM	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
SI	Système d’Information
SIDA	Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise
SIR	*Standardized Incidence Ratio*: ratio standardisé entre un nombre de cas observé dans la population d’étude et un nombre de cas attendus à partir du taux d’incidence en population générale
SMR	*Standardized Mortality Ratio*: ratio standardisé entre un nombre de décès observé dans la population d’étude et un nombre de décès attendus à partir du taux de mortalité en population générale
SNC	Système Nerveux Central
Sv	Sievert (unité de mesure de dose efficace de rayonnements ionisants)
TI	Taux d’Incidence
UNSCEAR	*United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation* (Vienne, Autriche)
VIH	Virus d’Immunodéficience Humaine
W_R	Facteur de pondération radiologique
W_T	Facteur de pondération tissulaire
ω_{ADD}	Facteur de pondération entre de l’Excès de risque additif

INTRODUCTION

La scanographie est une technique d'imagerie médicale, utilisée principalement dans un objectif diagnostique, parmi les plus performantes pour bon nombre d'indications. Depuis son invention dans les années 1970, le nombre d'actes réalisés a considérablement augmenté du fait de développements technologiques importants et de l'amélioration de la disponibilité des scanners dans les structures de santé et les laboratoires d'imagerie médicale. Aujourd'hui, la scanographie fait partie de l'arsenal diagnostique courant dans les pays de niveau d'accès aux soins comparable à celui de la France et des autres pays européens.

Parallèlement aux gains cliniques considérables apportés par cette technologie, des interrogations émergent sur les risques pour la santé des expositions aux rayons-X occasionnées par ces examens radiologiques, et s'accentuent à mesure de la multiplication des actes (Brenner and Hall 2007). Cette question se pose tant au niveau individuel qu'en termes de santé publique du fait de l'importance de l'exposition collective dans la population. Les rayons-X sont en effet connus pour augmenter, en particulier, le risque de cancer (IARC 2000). Les études épidémiologiques mettant en évidence le caractère carcinogène de cet agent ont cependant été réalisées principalement pour des expositions à des doses élevées de rayons-X, notamment lors des bombardements atomiques des villes d'Hiroshima et Nagasaki en 1945 ainsi que du traitement par radiothérapie de patients affectés par des pathologies malignes ou bénignes (Laurier and Hill 2013). Pour des expositions plus faibles, des incertitudes importantes subsistent sur la quantification du risque de cancer. La question de l'existence même d'un risque associé à ces niveaux d'exposition aux radiations, notamment ceux associés à la scanographie, reste controversée (Tubiana et al. 2005; Mothersill and Seymour 2013; Brenner 2014).

Dans ce contexte, il apparait nécessaire de fournir des éléments de preuve directement issus de l'observation de l'incidence de cancer après exposition à des examens par scanographie. Des premiers résultats ont été publiés entre 2012 et 2014, à partir d'études réalisées en Grande-Bretagne (Pearce et al. 2012b), en Australie (Mathews et al. 2013) et à Taiwan (Huang et al. 2014), suggérant des augmentations de risque de cancer (en particulier de tumeur cérébrale et de leucémie). Les approches méthodologiques utilisées limitaient cependant l'interprétation de ces résultats (Walsh et al. 2014).

La cohorte « Enfant Scanner », mise en place en France par l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), tente aussi d'apporter des estimations du risque de cancer potentiellement induit par des examens de scanographie. Cette étude se focalise sur la radiologie pédiatrique. Les enfants, plus sensibles aux radiations que les adultes (UNSCEAR 2013), constituent en effet une population « à risque » pour laquelle la protection contre les effets à long terme est d'autant plus nécessaire que l'espérance de vie est longue.

A partir de la cohorte « Enfant Scanner », les travaux présentés ici visent à caractériser les expositions des enfants recevant des examens diagnostiques par scanographie en France et à fournir des éléments de quantification du risque de cancer associé à ces expositions. Le second axe repose, d'une part, sur une évaluation quantitative de risque sanitaire (EQRS) et, d'autre part, sur le suivi épidémiologique des enfants de la cohorte.

Le premier chapitre de ce rapport précise la problématique du risque de cancer possiblement associé aux actes de scanographie réalisés en pédiatrie par rapport aux mesures de protection des patients qui doivent être mises en place et consolidées. Le second chapitre détaille le protocole de l'étude « Enfant Scanner » et les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse pour la constitution de la cohorte et le suivi d'incidence jusqu'au 31 décembre 2011. Le troisième chapitre présente des estimations dosimétriques associées aux protocoles radiologiques utilisés entre 2000 et 2011 par les services hospitaliers participant à l'étude, et décrit la variabilité des pratiques d'optimisation entre les services au cours du temps. A partir d'une démarche d'EQRS, le quatrième chapitre fournit une synthèse quantitative de l'état des connaissances sur les risques de cancer induits par les rayons-X, afin de présenter des prédictions du risque possiblement induit par des actes de scanographie. Le cinquième chapitre analyse la relation dose-réponse entre le risque de cancer et la dose cumulée de rayons-X reçue au cours d'examens répétés pendant l'enfance, à partir du suivi d'incidence dans la cohorte. Le dernier chapitre est une discussion générale de ces résultats et présente des perspectives de recherche et de radioprotection issus de ces travaux. Les articles scientifiques issus de la thèse sont fournis en annexes.

Chapitre 1 PROBLEMATIQUE

Ce chapitre décrit tout d'abord les expositions collectives et individuelles associées à la scanographie, mettant en évidence, d'une part, l'importance de ces expositions comparativement à celles liées aux autres techniques d'imagerie médicale et, d'autre part, le manque de données concernant les pratiques spécifiques en pédiatrie. Les connaissances actuelles sur les risques de cancer possiblement associés à ce type d'exposition sont brièvement exposées, ainsi que les recommandations et les mesures de radioprotection des patients actuellement en vigueur.

EXPOSITIONS PEDIATRIQUES A LA RADIOLOGIE DIAGNOSTIQUE

Fréquences d'exposition de la population à la radiologie diagnostique

Données globales d'exposition en France

En 2007, environ 74,6 millions d'actes diagnostiques utilisant les rayonnements ionisants (RI) ont été réalisés en France – correspondant à 1,2 acte en moyenne par an et par habitant (tous âges confondus) (Etard et al. 2012). L'imagerie médicale diagnostique représente 35% de la dose efficace de RI reçue par la population française – soit une exposition moyenne de 1,3 mSv par habitant par an (Figure 1).

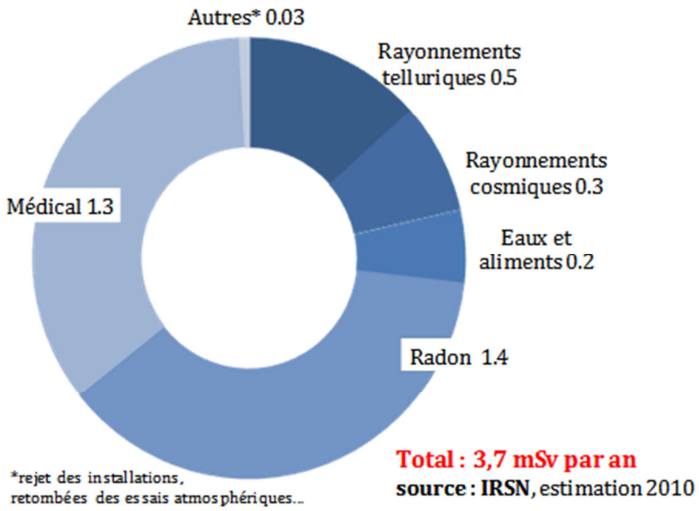


Figure 1 Dose efficace annuelle moyenne de radioactivité reçue en France en 2010

D’après une enquête nationale réalisée en 2007 (Etard et al. 2012), la radiologie conventionnelle représente 63% de l’ensemble des procédures, la radiologie dentaire 25% et la scanographie 10% des procédures (Tableau 1). Parmi les 7,6 millions d’actes de scanographie réalisés pendant l’année, moins de 2% étaient réalisés pour des enfants de moins de 15 ans.

Encadré n° 1 : Rayonnements ionisants

Les rayonnements ionisants (RI) sont des rayonnements de nature différente (ondes électromagnétiques (rayons gamma ou X – ayant une grande capacité de pénétration dans la matière) ou particules (alpha, bêta ou neutrons)) et d'énergie variable. Ils sont produits soit par désintégration de radionucléides (appelée radioactivité), soit par des générateurs électriques (générateurs de rayons-X ou accélérateurs). L’exposition aux RI peut être externe (notamment en cas d’exposition aux rayons-X) ou liée à une contamination interne résultant de l’incorporation de radionucléides dans l’organisme (notamment par l’alimentation). La radiologie conventionnelle, dentaire, interventionnelle et la scanographie utilisent les rayonnements produits par des générateurs de rayons-X. Tous les RI sont classés par le Centre International de Recherche sur le Cancer/Organisation Mondiale de la Santé (CIRC/OMS) comme cancérigènes certains pour l’homme (monographies n°75 et 78). Cette classification résulte principalement de résultats épidémiologiques pour des niveaux d’exposition modérés à élevés (en particulier >100 mSv).

Expositions pédiatriques

D’après les données de l’Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) – représentant 1/97 bénéficiaires de la Caisse Nationale de l’Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), environ 600 actes de radiologie diagnostique pour 1 000 enfants âgés de 0 à 15 ans ont été réalisés en France en 2010 (Tableau 1) – correspondant à une dose efficace moyenne de 0,18 mSv par enfant, d’après un rapport de l’IRSN publié en 2013 (IRSN 2013). Plus de 97% de ces actes étaient des procédures de radiologie conventionnelle (incluant la radiologie dentaire). Les examens de scanographie représentent 2% des actes de radiologie diagnostique – soit 13 actes pour 1 000 enfants au cours de l’année (*vs* 579 actes de radiologie conventionnelle ou dentaire pour 1 000 enfants). La fréquence des actes de scanographie est donc moindre en pédiatrie que chez l’adulte.

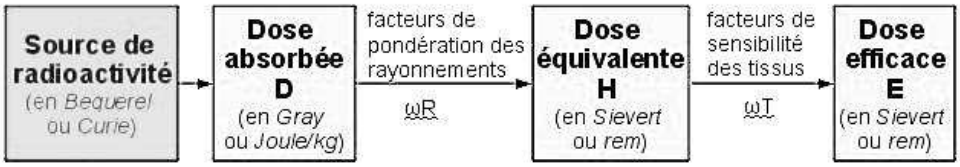
En pédiatrie, la médecine nucléaire et la radiologie interventionnelle représentent moins de 1% des actes effectués. Les actes radiologiques parmi les enfants de moins d'un an représentent 730 actes en 2010 pour 1 000 enfants. Ce nombre diminue très nettement entre 1 et 5 ans (200 actes pour 1 000 enfants) puis augmente progressivement jusqu'à l'adolescence pour atteindre environ 1 070 actes pour 1 000 enfants de 10 à 15 ans. La radiologie dentaire occasionne des très faibles doses (Tableau 2) mais représente, parmi les patients de 5 ans et plus, 50% des actes de radiologie. Hors radiologie dentaire, les examens de radiologie pédiatrique concernent essentiellement des enfants de moins d'1 an – 730 actes/1 000 enfants *vs* 190/1 000 enfants de 1 à 5 ans, 250/1 000 enfants de 5 à 10 ans et 530 actes/1 000 enfants de 10 à 15 ans. Les actes de scanographie concernent aussi majoritairement les nourrissons et les adolescents. La fréquence d'exposition est de 18 et 23 actes pour 1 000 enfants âgés respectivement de moins d'1 an et de 10 à 15 ans *vs* 6 à 9 parmi les enfants âgés de 1 à 10 ans. Ces examens sont principalement des explorations de la tête et du cou (de 50% à 70% des examens selon la classe d'âge). La fréquence des explorations thoraciques diminue avec l'âge de l'enfant (de 40% chez le nourrisson à 7% chez l'enfant de 10 à 15 ans). Les explorations de la région abdomino-pelvienne représentent quant à elles 5 à 15 % des actes de scanographie.

Tableau 1 Nombre total d'actes d'imagerie médicale utilisant les rayonnements ionisants dans la population entière en 2007 et parmi les individus âgés moins de 15 ans en 2010

	Population générale (2007) (Etard et al. 2012)			**Pédiatrie 0-14 ans (2010)** (IRSN 2013)		
	Nombre total d'actes	(%)	Nombre d'actes/ 1 000 habitants	Nombre total d'actes	(%)	Nombre d'actes/ 1 000 habitants*
Radiologie conventionnelle (hors dentaire)	47 012 200	(63,0)	758,7	3 722 412	(55,3)	328,1
Dentaire	18 430 150	(24,7)	297,4	2 848 820	(42,3)	251,1
Scanographie	7 563 920	(10,1)	122,1	144 086	(2,1)	12,7
Médecine nucléaire	1 177 120	(1,6)	19,0	15 884	(0,2)	1,4
Radiologie interventionnelle diagnostique	439 610	(0,6)	7,1	2 269	(0,03)	0,2
TOTAL	74 623 000	(100,0)	1204,3	6 733 471	(100,0)	593,5

*Taux parmi les patients âgés de 0 à 15 ans révolus rapportés à la population moyenne en 2007, France entière, des individus de 0-14 ans (Source : INSEE, bases Eco-Santé France http://www.ecosante.fr/, accès le 12 juin 2014)

Encadré n° 2 : Principaux indicateurs dosimétriques des rayonnements ionisants



Dose absorbée – L'importance d'une irradiation est définie par l'énergie déposée localement. La dose absorbée exprime en un point la quantité d'énergie cédée par les rayonnements à l'unité de masse exposée. L'unité de mesure est le Gray (Gy) qui correspond à 1 joule par kilogramme. En radioprotection, cet indicateur de dose désigne la dose moyenne absorbée par un tissu, un organe ou le corps entier.

Dose équivalente – Afin de tenir compte de la nocivité des différents types de rayonnement (X, gamma, alpha,…), un facteur de pondération radiologique (w_R) est appliqué à la dose absorbée. La dose équivalente ainsi calculée fournit un indicateur d'exposition comparable entre les différents types de RI. Les w_R sont des valeurs opérationnelles pour la radioprotection. Ils sont définis par la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) en fonction des effets biologiques, associés à chaque type de RI, observés lors d'expériences de radiobiologie (efficacité biologique relative). La dose équivalente s'exprime en sievert (Sv). Une dose équivalente de rayons-X de 1 Sv représente une dose absorbée de 1 Gy (w_R=1) (ICRP 2007).

Dose efficace – La dose efficace correspond à la somme des doses équivalentes, délivrées par exposition interne et externe aux différents tissus et organes du corps, pondérées par un coefficient de risque, ou facteur de pondération tissulaire (w_T). Ce coefficient w_T est lié au risque d'effets stochastiques pour l'organe. Les w_T sont aussi définis par la CIPR en tenant compte des données relatives au risque de cancer et d'effets héréditaires associé à l'exposition du tissu ou organe (ICRP 2007). La dose efficace correspond donc à la dose virtuelle qui, en irradiation totale par des photons, entrainerait un risque d'effets stochastiques de même importance que celui associé à la somme des expositions reçues par l'individu à différents organes et par différents rayonnements. L'unité de la dose efficace est aussi le Sv.

Augmentation de l'utilisation la scanographie au cours du temps

En Europe, aux Etats-Unis et au Japon, on estimait, dans les années 90, des fréquences annuelles de 15 à 100 actes de scanographie par 1 000 habitants selon les pays (tous âges confondus) (Chodick et al. 2007). La fréquence d'utilisation de la scanographie a cependant considérablement augmenté au cours des 10–20 dernières années.

En Australie, la fréquence d'examens réalisés pour des enfants âgés de 0 à 18 ans a augmenté continuellement entre 1986 et 2008, avec un taux moyen de 5% par an (Brady et al. 2011). En Grande-Bretagne, le nombre d'actes de scanographie pour des patients âgés de 0 à 21 ans a doublé en 10 ans, entre 1993 et 2002 (Pearce et al. 2012a). Aux Etats-Unis, la même tendance a été observée, avec un nombre d'actes de scanographie, tous âges confondus, 3 fois supérieur en 2010 par rapport à 1996 avec un taux moyen d'augmentation de 8% par an (Smith-Bindman et al. 2012). Dans toutes ces études, l'augmentation de la fréquence d'examens était particulièrement marquée pour les patients de plus de 15 ans ; un infléchissement de la tendance au cours des 10–15 dernières années, voire une fréquence stable, était observée pour les patients les plus jeunes, du fait d'une utilisation de plus en plus fréquente d'examens non irradiants tels l'échographie ou l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) en pédiatrie. En France, les données disponibles ne permettent pas de décrire l'évolution des pratiques spécifiquement en pédiatrie mais une augmentation du nombre d'examens, tous âges confondus, de 26% a été observée entre 2002 et 2007 (Etard et al. 2012).

Scanographie: une exposition collective importante

La part de la scanographie dans la dose médicale collective

Si les actes de scanographie ne représentent, sur une année, que 2% des examens de radiodiagnostic réalisés en France pour des enfants de 0 à 15 ans, ils contribuent pour plus du quart de la dose efficace totale associée à l'imagerie médicale diagnostique (Figure 2). Dans d'autres pays, dont le niveau d'accès aux soins est comparable à celui de la France, cette proportion s'étend de 20 à 70% de la dose collective associée à la radiologie diagnostique, selon la fréquence d'utilisation de la scanographie dans les pays (UNSCEAR 2008; Mettler et al. 2008b; Smith-Bindman et al. 2012).

Doses estimées par examen

La relative importance de la scanographie dans la dose collective totale associée à l'imagerie médicale s'explique par des doses de rayons-X bien supérieures à celles délivrées au patient lors d'examens de radiologie conventionnelle – par exemple, d'un rapport de 100 en termes de dose efficace pour des examens thoraciques (Tableau 2). Les valeurs de doses efficaces décrites en France sont tout à fait comparables à celles rapportées dans la littérature pour d'autres pays (Mettler et al. 2008a).

L'indicateur de dose efficace est cependant peu adapté à la caractérisation des expositions reçues en pédiatrie. En effet, elle est calculée comme une somme des doses aux organes, estimées pour un homme adulte « typique » (de 70 kg), pondérées par un coefficient représentant la radiosensibilité du tissu observée dans des études épidémiologiques de populations principalement adulte (voir Chapitre 1 – Encadré n°2). La dose efficace est donc indépendante du sexe et de l'âge des individus et n'intègre pas les différences de risque radio-induit, de certains types de cancer notamment, pour des individus exposés pendant l'enfance ou à l'âge adulte. Pour caractériser des expositions radiologiques en pédiatrie, il est donc préférable de considérer les doses équivalentes aux organes.

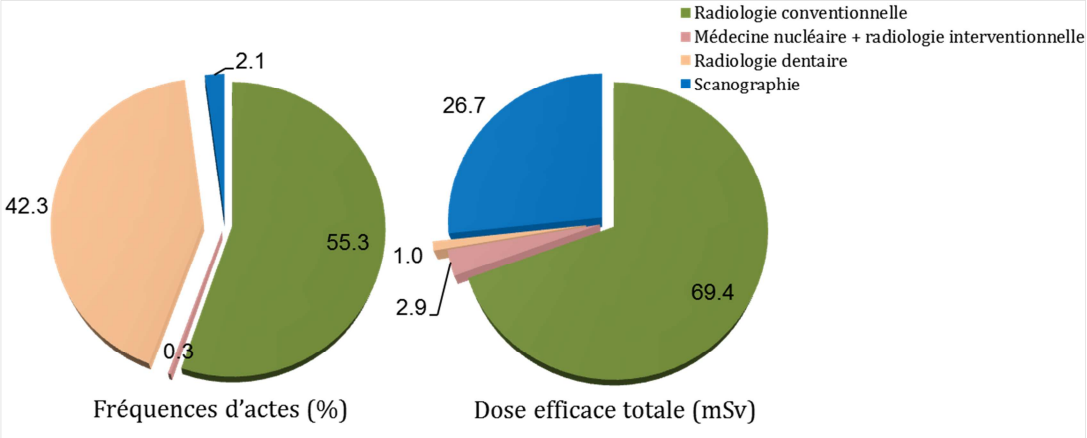


Figure 2 Répartition de la fréquence d'actes diagnostiques et de la dose efficace associée à ces examens, selon modalités d'imagerie, pour les enfants âgés de 0 à 15 ans en France en 2010 (IRSN 2013)

Pratiques en pédiatrie

A ce jour, peu de données sont disponibles sur les doses délivrées lors de procédures radiologiques diagnostiques en pédiatrie. Le Tableau 2 indique des valeurs de doses aux organes estimées à partir d'une étude multicentrique en France, la cohorte « Enfant Scanner » (Chapitre 2). Les estimations réalisées par (Bernier et al. 2012b) suggèrent par ailleurs une grande variabilité des doses délivrées aux enfants selon la technologie de l'équipement scanner et/ou le centre hospitalier de réalisation de l'examen, mais peu de différences en termes de dose moyenne aux organes selon l'âge du patient (<1 an *vs* 1–5 ans).

Tableau 2 Doses efficaces et doses équivalentes à l'organe associées à des examens standards de radiologie conventionnelle et de scanographie, estimées pour des pratiques radiologiques adulte et pédiatrique en France sur la période 2000-2009

	Dose efficace (mSv) **Adulte 2007** (Etard et al. 2010b)	Dose à l'organe (mGy) **Adulte 2008-2009** (IRSN 2010)		Dose à l'organe (mGy) **Pédiatrie 2000-2006** (Bernier et al. 2012b)
Radiologie conventionnelle				
Radiographie du crâne	0,05–0,1[1]			
Dentaire (panoramique)	0,024			
Mammographie de dépistage	0,16			
Radiographie du thorax	0,05	Poumons	0,2	
		Seins	0,05	
Radiographie de l'abdomen	1,9	Colon	2	
Scanographie				
Crâne	2,1–3,0[1]	Cerveau	50–70[2]	6–55[2]
Thorax	5,7	Poumons	20	1–30[2]
		Seins	20	1–30[2]
Abdomen	5,3	Colon	20	3–32[2]

[1]selon le nombre d'incidences [2]selon le protocole radiologique (l'équipement de radiologie et le service de radiologie)

RISQUE DE CANCER ASSOCIE A L'EXPOSITION SCANNER – ETAT DES CONNAISSANCES

Panorama des études épidémiologiques sur les expositions aux RI

De nombreuses études épidémiologiques ont été ou sont réalisées pour étudier les effets à long terme d'expositions aux RI (UNSCEAR 2006). Les niveaux et durées d'exposition varient selon la source d'exposition considérée (Figure 3) (Laurier and Hill 2013).

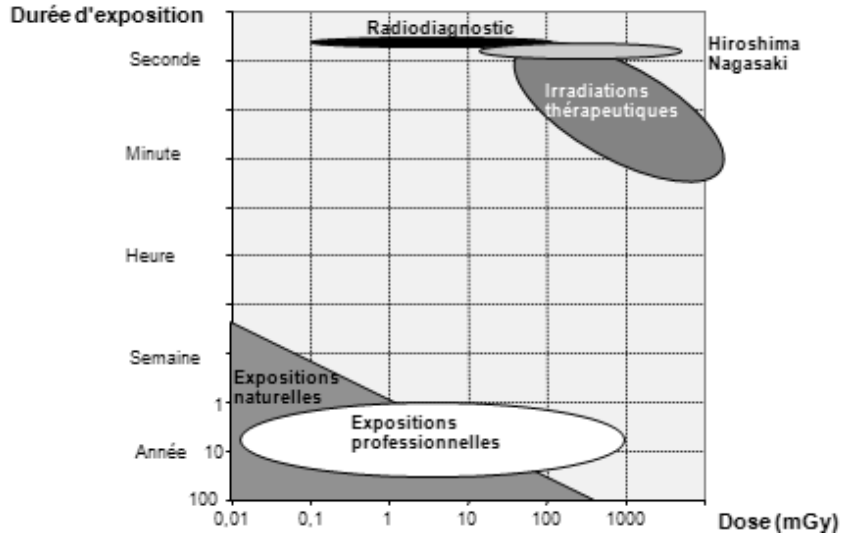


Figure 3 Données disponibles pour étudier les risques associés aux expositions aux rayonnements ionisants, en fonction du niveau de dose et de la durée d'exposition[1]

En **milieu professionnel,** les effets d'expositions externes chroniques et de contaminations internes, parmi des travailleurs du nucléaire, sont principalement étudiés. Les travailleurs du secteur médical (chirurgiens, radiologues,…) font aussi l'objet de recherches sur les effets associés à des expositions externes, répétées et prolongées. Les études sur les **expositions environnementales** s'intéressent à de multiples situations d'expositions externe et/ou interne (exposition résidentielle au radon, proximité d'un site nucléaire, retombées d'essais nucléaires, bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki, etc) ainsi qu'à des contaminations (inhalation d'iode radioactif, contamination par l'alimentation et l'eau de boisson, etc) en situation post-accidentelle (accidents des centrales nucléaires de Tchernobyl et de Fukushima en particulier).

[1] Source : (Laurier and Hill 2013)

Les expositions médicales des patients concernent principalement des expositions externes aux rayons-X, uniques ou fractionnées, à des débits de dose élevés dans le cas de la **radiothérapie** ou des niveaux de dose faibles (voire très faibles) dans le cas de la **radiologie diagnostique.**

En raison de la variété des modes d'exposition, les estimations de risque sont le plus souvent difficilement transposables d'une situation d'exposition à une autre. Les résultats portant sur des expositions externes non chroniques (bombardements d'Hiroshima et Nagasaki et radiothérapie en particulier) apportent néanmoins des informations pertinentes pour étayer les risques potentiellement associés à la radiologie diagnostique (voir Chapitre 1.2.5).

Cohorte des survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki

Une source d'information importante sur les risques radio-induits

En août 1945, deux bombes atomiques ont été larguées sur les villes de Hiroshima et de Nagasaki au Japon, dont la population totale était de l'ordre de 630 000 personnes. Les explosions ont entraîné 200 000 décès à court terme. À partir de 1950, un suivi des survivants a été mis en place et se poursuit aujourd'hui. L'étude de cohorte, nommée la *Life Span Study (LSS)*, inclut 86 600 individus, hommes et femmes de tous âges, pour lesquels l'exposition individuelle a été reconstituée. L'exposition, externe et reçue sur une très courte durée, comporte une large étendue de doses, de 0 à environ 4 000 mSv; 80% des individus ont reçu moins de 100 mSv, et moins de 3% ont reçu 1 000 mSv ou plus. Le suivi de la cohorte a été récemment mis à jour jusqu'à la fin de l'année 2003, ce qui représente 58 années après l'exposition (Ozasa et al. 2012).

Les nombreuses analyses réalisées à partir de cette surveillance épidémiologique montrent une augmentation du risque de cancer associée à l'exposition aux radiations, pour de nombreuses localisations tumorales (Preston et al. 2007; Hsu et al. 2013), avec des délais de latence variables selon le site de cancer (de <5 ans à quelques dizaines d'années). La comparaison du risque de décès par cancer dans cette cohorte avec celui de la population japonaise non exposée montre un excès de risque de cancers solides de 5% (Ozasa et al. 2012), et de leucémies de 30% (Hsu et al. 2013).

Pour les cancers solides, l'excès de risque persiste près de 60 ans après l'exposition. Pour les leucémies, l'excès de risque est maximal 5 à 15 ans après une exposition durant l'enfance, et un excès de risque a aussi été observé après exposition *in utero*. L'augmentation de risque de cancer, tous sites confondus, était observée pour des expositions (post-natales) de 5 à 125 mSv – correspondant à une dose moyenne de 34 mSv – ou supérieures (Figure 4). L'excès de risque n'était pas significatif pour des niveaux de dose plus faibles. Les coefficients de risque estimés pour des expositions inférieures à 100 mSv sont cependant en faveur d'une relation dose-réponse linéaire pour les cancers solides (linéaire-quadratique pour les leucémies) dans un range de dose de 0 à 4 Sv (Ozasa et al. 2012). Enfin, une augmentation du risque de décès par d'autres causes que le cancer, en particulier par maladies hématologiques, circulatoires et respiratoires, était également observée.

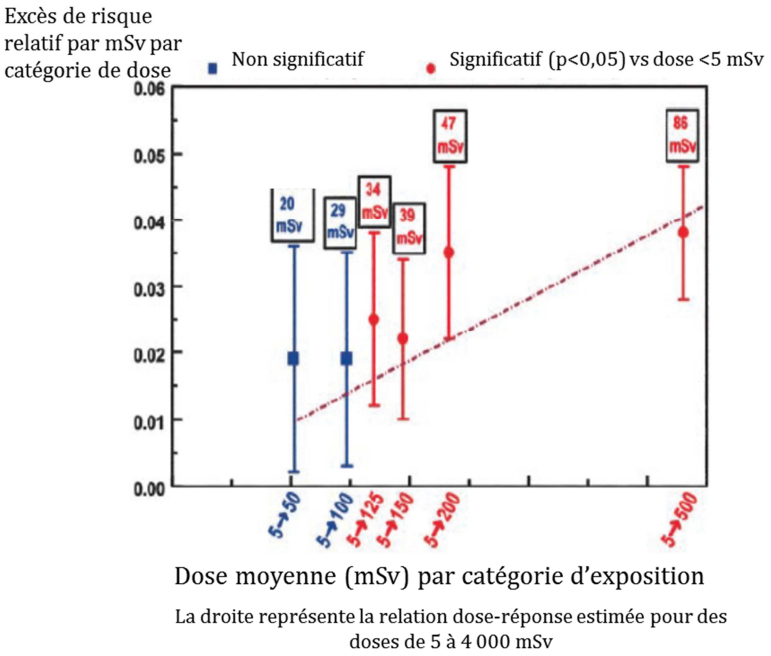


Figure 4 Excès de risque relatif de décès par cancer solide estimés à partir de la *Life Span Study* pour différentes catégories de dose (suivi 1950–1997)[2]

[2] Graphique issu de (Brenner et al. 2003) à partir des résultats publiés par (Preston et al. 2003)

Enfants et radiosensibilité

Le suivi des individus de la *LSS* a mis en évidence une augmentation du risque de cancer plus importante parmi les individus les plus jeunes au moment des bombardements. L'excès de risque chez les enfants était observé dans les années suivant l'exposition mais aussi quelques décennies plus tard. En 2006, l'*UNSCEAR*[3] concluait que les enfants sont plus sensibles aux radiations que les adultes, pour une même dose de RI reçue aux organes, pour la plupart des sites de cancer potentiellement radio-induits (UNSCEAR 2006).

L'excès de risque de leucémie et de syndromes myélodysplasiques après exposition pendant l'enfance (<10–20 ans) était en particulier 3 à 5 fois supérieur à celui estimé pour la population adulte (UNSCEAR 2013). L'effet de l'âge à l'exposition sur le risque radio-induit apparaissait le plus élevé dans les 10–20 années suivant l'exposition – période durant laquelle l'excès de risque est globalement observé (Figure 5).

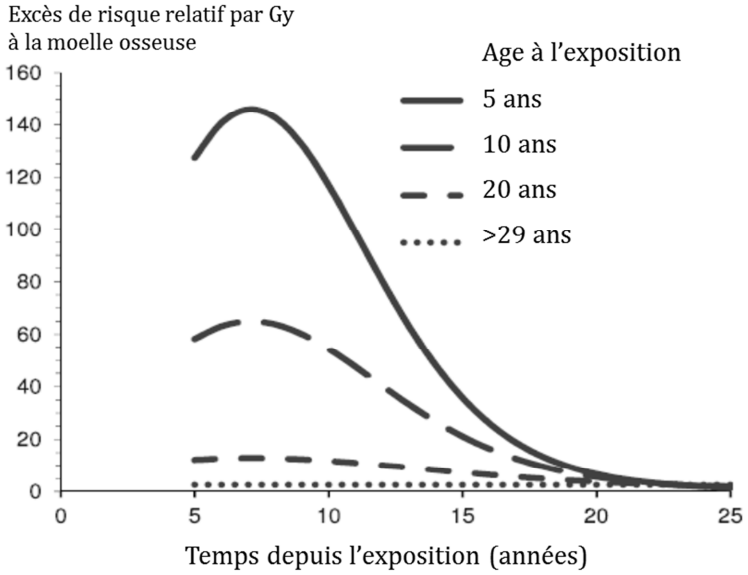


Figure 5 Excès de risque relatif de décès par leucémie estimés à partir de la *Life Span Study* selon l'âge à l'exposition et le temps de suivi (suivi 1950–2000)[4]

[3] *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation*

[4] Graphique issu de (Wakeford 2013) à partir des résultats publiés par (Richardson et al. 2009). Le suivi de la *LSS* ne débute que 5 ans après les bombardements ; aucune estimation de risque n'est donc disponible pour la période antérieure

La radiosensibilité des enfants était aussi élevée pour les tumeurs du système nerveux central (SNC). L'ERR par Gy était de 0,88 (IC 90% 0,28 ; 1,78) pour les individus exposés avant 20 ans, mais proche de 0 parmi les individus âgés de plus de 40 ans (Preston et al. 2007). La spécificité du risque radio-induit après une exposition pendant l'enfance se traduisait aussi par la survenue de tumeurs du SNC d'histologies différentes de celles observées chez l'adulte. Notamment, le risque de gliome était le plus élevé chez les plus jeunes enfants alors que le risque radio-induit chez les adultes concernait majoritairement des tumeurs bénignes (méningiomes en particulier).

On observait également des risques de cancer de la thyroïde, de mélanome et du sein plus élevés après des expositions pédiatriques. A l'inverse, pour certains sites de cancer (poumon, par exemple) et certains effets non cancérogènes, les enfants seraient les moins sensibles aux expositions radiologiques (UNSCEAR 2013). Les enfants sont donc une population spécifique pour laquelle les risques observés parmi les adultes ne sont, dans la plupart des cas, pas généralisables à des individus plus jeunes.

La *LSS* apparait cependant assez limitée pour étudier les risques de cancer associé spécifiquement aux expositions pédiatriques en raison du faible nombre d'enfants exposés. Le suivi des individus ayant débuté seulement 5 ans après les bombardements, les effets précoces, notamment les leucémies, ont aussi pu être sous-estimés (UNSCEAR 2013). D'autres études, notamment après des expositions médicales aux radiations (par radiothérapie, principalement), permettent cependant de consolider les résultats issus de la *LSS* et d'étayer l'effet de l'âge à l'exposition sur le risque de cancer (Karlsson et al. 1998; Sadetzki et al. 2005; Neglia et al. 2006).

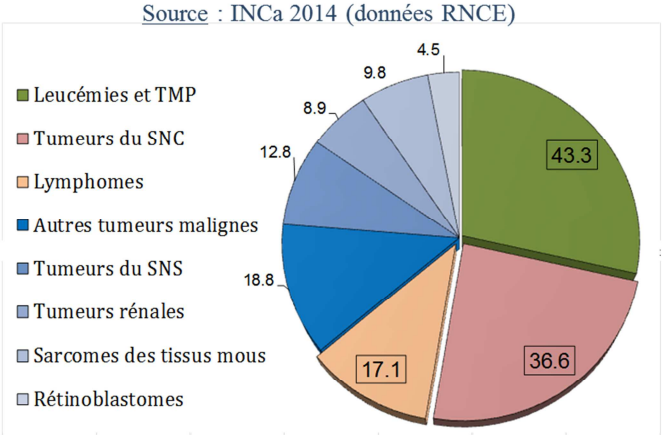
Encadré n°3 : Epidémiologie des cancers de l'enfant en France

D'après les données du registre national des cancers de l'enfant (RNCE), l'incidence annuelle de cancer en France est de 15,2 pour 100 000 enfants âgés de moins de 15 ans (taux brut en 2000–2010) – soit, en moyenne, 1 700 nouveaux cas diagnostiqués chaque année (Lacour et al. 2010; INCa 2014). Le risque cumulé de cancer avant l'âge de 15 ans est d'environ 1 pour 500 enfants (Lacour et al. 2010). Plus de 60% des cancers pédiatriques sont des tumeurs du SNC, des leucémies (essentiellement des leucémies aigües lymphoïdes et myéloïdes) et des lymphomes (Lacour et al. 2010; INCa 2014). L'incidence de tumeurs du SNC et de leucémies est la plus élevée parmi les enfants de moins de 5 ans tandis que celle de lymphome augmente fortement avec l'âge. L'incidence de cancers, tous types confondus, est 20% supérieure chez les garçons par rapport aux filles.

En 2010, le cancer a provoqué 287 décès parmi des enfants de moins de 15 ans – soit 7% de la mortalité dans ce groupe d'âge (INCa 2014). La survie globale des enfants atteints de cancer en France est estimée à 92% à 1 an et 82% à 5 ans, tous types de cancers et tous âges confondus (période 2000–2008). La survie à 5 ans varie cependant selon le groupe diagnostique, de 71–72% pour les tumeurs du SNC et les sarcomes des tissus mous à 99% pour les rétinoblastomes (85% et 93%, respectivement, pour les leucémies et les lymphomes), mais dépend très largement du type histologique des tumeurs.

Taux d'incidence annuelle de cancers de l'enfant (par million) en France en 2006–2010

Source : INCa 2014 (données RNCE)



TMP : syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques SNC : tumeurs du système nerveux central, intracrâniennes et spinales SNS : système nerveux sympathique *inclus néoplasmes réticulo-endothéliaux. Autres tumeurs malignes : tumeurs malignes osseuses (7.3), tumeurs germinales, trophoblastioques et gonadiques (5.3), mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales (4.4), tumeurs hépatiques (1,6), autres (0,2)

Taux d'incidence annuelle, standardisés monde, de cancers pédiatriques (par million) en France en 2006–2010, par groupe d'âge

Source : INCa 2014 (données RNCE)

	Age (années)			
	<1	**1-4**	**5-9**	**10-14**
Leucémies et TMP	42,0	69,5	37,8	28,2
Lymphomes	4,4	9,0	15,2	28
Tumeurs du SNC	38,9	43,8	35,6	31,5

Expositions par radiothérapie : des risques associés à de fortes doses de rayons-X

Un grand nombre d'études sur le risque de **second cancer après radiothérapie** ont été réalisées ou sont en cours (Berrington de Gonzalez et al. 2013). L'intérêt de ces études est majeur pour la pratique clinique, en particulier pour les patients traités pour un premier cancer de bon pronostic comme c'est le cas de nombreux cancers pédiatriques. Les résultats de ces études sont cependant difficilement généralisables à la population générale car les personnes atteintes d'un cancer peuvent présenter des facteurs de susceptibilité au cancer – ces facteurs pouvant, de surcroît, augmenter la sensibilité aux effets cancérigènes des rayonnements ionisants. Le risque de cancer radio-induit a aussi été examiné après **radiothérapie pour des affections bénignes**. Dans les années 20 à 60, la radiothérapie a été utilisée pour traiter de jeunes enfants atteints de teigne du cuir chevelu, d'hypertrophie du thymus ou des amygdales, d'hémangiome ou d'autres tumeurs bénignes (Ron 2003). Pour ces applications de la radiothérapie, des augmentations de risque de cancer de la peau, de leucémies, de tumeurs cérébrales, de cancer du sein, de la thyroïde et des glandes salivaires ont été montrées (Tableau 3). Les patients avaient alors reçu des doses aux organes de l'ordre de plusieurs centaines de mGy à plusieurs Gy en moyenne.

Expositions par radiodiagnostic : des résultats limités au sujet des faibles doses

Plusieurs études ont rapporté une **augmentation du risque de leucémie pendant l'enfance après exposition *in utero*** aux rayons-X lors d'examens diagnostiques de l'abdomen réalisés chez les mères pendant la grossesse (Wakeford 2013). Compte tenu de la consistance de ce résultat dans différentes études, il est admis aujourd'hui qu'une exposition *in utero* aux rayons-X, y compris à des doses de l'ordre de 10 mGy, augmente le risque de leucémie pendant l'enfance. Concernant les **expositions post-natales**, les études ne montrent globalement **pas d'augmentation significative du risque de cancer** après exposition à des procédures radiodiagnostiques conventionnelles (Baysson et al. 2012; Linet et al. 2009). Bon nombre de ces études étaient cependant des études cas-témoins, de taille et/ou de durée de suivi relativement limitées, sans reconstruction dosimétrique, et pour lesquelles l'exposition (oui/non, nombre d'examens) était mesurée généralement par questionnaire ou interview.

Tableau 3 Etudes de cohorte sur les expositions médicales aux rayons-X à fortes doses cumulées

Exposition	Référence	Suivi min–max (années)	Nombre d'individus exposés/ non exposés	Site de cancer	Dose moyenne (min–max) à l'organe (Gy) parmi les exposés	Nombre de cas	ERR/Gy
Radiothérapie pour affections bénignes							
Durant l'enfance 1926–1957 Etats-Unis – hypertrophie du thymus	(Adams et al. 2010)	51–82	625/951	Sein	0,71	153	1,10 (IC95% 0,61–1,86)
Durant l'enfance 1920–1965 Suède – hémangiome	(Karlsson et al. 1998)	17–45	26 149/1 859	Intracrânien	0,08 (>0–11,5)	86	2,7 (IC95% 1,0–5,6)
Durant l'enfance 1948–1960 Israël – teigne capillaire	(Sadetzki et al. 2005)	1–48	10 834/16 226	Méningiome bénin Cérébral malin	1,5 (1,0–6,0)	81 44	6,35 (IC95% 3,26–12,63) 2,94 (IC95% 1,08–6,98)
	(Modan et al. 1989)	nr		Doses moyennes non renseignées. Associations significatives pour tumeurs de la tête et du cou, leucémies, cancer de la thyroïde et du sein. Pas d'ERR estimé			
Durant l'enfance 1940–1959 Etats-Unis – teigne capillaire	(Shore et al. 2003)	39*	2 224/1 380	Dose moyenne au cerveau=1,4 Gy. Associations significatives pour tumeurs cérébrales, leucémies, cancer de la thyroïde. Pas d'ERR estimé			
Radiodiagnostic à fortes doses cumulées							
Radiographies 1920–1989 Etats-Unis – scoliose (diagnostic < 20 ans)	(Ronckers et al. 2008)	13–68	2 765/245	Sein	0,13 (>0–1,11)	78	2,86 (IC95% -0,07–8,62)
Fluoroscopie 1930–1952 Canada – tuberculose	(Howe and McLaughlin 1996)	0–37**	13 078/18 839**	Sein	0,89 (>0–18,40)**	688**	0,90 (IC95% 0,55–1,39) à 15 ans à l'exposition SMR significatif *vs* population générale
Fluoroscopie 1925–1954 Etats-Unis – tuberculose	(Boice et al. 1991)	nr–50	4 940/ 2 367	Sein	0,79	234	EAR/an =10,7 per 10^4++
Radiodiagnostic à faibles doses cumulées							
Durant l'enfance, tous actes sauf CT et actes avec injection de produit de contraste 1976–2003 Allemagne – toutes indications	(Hammer et al. 2011)	nr–26	78 527/0	Tous	>0 (>0–0,34)+++	68	Pas d'ERR estimé. *SIR* non significatif

nr : non renseigné ERR : excès de risque relatif *SIR* : *standardized incidence ratio* CT : examen par scanographie Gy : gray IC : intervalle de confiance
*suivi médian **pour les analyses du risque, le suivi minimal est 5 ans (7 cas de cancer ont donc été exclus) ++excès de risque significative +++dose efficace, médiane=5µSv ; seuls les enfants recevant une dose cumulée <10 mSv étaient inclus dans l'étude

Quelques études de type exposés/non-exposés ont aussi été réalisées. Une **augmentation du risque de cancer du sein après exploration thoracique par fluoroscopie ou radiographie**, respectivement dans le cadre d'un suivi pour tuberculose (Boice et al. 1991; Howe and McLaughlin 1996) et scoliose (Ronckers et al. 2008), a été montrée (Tableau 3). Cet excès de risque persistait plus de 50 ans après l'exposition. Dans ces études, les femmes étaient exposées relativement jeunes à un nombre important d'examens répétés reçus sur plusieurs années voir décennies. Par exemple, dans l'étude de Ronckers et coll (2008), les femmes, âgées en moyenne de 11 ans au diagnostic de scoliose, avaient reçu en moyenne 27 radiographies thoraciques (plus de 300 au maximum) sur une période de 6 ans, correspondant à une dose cumulée au sein de 130 mGy (plus d'1 Gy au maximum) (Ronckers et al. 2008). Dans les études après exposition à des examens de fluoroscopie pour tuberculose, les doses cumulées au sein étaient en moyenne de l'ordre de 800 à 900 mGy. Les quelques autres études de cohorte, portant principalement sur des expositions à la cardiologie interventionnelle, rapportaient des résultats divergents, sans reconstruction dosimétrique (Baysson et al. 2012). Une étude récente portant sur des expositions médicales aux rayons-X (tous types d'examens diagnostiques hors scanographie) ne montrait pas d'excès de risque parmi près de 80 000 enfants exposés, par rapport à la population générale (Hammer et al. 2011). Dans cette étude, les patients avaient cependant reçu des doses très faibles (valeur médiane = 5µSv) (Tableau 3).

Extrapolation de risque des fortes doses à celles de la radiologie diagnostique

Peu de connaissances ont été acquises sur les risques de cancer associés aux niveaux d'exposition aux rayons-X habituellement occasionnés par la radiologie diagnostique (Chapitre 1.2.4). Dans ce contexte, des évaluations quantitatives de risque sanitaire (EQRS) (voir Chapitre 4) ont été réalisées pour prédire, d'une part, le niveau de risque associé à chaque acte et, d'autre part, la part des cancers potentiellement attribuable à cette source d'exposition. Ces travaux utilisaient des estimations de risque, par unité de dose, obtenues à partir de niveaux d'exposition supérieurs à la radiologie diagnostique (bombardements d'Hiroshima et Nagasaki, expositions médicales à fortes doses cumulées). Brenner et coll (2001) estimaient alors un excès de risque de décès par cancer (cumulé sur la vie entière) induit par un examen de l'abdomen par scanographie avant 10 ans de l'ordre de 1–2‰, et de 0,3–0,9‰ pour un examen de la tête (Brenner et al. 2001).

En appliquant ces coefficients de risque à l'exposition collective associée à la radiologie diagnostique, Berrington de González et Darby (2004) estimait que 0,6% à 1,8% de l'ensemble des cas de cancer pourraient être attribuables à la radiologie diagnostique, selon la fréquence d'utilisation dans les 14 pays considérés (Berrington de Gonzalez and Darby 2004). Brenner et Hall (2007) suggérait par ailleurs que près de 2% des décès par cancer survenant aux Etats-Unis pourraient être attribuables à la scanographie (dont la fréquence d'utilisation est élevée comparativement à d'autres pays de niveau d'accès aux soins similaire) (Brenner and Hall 2007). Evidemment, ces estimations reposent sur des extrapolations de risque impliquant de nombreuses hypothèses – notamment sur la nature de la relation dose-réponse et l'équivalence d'effet entre différentes sources d'exposition aux RI – et sont associées à de larges incertitudes (Chapitre 4).

Scanner et risque de cancer : résultats épidémiologiques récents

L'importance de la fréquence d'exposition et des doses reçues relativement aux autres procédures de radiologie diagnostique (Chapitre 1.1) justifie l'intérêt d'évaluer les risques de cancer possiblement associés à la scanographie. Sur la base des estimations de risque aux plus fortes doses, cette procédure pourrait en effet induire un risque collectif non négligeable (Chapitre 1.2.5), en particulier parmi les enfants qui sont les plus radiosensibles (Chapitre 1.2.2). Dans ce contexte, des études épidémiologiques sont mises en place afin d'évaluer les risques de cancer spécifiquement associés aux examens par scanographie, réalisés notamment pendant l'enfance. Les résultats de trois d'entre elles ont été récemment publiés et sont résumés dans le Tableau 4.

La première étude, publiée en 2012 par une équipe britannique (Pearce et al. 2012b), était réalisée à partir d'une cohorte de près de 180 000 individus ayant reçu au moins un examen par scanographie avant l'âge de 22 ans entre 1985 et 2002, suivis pendant 7 à 10 ans en moyenne. Cette étude analysait la relation dose-réponse entre le risque de tumeurs cérébrales ou de leucémie et la dose cumulée reçue à l'organe lors des examens. Elle montrait un risque de tumeur cérébrale multiplié par 3 pour une dose moyenne au cerveau de 60 mGy – équivalent à 2 ou 3 examens de la tête avant 15 ans – par rapport à des individus recevant moins de 5 mGy.

Tableau 4 Résultats principaux des études sur le risque de cancer après exposition au scanner

Population Référence	Suivi moyen (années)	Site de cancer	Nombre de cas total	Groupe exposé vs non exposé	Nombre d'individus exposés	Dose à l'organe moyenne (mGy) parmi les exposés	Risque relatif (IC 95%)[années d'exclusion]
Grande Bretagne –patients ayant au moins un acte de scanographie <22 ans en 1985–2002 (Pearce et al. 2012b)	10	Leucémie	74	*dose cumulée* : ≥30 *vs* <5 mGy	178 604	51	3,18 (1,46–6,94)[2]*
	7	Cerveau	135	50–74 *vs* <5 mGy	176 587	60	2,82 (1,33–6,03)[5]*
Australie – affiliés Medicare sur la période 1985–2005 (Mathews et al. 2013)	9,5[1]	Tous	60 674	≥1 *vs* 0 examen	680 211	6[2]	1,24 (1,20–1,29)[1]*
		Leucémie	246[4]			6	1,23 (1,08–1,41)[1]*
		Cerveau	162[4]			48	1,75 (1,49–2,06)[5]*
Taiwan – affiliés d'un régime national d'assurance maladie <20 ans[3] en1998–2006 (Huang et al. 2014)	nr	Tous	161	≥1 *vs* 0 examen de la tête	24 418	nr	1,29 (0,90–1,85)[2]
		Leucémie	25				1,90 (0,82–4,40)[2]
		Cerveau/ tumeur maligne	16				1,84 (0,64–5,29)[2]
		Cerveau/ tumeur bénigne	33				2,97 (1,49–5,93)[2]*

nr : non renseigné [1]parmi les exposés [2]dose efficace (mSv) [3]recevant un acte de scanographie avant 18 ans, suivis jusqu'à 20 ans [4]parmi les exposés seulement *association significative
Source : adapté depuis (Bernier et al. 2014)

De même, le risque de leucémie était multiplié par 3 pour une dose moyenne à la moelle osseuse de 50 mGy – équivalant à 5 à 10 examens de la tête avant 15 ans – comparativement à des patients exposés ayant reçu moins de 5 mGy à la moelle osseuse. Les résultats suggéraient une relation dose-réponse linéaire pour les deux sites de cancer.

La deuxième étude, publiée en 2013 par une équipe australienne (Mathews et al. 2013), comparait l'incidence de cancer parmi 680 000 individus – assurés du régime Medicare – recevant au moins un acte de scanographie avant l'âge de 20 ans entre 1985 et 2005, à celle observée parmi 11 million d'assurés n'ayant reçu aucun acte de scanographie. Le suivi des individus exposés étaient de 9,5 ans en moyenne. L'étude concluait à une augmentation de 24% de l'incidence tous cancers parmi les individus ayant reçu au moins un acte de scanographie par rapport aux individus n'ayant reçu aucun examen au cours de la période d'étude. Des excès de risque étaient observés pour de nombreux sites tumoraux (cerveau, système digestif, mélanome, tissus mous, organes génitaux féminins, voies urinaires, thyroïde, leucémies, myélodysplasies, lymphomes). Une relation dose-réponse (tous cancers) était observée en fonction du nombre d'examens reçus.

La troisième étude, réalisée à Taiwan et publiée en 2014 (Huang et al. 2014), comparait le risque de cancer parmi plus de 24 000 individus ayant reçu, avant l'âge de 18 ans, des actes de scanographie pour une exploration de la tête, entre 1996 et 2006, à celui de près de 98 000 individus affiliés au même régime d'assurance maladie n'ayant pas reçu ce type d'examen pendant la période d'étude. Les individus qui présentaient un diagnostic de (certains) syndromes de prédisposition au cancer étaient exclus de l'étude. Le suivi maximal était de 8 ans. L'incidence tous cancers, de tumeurs malignes du SNC et de leucémies ne différait pas entre les deux populations mais les auteurs concluaient à un risque de tumeurs cérébrales bénignes près de 3 fois supérieur parmi les individus ayant reçu un examen de la tête par rapport aux individus non exposés.

L’ensemble de ces résultats suggère donc des risques relatifs de cancer radio-induits, en particulier de tumeurs cérébrales et de leucémies, relativement importants, bien que le risque absolu demeure faible parmi des individus jeunes. Un cas de leucémie et un cas de tumeur cérébrale pour 10 000 enfants ayant reçu un examen de la tête avant l’âge de 10 ans surviendraient dans les 10 ans après le premier examen par scanographie (Pearce et al. 2012b). Ces estimations sont limitées par des durées de suivi d’environ 10 ans alors les risques radio-induits, notamment de tumeurs solides, s’expriment sur plusieurs décennies après l’exposition (Chapitre 1.2.2). Dans ces trois études, la caractérisation des expositions était limitée par l’absence de données dosimétriques ou la prise en compte de valeurs de dose « typiques » estimées à partir d’enquêtes antérieures sur les pratiques radiologiques. Ces études ne considéraient donc pas la variabilité des doses individuelles délivrées en scanographie ; celles-ci peuvent néanmoins être importantes entre les services de radiologie et selon l’indication de l’examen (Bernier et al. 2012b).

L’interprétation des résultats est par ailleurs controversée du fait de l’absence d’information clinique pour les individus (Walsh et al. 2014; UNSCEAR 2013). En effet, l’indication des examens – qu’elle soit une suspicion de tumeur ou une pathologie prédisposant au cancer – pourrait, lorsqu’elle n’est pas prise en compte, occasionner une surestimation des risques associés à l’exposition radiologique (voir Chapitre 5.1.1). Dans l’étude de Huang et coll (2014), les individus présentant certains facteurs de prédisposition avaient été exclus. Les syndromes de susceptibilité considérés n’étaient cependant pas exhaustifs de l’ensemble des facteurs de risque de cancer pouvant justifier le recours à la scanographie dans le cadre d’un diagnostic ou du suivi médical de ces pathologies. Ces critères d’exclusion impliquent par ailleurs que les résultats obtenus n’étaient pas généralisables à l’ensemble de la population exposée à la scanographie. En effet, la relation dose-réponse entre l’exposition aux rayons-X et le risque de cancer pourrait varier selon la présence de certaines mutations génétiques (Little et al. 1998), notamment sur le gène RB1 qui faisait partie des critères d’exclusion de l’étude Taïwanaise.

Enfin, les auteurs considéraient que des actes de scanographie réalisés plus de 2 ans avant le diagnostic de cancer étaient justifiés par des motifs indépendants du diagnostic de cancer. Des délais au diagnostic supérieurs à 2 ans ont cependant été rapportés dans la littérature (Dang-Tan and Franco 2007).

Finalement, malgré la difficulté d'interprétation des résultats pour établir des recommandations en pratique clinique, ces études suggèrent l'existence d'un excès de risque associé à des doses de rayons-X de l'ordre de 5 à 60 mGy à l'organe. Ces travaux montrent aussi la faisabilité de l'estimation directe des risques associés à la scanographie, à partir d'un suivi d'une dizaine d'années de populations de taille importante mais envisageable dans le cadre d'études épidémiologiques. D'autres études épidémiologiques sont d'ailleurs en cours, notamment en Allemagne (Krille et al. 2011), aux Pays-Bas (Meulepas et al. 2014), en France (cohorte « Enfant Scanner » – Chapitre 2) et dans d'autres pays, ainsi qu'un projet d'analyse conjointe de ces études nationales dans le cadre du projet européen Epi-CT[5] (Chapitre 2.1.8).

[5] Référence : Bosch de Basea M, Pearce M, Kesminiene A, Bernier M-O, Dabin J, Engels H, Hauptmann M, Krille L, Meulepas J, Struelens L, Baatout S, Kaijser M, Maccia C, Jahnen A, Thierry-Chef I, Blettner M, Johansen C, Kjaerheim K, Nordenskjöld A, Olerud H, Salotti J, Veje Andersen T, Cardis E. EPI-CT: Design and epidemiological methods of an international study on cancer risk after paediatric CT [submitted]

RADIOPROTECTION

Cadre règlementaire

Le cadre réglementaire de la radioprotection est fixé en premier lieu par des instances internationales. La CIPR édite des recommandations pour le système de protection radiologique à partir des données scientifiques disponibles et du retour d'expérience de l'application des normes. En 2007, la publication n°103 des recommandations de la CIPR (ICRP 2007)[6] remplace les recommandations précédemment définies et réaffirme les trois principes fondamentaux du système de radioprotection que ce sont la justification, l'optimisation et l'utilisation de limites de doses. Les limites de doses ne sont cependant pas applicables à l'exposition médicale des patients (voir Chapitre 1.3.3).

A partir de ces recommandations, des directives européennes sont définies, dans le cadre du traité Euratom (traité instituant la communauté européenne de l'énergie atomique), afin d'établir des règles de sécurité uniformes dans les Etats membres pour la protection sanitaire de la population et des travailleurs. La directive 2013/59 du 5 décembre 2013 définit le cadre règlementaire relatif à la protection sanitaire des personnes contre les dangers des RI notamment lors d'exposition à des fins médicales. Cette nouvelle directive impose que des équipements et pratiques radiologiques appropriées soient mises en œuvre en pédiatrie. Ces normes internationales sont transcrites dans la règlementation française à travers le code de la santé publique, qui édicte notamment les limites d'exposition de la population et des travailleurs en France, le code du travail, le code de l'environnement et des décrets d'application. Concernant les expositions médicales, on peut citer en particulier le décret n°2001-1154 relatif à l'obligation de maintenance et au contrôle de qualité des dispositifs médicaux et le décret n°2003-270, modifié par le décret 2007-1582, relatif à la protection des personnes exposées à des RI à des fins médicales.

[6] Notons que les dernières recommandations publiées par la CIPR n'intègrent pas les résultats issus des études récentes sur les expositions à la scanographie.

Justification de l'examen

Ce principe fondamental est définit dans le décret 2003-270 comme une analyse permettant de s'assurer que l'exposition présente un avantage médical direct suffisant au regard des risques qu'elle fait encourir (analyse bénéfice/risque). Le cas échéant, l'examen ne devrait pas être réalisé ou bien devrait être remplacé par une technique d'imagerie d'efficacité comparable ne présentant pas ou moins de risques. La responsabilité de radioprotection incombe au médecin prescripteur ainsi qu'au médecin réalisateur de l'acte. Conçus pour répondre à cette exigence, des référentiels de bonnes pratiques sont mis à disposition des médecins qui sont amenés à demander ou à réaliser des examens d'imagerie médicale (EC 2014). En France, le «Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale»[7], édité par la Société Française de Radiologie (SFR) et la Société Française de Médecine Nucléaire (SFMN), sous l'égide de la Haute Autorité de Santé (HAS) et de l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN), définit des recommandations pratiques sur les modalités d'imagerie médicale pour près de 400 situations cliniques.

Ces recommandations sont étayées par le niveau de preuve scientifique associé et le niveau de dose délivrée. Ces référentiels, ainsi que d'autres guides de bonnes pratiques, précisent en particulier pour quelles indications l'IRM ou l'échographie peuvent être substituées à la scanographie, tout en conservant une même qualité d'information diagnostique. Par exemple, dans le cas de céphalées chroniques et/ou sévères sans traumatisme, la scanographie n'est recommandée qu'en cas de contre-indication à l'IRM (recommandations SFR et SFMN, 2013[6]).

Un exemple typique de recours non justifié à la scanographie est le diagnostic d'une appendicite – une affection fréquente touchant principalement les enfants. En effet, plusieurs études ont démontré l'équivalence en termes d'efficacité diagnostique de l'utilisation, en première intention, de l'échographie ou bien même d'un examen clinique seul accompagné de tests biologiques (Brenner 2010).

[7] Diffusé sur le site gbu.radiologie.fr, accès le 20 juin 2014

Aux Etats-Unis, la scanographie fût néanmoins recommandée et est encore parfois utilisée en première intention pour cette indication[8]. Pour bon nombre d'indications, l'application de référentiels d'utilisation des procédures d'imagerie médicale pourrait permettre de réduire considérablement le nombre d'actes réalisés (Brenner 2010). En pratique, ces recommandations se heurtent notamment au coût et au manque de disponibilité des équipements IRM dans les hôpitaux, impliquant un allongement des délais d'attente, parfois incompatible avec l'urgence diagnostique.

Optimisation des doses et niveaux de référence diagnostiques

Des limites réglementaires d'exposition, telles qu'elles sont définies pour la population générale et en milieu professionnel, sont incompatibles avec la spécificité de l'irradiation médicale et le bénéfice direct attendu pour le patient. En imagerie médicale, le principe d'optimisation s'impose. L'optimisation est l'application de procédures visant à délivrer un minimum de dose au patient pour une qualité d'image appropriée à l'objectif diagnostic (ou interventionnel) recherché (principe *ALARA – As Low As Reasonable Achievable*) (Slovis 2003).

Le guide des procédures radiologiques et les niveaux de référence diagnostiques (NRD) sont des outils d'optimisation en scanographie. Le guide des procédures radiologiques définit, pour une procédure radiologique et une indication donnée, des paramètres techniques recommandés pour l'acquisition d'images et les niveaux de dose associés. La définition de protocoles radiologiques écrits, pour les procédures d'imagerie standards, est une obligation règlementaire, de même que la définition des NRD nationaux.

[8] Notons que le recours à la scanographie est particulièrement fréquent aux Etats-Unis, bien plus qu'en France et, plus généralement, en Europe (UNSCEAR 2008).

L'arrêté du 24 octobre 2011 fixe les NRD applicables à ce jour à la scanographie en France, pour la radiologie adulte et la pédiatrie[9]. Ces valeurs dosimétriques de référence correspondent aux valeurs du 75ème percentile d'une distribution de doses, mesurées pour un grand nombre d'examens pour une procédure radiologique donnée, jugée représentative de la pratique radiologique du pays. Ces NRD ne sont ni des limites d'exposition, ni des valeurs optimales et ne sont pas applicables aux expositions individuelles. Ces valeurs doivent être interprétés et utilisés comme un outil d'optimisation permettant d'évaluer la qualité des équipements et des procédures et d'engager, en cas de dépassement systématique injustifié (dans un service de radiologie par exemple), des actions correctives.

Il faut noter que les grandeurs dosimétriques définissant les NRD correspondent plutôt à l'énergie émise par le générateur de rayons-X qu'à la dose reçue aux organes qui dépend, notamment, de sa morphologie du patient (Chapitre 3.1.3). Ces grandeurs dosimétriques ne sont donc pas interprétables en termes de risque d'effets sanitaires délétères potentiels, et les doses effectivement délivrées varient aussi selon l'indication de l'examen.

En pratique, une variabilité importante des procédures est observée entre les services de radiologie (Shrimpton et al. 2006; Smith-Bindman et al. 2009; Bernier et al. 2012b; IRSN 2010) ainsi que des écarts notables aux protocoles résultant de la pratique individuelle des radiologues (Etard et al. 2010a). Ces résultats rappellent la nécessité de définir des recommandations consensuelles – adaptées à la pédiatrie et définies selon l'âge des enfants –, de standardiser les procédures entre les établissements et d'intensifier la formation des praticiens en radioprotection.

Information du patient

La directive Euratom 2013/59 du 5 décembre 2013 (chapitre II – articles 4, 57) stipule que le médecin a la responsabilité d'informer, de manière « appropriée » ses patients sur les risques des RI.

[9] Arrêté du 24 octobre 2011 relatif aux niveaux de référence diagnostiques en radiologie et en médecine nucléaire (Journal Officiel du 14 janvier 2012)

Cette obligation d'information est traduite, en l'état des connaissances scientifiques actuelles, par la SFR par la mention suivante, inscrite dans la fiche d'information aux patients : *« Le scanner utilise des rayons X. En matière d'irradiation des patients, rien n'a pu être démontré dans ce domaine compte tenu des faibles doses utilisées et des précautions prises pour limiter au strict minimum la zone examinée. Toutefois, des précautions concernant les femmes enceintes doivent être prises systématiquement »*[10]. Cette même information est donnée aux patients adultes et aux parents d'enfants pour lesquels un acte de scanographie est prescrit. Elle est relayée par la Société Francophone d'Imagerie Pédiatrique et Prénatale (SFIPP). Une brochure d'information du public sur les risques associés à la radiologie a par ailleurs été réalisée par un groupe de travail coordonné par l'IRSN en partenariat avec la SFR, le Conseil national de l'Ordre des médecins, l'HAS, La Ligue contre le cancer et des associations de patients et de professionnels. Elle est mise à disposition du public dans les salles d'attente des médecins, et accessible en ligne[11].

En résumé :

Ce chapitre a mis en évidence l'importance relative de l'exposition collective et individuelle aux RI associée à la scanographie, et présenté brièvement les connaissances scientifiques sur les risques radio-induits de cancer. Néanmoins, les données dans ces deux domaines apparaissent encore limitées. La mise à disposition de données complémentaires d'exposition et de résultats épidémiologiques pour l'estimation des effets adverses potentiels apparaît nécessaire afin de renforcer les recommandations et les mesures de protection des patients, en particulier en radiologie pédiatrique.

[10] http://www.sfrnet.org/sfr/professionnels/1-fiche-information-patients/index.phtml, http://www.sfip-radiopediatrie.org/index.php/infos-parents/354-tomodensitometrie-ou-scanner, accès le 20 juin 2014

[11] http://www.irsn.fr/FR/Actualites_presse/Actualites/Pages/20121010-parution-brochure-Radiographie-scanner.aspx, accès le 3 juillet 2014

On retiendra de ce chapitre les éléments suivants :

- La nécessité de l'analyse bénéfice-risque préalable à la réalisation d'un acte d'imagerie médicale justifie l'intérêt de disposer d'une quantification des risques, compréhensible et rigoureuse ;

- L'optimisation des procédures en scanographie requiert l'estimation des doses délivrées au patient en pratique radiologique courante ainsi que la compréhension des facteurs de variabilité afin de promouvoir une standardisation des pratiques et une exposition des patients contrôlée ;

- En l'état actuel du niveau de preuve scientifique, l'information au patient par le médecin prescripteur et le radiologue sur les risques potentiellement induits par des expositions aux rayons-X lors d'actes d'imagerie diagnostique reste difficile et limitée. Les connaissances scientifiques disponibles doivent donc être intégrées afin de faciliter la communication patient-professionnel de santé autour des risques potentiels de l'imagerie diagnostique et de la justification des actes réalisés.

Dans ce contexte, les objectifs de cette thèse sont les suivants :

1 – Décrire les doses reçues par des enfants au cours d'examens par scanographie réalisés en France ainsi que la variabilité d'exposition, pour des examens standards, dans les services hospitaliers entre 2000 et 2011 ;

2 – Prédire le risque d'incidence de cancer potentiellement attribuable à des examens par scanographie reçus avant l'âge de 10 ans en France, afin de déterminer des niveaux de risque individuels associés à chaque examen ;

3 – Estimer le risque d'incidence de cancer dans la cohorte « Enfant Scanner » en fonction des doses équivalentes aux organes reçues par les enfants au cours d'examens de scanographie répétés entre 2000 et 2011.

Chapitre 2 COHORTE ENFANT SCANNER

La cohorte « Enfant Scanner » est mise en place par l'IRSN afin d'étudier le risque de cancer attribuable à l'exposition aux scanners reçus pendant l'enfance en France. Son initiation en 2009 fait suite à une étude de faisabilité réalisée en 2007–2009 qui a permis de préciser au sein des centres investigateurs les modalités de recueil de l'information ainsi que l'accessibilité aux données dosimétriques. En 2009, des études étaient déjà initiées dans d'autres pays, notamment en Allemagne et au Royaume-Uni, et la possibilité d'un projet collaboratif au niveau international était en cours de réflexion. Un projet européen réunissant 18 équipes de recherche de 11 pays est proposé en 2010 en réponse à l'appel à projets du 7ème programme-cadre pour la recherche et le développement technologique (FP7) (période 2007–2013) géré par la Commission Européenne.

Au niveau français, la possibilité de croiser des données d'exposition avec le registre national des cancers de l'enfant (RNCE) est un atout majeur pour la mise en place d'une telle cohorte. Par ailleurs, le manque d'information sur les pratiques de scanographie pédiatrique renforce l'intérêt d'une telle étude dans le pays. Les objectifs principaux de l'étude française sont, d'une part, de décrire les expositions pédiatriques au scanner et les doses reçues par les enfants et, d'autre part, d'évaluer le risque de cancer associé à ces expositions, en particulier le risque de tumeurs du SNC et de leucémies. L'étude est réalisée grâce au soutien de La Ligue contre le Cancer (PRE09/MOB), l'Institut National du Cancer (INCa) (2011-1-PL-SHS-01-IRSN-1) et la Commission Européenne (programme FP7-Fission-2010-3.2.1, subvention N°269912).

Le projet, coordonné par le laboratoire d'épidémiologie de l'IRSN, est réalisé grâce au concours de l'Unité d'Expertise Médicale, IRSN (Fontenay-aux-Roses, France), de la Société Francophone d'Imagerie Pédiatrique et Prénatale (France) et des Registres nationaux des hémopathies de l'enfant (RNHE, INSERM U754, Villejuif, France) et des tumeurs solides de l'enfant (RNTSE, CHU de Nancy, France).

PROTOCOLE D'ETUDE

Schéma d'étude, inclusion des enfants

Cette cohorte rétrospective inclut des enfants nés à partir du 1er janvier 1995 ayant reçu un ou plusieurs examens par scanographie entre 0 et 10 ans à partir du 1er janvier 2000. Le recrutement des enfants est réalisé à partir de 21 centres hospitaliers universitaires (CHU) – correspondant à 23 services de radiologie – volontaires pour participer à l'étude (Figure 6). Ces centres figurent parmi les 30 CHU éligibles pour l'étude, avec une activité annuelle supérieure à 400 examens pour des patients de moins de 10 ans. Les centres d'inclusion des enfants sont représentés dans la Figure 6. En région parisienne, 8 CHU de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP) participent à l'étude. Les 15 autres centres, dont deux services (de pédiatrie générale et de neurologie) du CHU de Nancy et deux autres du CHU de La Réunion (le site Nord à Saint-Denis et le site Sud à Saint-Pierre), sont localisés en dehors de la région parisienne.

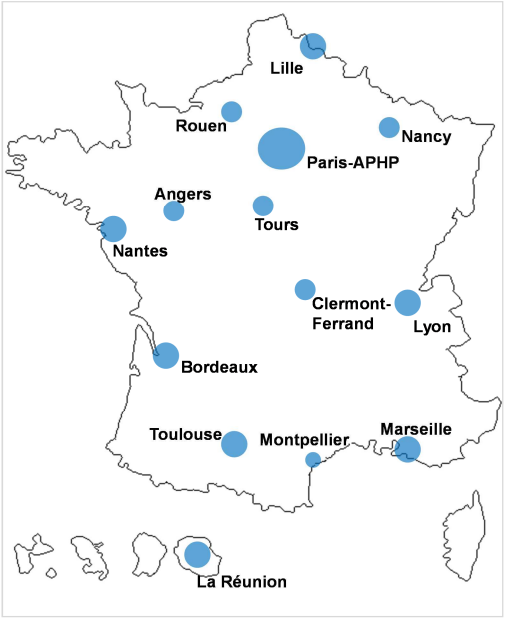


Figure 6 Etude « Enfant Scanner » : situation géographique des centres hospitaliers d'inclusion des enfants

L'inclusion des enfants, ainsi que le recueil des données d'exposition, est réalisée à partir des données informatisées d'actes radiologiques réalisés dans les services. Les principales données collectées étaient des données d'identification des enfants (Numéro d'Identification Personnel (NIP) interne au CHU, nom(s), prénom(s)), le sexe, la date et le lieu de naissance), le lieu de résidence à la date d'examen, la date et le libellé d'examen. Les enfants ayant au moins un des critères suivants sont exclus de l'étude :

- né avant le 1er janvier 1995 ou exposé à un premier examen après 10 ans[12]
- exposés à un premier examen avant le 1er janvier 2000, ou avant le 1er janvier 2004 si celui-ci était réalisé au CHU de la Réunion[13]
- non résident en France métropolitaine ou dans le département de La Réunion[14]
- ayant un diagnostic de cancer avant ou dans les 60 jours suivants un premier examen
-

Données d'exposition

Les données d'exposition sont principalement issues d'un système d'information (SI), nommé *Radiological Information System (RIS)*, qui prévoit l'enregistrement de données d'actes radiologiques. Pour le CHU de Lyon cependant, les actes de scanographie sont extraits de la base locale du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Cette même source d'information a été utilisée à Lille en 2010–2011.

[12] Ces critères visent à inclure des enfants exposés à un premier scanner à un jeune âge

[13] La reconstitution dosimétrique n'est pas possible pour les examens réalisés avant 2000 du fait de l'indisponibilité des protocoles radiologiques avant cette date dans la plupart des centres. Les enfants ayant reçu un examen réalisé avant 2004 au CHU de La Réunion sont aussi exclus en raison du manque d'exhaustivité des données d'incidence de cancers dans le département avant cette date (voir Chapitre 2.1.6)

[14] Ce critère est appliqué pour permettre l'identification des cas de cancers (voir Chapitre 2.1.6)

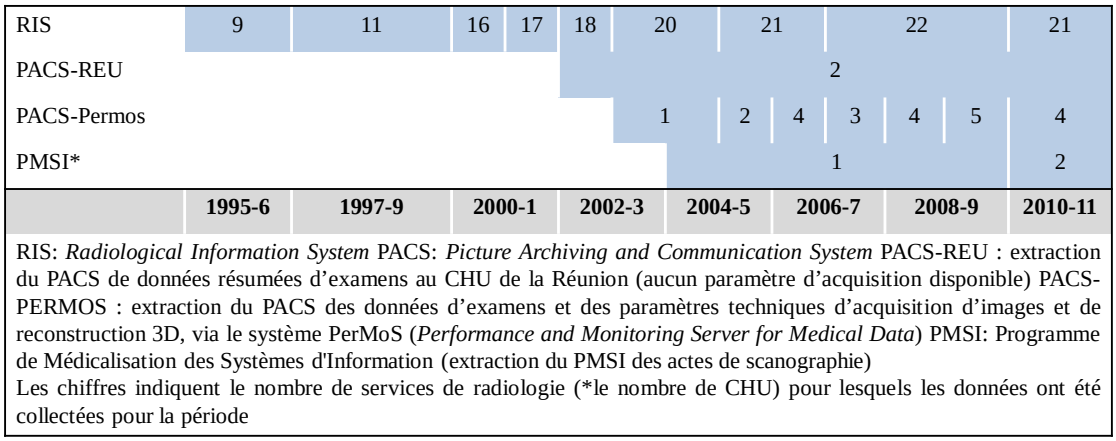


Figure 7 Sources des données d'exposition disponibles sur la période 1995–2011 : nombre de services de radiologie

A La Réunion, les données d'exposition issues du *RIS* ont été complétées par des données issues d'un SI dédié à la sauvegarde de données de scanographie – nommé *Picture Archiving and Communication System (PACS)* – lorsque les données *RIS* n'avaient pas été conservées, en particulier au cours de la période 2002 à 2007. Une bonne cohérence des données avait cependant été observée entre les deux sources d'information lorsque l'ensemble des données étaient disponibles (période 2008–2011). Les données d'exposition sont recueillies pour des périodes spécifiques selon les centres en fonction de l'ancienneté et de la durée de leur conservation (Figure 7). Bien que l'évaluation des expositions ne soit pas réalisée pour ces examens, les actes de scanographie réalisés avant 2000 (et 2004 au CHU de La Réunion) ont aussi été recueillis lorsque cela était possible afin d'exclure les enfants ayant un premier examen avant cette date. De même, l'ensemble des examens réalisés à l'APHP (y compris dans les services ne participant pas à l'étude) et conservés dans le RIS ont été collectés pour satisfaire ce critère d'exclusion. Les libellés d'examen (non standardisés pour les données *RIS* et *PACS*[15]) permettent d'identifier la zone anatomique explorée, l'utilisation de produit de contraste, le nombre d'acquisitions (nombre de passages sur une région anatomique donnée) et le contexte diagnostique ou interventionnel (biopsie, infiltration,…) d'utilisation de la scanographie[16].

[15] Libellés d'examens standardisés dans le PMSI à partir de la CCAM.
[16] Information sur le nombre de passages et le contexte diagnostique/interventionnel non exhaustive.

Encadré n° 4 : Systèmes d'information en radiologie

***Radiological Information System (RIS)* :** ce système d'information produit une base de données locale (interne au service de radiologie) permettant d'archiver et de partager les résultats d'imagerie radiologique des patients. Il a plusieurs vocations : gestion et transmission des données d'activité (gestion financière des établissements), gestion des rendez-vous des patients et des délais d'attente, conservation des comptes rendus d'examens et traçabilité des dossiers patients dans le service. Les données enregistrées sont le plus souvent saisies lors de la prise de rendez-vous ou du passage du patient par le secrétariat du service.

Picture Archiving and Communication System (PACS) : intégré au RIS, ce système produit une base de données locale dédiée au stockage, à l'interprétation et à la transmission des images radiologiques. Les images produites au cours d'un examen ainsi que les paramètres techniques utilisés pour chacune des séries d'acquisition d'images réalisées et pour la reconstruction 3D de ces images sont conservées au format *DICOM* (*Digital Imaging and Communications in Medicine*). Ce format est une norme pour la standardisation des données entre les différents appareils de radiologie. Définissant un format de fichier et un protocole de transmission des données, les images produites lors de l'examen sont alors lisibles sur tout matériel informatique compatible, et donc transmissibles entre établissements.

Estimation des doses

Méthodes de reconstruction dosimétrique

Les doses cumulées efficaces (en mSv) et équivalentes aux organes (mGy) (voir Chapitre 1 – Encadré n°2) reçues par les enfants au cours d'examens par scanographie sont estimées selon deux méthodes. La première méthode est basée sur les **protocoles radiologiques** définis et utilisés par les services de radiologie. Ces protocoles précisent les paramètres techniques d'acquisition d'images recommandés pour la réalisation de l'acte en fonction du modèle de scanner disponible, du type d'examen (région anatomique explorée), de l'indication et de l'âge (ou de poids) du patient (Chapitre 3.1.2). Pour la période 2000–2011, 1083 protocoles, correspondant principalement à des examens standards, ont été collectés dans les 23 services de radiologie.

Dans chaque service, un seul protocole d'exploration standard était collecté par région anatomique, pour une catégorie d'âge, un modèle de scanner et une période d'utilisation du scanner. Quelques autres protocoles correspondaient à des indications spécifiques (angioscanner notamment – voir Chapitre 3.2.1). A partir des données d'exposition collectées, chaque acquisition d'image sur une zone anatomique est associée au protocole utilisé dans le service de radiologie à la date de réalisation de l'examen. Des doses sont calculées à partir des paramètres techniques définis pour chaque protocole, en fonction du modèle de scanner, de l'âge et du sexe du patient. Les longueurs d'exploration (longueur effective de la région anatomique explorée) – non définies dans les protocoles – sont standardisées pour l'ensemble des protocoles en fonction du type d'examen et de l'âge du patient.

La deuxième méthode consiste à estimer des doses directement à partir des **paramètres techniques d'acquisition d'images enregistrés dans le *PACS***, en fonction du modèle de scanner, de l'âge et du sexe du patient. Ces paramètres sont ceux qui ont réellement été utilisés pour chacune des séries d'acquisition réalisées au cours de l'examen. La dose totale associée à un examen correspond alors à la somme des doses associées à chaque série. Les paramètres d'acquisition sont extraits des *PACS* locaux par l'implémentation dans les services du logiciel *PerMoS* (*Performance and Monitoring Server for Medical Data*) (Jahnen et al. 2011), développé dans le cadre du projet Epi-CT (voir Chapitre 2.1.8). La disponibilité des données varie en fonction de la date de mise en place du *PACS* dans les services, à partir de 2003.

Estimations des dose : logiciels de calculs

A partir des paramètres d'acquisition définis par les protocoles ou enregistrés dans le PACS, deux logiciels sont utilisés pour le calcul de doses : CT-Expo v. 1.5.1 et NCICT beta 1.0[17] (Annexe 4). Avec CT-Expo, les doses d'examens pour des enfants âgés de moins d'1 an correspondent à celles calculées pour un fantôme de 8 semaines, celles d'examens pour des enfants âgés de 1 à 10 ans correspondent à un fantôme de 7 ans.

[17] La version beta 2.0 est utilisée pour les analyses dosimétriques présentées dans le Chapitre 3.

Avec NCICT, des doses d'examens pour des enfants de 0–0,5, 0,5–2,5, 2,5–7,5, 7,5–12,9 ans correspondent respectivement à des doses calculées pour des fantômes de 0, 1, 5, 10 ans. Les localisations et longueurs d'acquisition sur chacun des fantômes sont standardisées pour l'ensemble des protocoles (données RIS).

Application aux données d'exposition

Pour les analyses présentées dans ce manuscrit, les estimations dosimétriques sont réalisées uniquement à partir des données des protocoles radiologiques. Le Chapitre 3 reporte les doses associées à chacun des protocoles disponibles, utilisés pour des explorations « standards » par scanographie en pédiatrie entre 2000 et 2011 (voir Chapitre 3.2.1).

Dans le Chapitre 4, des distributions de dose aux organes ont été définies à partir d'une évaluation dosimétrique de ces protocoles, et de la fréquence d'examens réalisés, entre 2004 et 2009 dans 15 CHU[18], au moment de l'application de chacun des protocoles dans les services (voir Chapitre 4.1.4). Dans ces les Chapitres 3 et 4, la dose associée à un protocole ou un examen est celle occasionnée lors d'une séquence d'acquisition unique sur la région anatomique.

Pour les analyses présentées dans le Chapitre 5, des doses aux organes ont été associées à chacun des examens reçus par les enfants de la cohorte, à partir des estimations dosimétriques réalisées pour chacun des protocoles (voir Chapitre 5.2.2). Lorsque le protocole appliqué dans le service au moment de la réalisation de l'examen n'était pas disponible spécifiquement pour la région anatomique explorée et l'âge de l'enfant, des doses ont été imputées à partir des valeurs dosimétriques calculées pour les protocoles utilisés dans les autres services. Pour ces analyses, la dose totale associée à un examen (occasionnant une ou plusieurs séquences d'acquisition) est la somme des doses estimées pour chaque acquisition réalisée sur la zone anatomique explorée.

[18] Période et nombre de centres limités par l'état d'avancement de la collecte des données au moment des analyses.

Données cliniques

Pour l'ensemble des CHU participant à l'étude, une extraction des diagnostics d'hospitalisation pour les enfants inclus a été obtenue à partir des bases de données locales du PMSI. Ces extractions ont été réalisées le plus souvent à partir des NIP enregistrés dans les bases de données RIS. Dans certains cas, les données ont été extraites à partir d'interrogations du PMSI pour les individus ayant au moins un acte codifié de scanographie. Dans tous les cas, les données étaient extraites quelle que soit la date d'hospitalisation, y compris pour des séjours d'hospitalisation n'ayant pas occasionné d'actes de radiologie. La période de disponibilité des données varie selon le centre en fonction de la date de mise en place effective du PMSI dans le CHU (entre 1995 et 2004 dans les centres participant). Les principales données recueillies sont les identifiants des enfants, leur date et lieu de naissance, lieux de résidence, les dates, unités/services et diagnostics (principaux et associés) des séjours d'hospitalisation. Pour la période 1995–2011, ces diagnostics sont codés selon la 10ème révision de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10). Ces données sont utilisées en particulier pour identifier les enfants présentant des facteurs de prédisposition au cancer (voir Chapitre 5.1).

Suivi de mortalité

L'interrogation du Registre National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP), géré par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), à partir des données nominatives obtenues des services hospitaliers permet d'obtenir le statut vital des enfants éligibles à l'étude. Les décès identifiés sont transmis au Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC) pour connaitre les causes de décès. Pour la période 2000–2011, les causes de décès sont codées selon la CIM-10.

Identification des cas de cancer et suivi d'incidence

Les cas de cancer sont définis comme des tumeurs malignes ou des tumeurs du SNC (codes topographiques 70–71, 722–729, 751–753 de la 3ème édition de la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie – ICD-O-3). Les diagnostics sont identifiés, pour les enfants éligibles à l'étude, principalement grâce au croisement des identifiants de la cohorte avec le RNCE.

Celui-ci enregistre l'ensemble des diagnostics de tumeurs hématopoïétiques (y compris de lymphome) depuis 1990, ainsi que de tumeurs solides (y compris des tumeurs bénignes du SNC) depuis 2000, pour les résidents de France métropolitaine âgés de moins de 15 ans. Le croisement de la cohorte avec le RNCE permet à la fois d'identifier les diagnostics de cancer survenus avant le premier acte de scanographie (pour exclusion de l'étude) et de réaliser le suivi d'incidence des enfants inclus. Pour chaque diagnostic, les données suivantes sont précisées : libellé (en texte), code topographique (CIM-10), code morphologique selon l'ICD-O-3, groupe diagnostic de la Classification Internationale des Cancers de l'Enfant (ICCC), mentions de tumeur borderline (oui/non) et de deuxième tumeur (donnée non exhaustive) et syndromes génétiques connus.

A partir de 2011, le RNCE est étendu aux personnes résidant dans les départements d'outre-mer. Avant cette date, les cas de cancer (prévalents et incidents) sont identifiés à partir des diagnostics d'hospitalisation enregistrés dans le PMSI du CHU de La Réunion (données disponibles à partir de 1995 ou 2004 selon le site). Le CHU comprend l'ensemble des services d'oncologie du département. D'après des travaux antérieurs menés dans le cadre de l'étude Enfant Scanner, la sensibilité du PMSI pour identifier les cas prévalents de cancer est de 91% (95%IC 86–97%) (Bernier et al. 2012a). Chacun des cas potentiels ainsi identifié est confirmé (ou infirmé) par une revue des dossiers médicaux informatiques des enfants, permettant aussi de préciser la date de diagnostic, le site tumoral et l'histologie.

Ethique et Information aux patients

Une autorisation a été obtenue auprès de la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) (autorisation n° 908354, le 12 décembre 2008) permettant le traitement de données à caractère personnel pour cette étude. Compte tenu du caractère rétrospectif de l'étude et du nombre important d'enfants inclus, la Commission a accordé une dérogation à l'obligation d'information individuelle des patients, à la condition qu'une information soit affichée dans les services de radiologie participant à l'étude.

Après un avis favorable du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS – le 30 septembre 2010), une extension de l'autorisation de l'étude par la CNIL a été obtenue le 26 avril 2011 (décision n° DR-2011-141) permettant l'accès au statut vital et aux causes de décès, par l'intermédiaire du RNIPP et du CépiDC. Le traitement des données respecte les règles de confidentialité et d'anonymisation des données prévues par la CNIL.

Intégration au projet européen Epi-CT

La cohorte « Enfant Scanner » est intégrée au projet européen Epi-CT ("*Epidemiological study to quantify risks for paediatric computerized tomography and to optimise doses*") (http://epi-ct.iarc.fr/) coordonné par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) et financé par la Commission Européenne dans le cadre du FP7[19]. Initié en 2011, ce projet est réalisé grâce au concours de 18 équipes de recherche localisées dans 11 pays.

Les principaux objectifs du projet sont les suivants :

- décrire l'utilisation de la scanographie au cours du temps dans différents pays européens et estimer des doses individuelles reçues en pédiatrie ;

- évaluer les risques de cancer associés à l'exposition à la scanographie à partir d'analyses conjointes de 9 cohortes nationales (Allemagne, Belgique, Danemark, Espagne, France, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suède) incluant, au total, environ 1 million d'enfants (Figure 8) ;

- rechercher des marqueurs biologiques d'exposition et de sensibilité aux radiations ;

- proposer des recommandations d'optimisation des procédures de scanographie en pédiatrie.

[19] Référence : Bosch de Basea M, Pearce M, Kesminiene A, Bernier M-O, Dabin J, Engels H, Hauptmann M, Krille L, Meulepas J, Struelens L, Baatout S, Kaijser M, Maccia C, Jahnen A, Thierry-Chef I, Blettner M, Johansen C, Kjaerheim K, Nordenskjöld A, Olerud H, Salotti J, Veje Andersen T, Cardis E. EPI-CT: Design and epidemiological methods of an international study on cancer risk after paediatric CT [submitted]

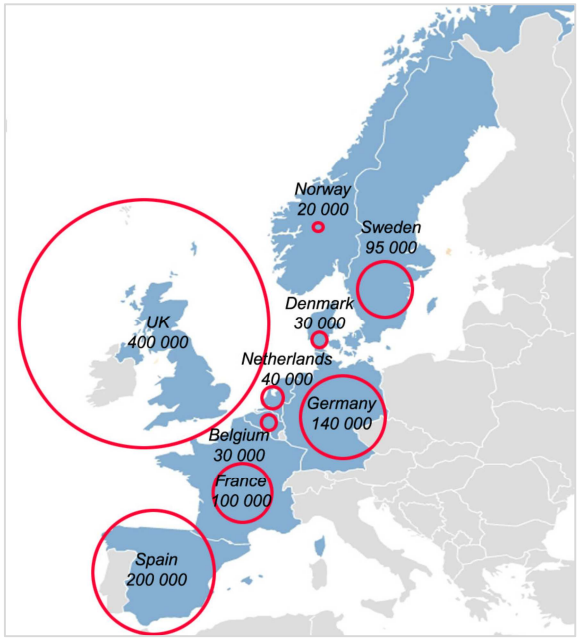


Figure 8 Projet EPICT : nombre attendu d'enfants inclus à partir de chacune des cohortes nationales

Dans ce projet, un effort important est consacré à l'estimation de doses individuelles. Le logiciel *PerMoS* est développé par le Centre de Recherche Public Henri Tudor (CRP) (Luxembourg) afin de collecter les paramètres d'acquisition et les images depuis les *PACS* des hôpitaux participant aux études. A partir de données *PACS* et *RIS*, les doses sont estimées avec le logiciel NCICT adapté à l'estimation dosimétrique en pédiatrie. Les incertitudes dosimétriques sont caractérisées par simulations 2D de Monte Carlo, permettant de gérer les données manquantes et de considérer les incertitudes de reconstruction dosimétrique (Thierry-Chef et al. 2013).

Plusieurs travaux sont déjà issus de ce projet (http://epi-ct.iarc.fr/publications/index.php). La publication des premières estimations de risques de cancer associés aux expositions au scanner, à partir de l'étude conjointe des 9 cohortes, est attendue au cours de l'année 2016.

La cohorte française représente actuellement un peu plus de 10% des enfants inclus pour l'ensemble du projet. Comparativement aux autres études nationales, la cohorte « Enfant Scanner » est focalisée sur des patients plus jeunes au premier examen (âge maximal <10 ans *vs* 15 à 21 ans dans les autres pays). Par ailleurs, l'étude présente deux avantages principaux : disponibilité, depuis 2000, des protocoles radiologiques utilisés dans chacun des services de radiologie (voir Chapitre 3.2) et collecte de données cliniques permettant d'identifier des pathologies de prédisposition au cancer (voir Chapitre 5.1) souvent indisponibles dans les autres pays.

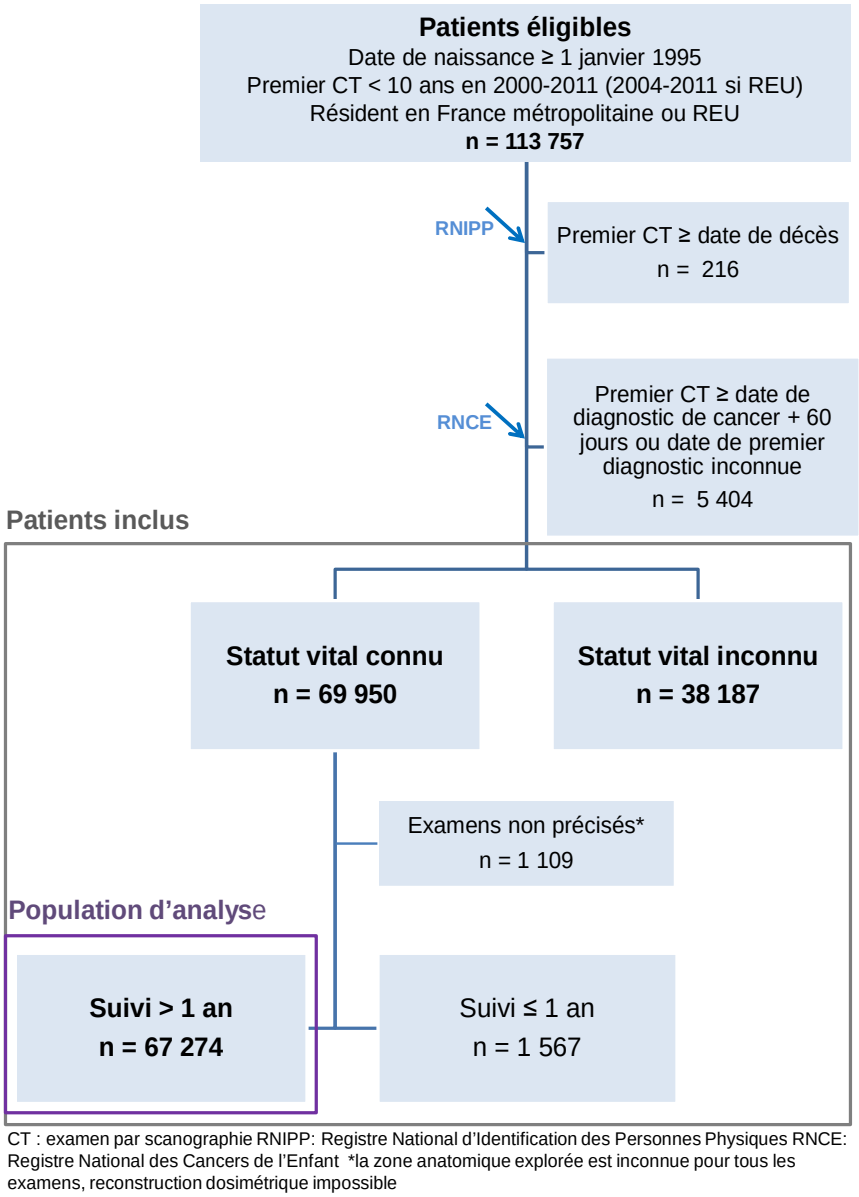
MISE EN PLACE ET SUIVI : AVANCEMENT AU 31.12.2011

Cette section présente les inclusions, les données cliniques et d'exposition collectées, ainsi que les résultats des interrogations du RNIPP et du RNCE, au 31 décembre 2011. Les différentes actions mises en œuvre dans le cadre de la thèse pour constituer la base de données sont aussi résumées.

Identification et inclusion des enfants (RIS/PMSI/PACS)

La mise en commun des données RIS des différents centres (et des données PMSI et PACS pour les centres de Lyon, Lille et La Réunion) a permis de sélectionner 113 757 patients éligibles à l'étude (Figure 9). Parmi ces enfants, 216 ont été exclus car il apparaissait, après obtention du statut vital, que l'examen avait été réalisée post-mortem ou bien le jour du décès. Après croisement de la cohorte avec le RNCE, 5 404 (4,8%) enfants ont été exclus car ils avaient un diagnostic de tumeur (maligne ou du SNC – voir définition de cas Chapitre 2.1.6) avant ou dans les 60 jours de leur premier examen scanner. Finalement, **la cohorte a inclut 108 137 enfants**. Des critères d'éligibilité supplémentaires sont appliqués pour les analyses présentées dans le Chapitre 5. Le croisement des identifiants des enfants entre les différentes extractions de données (RIS, PACS, PMSI) dans chaque CHU a permis d'attribuer un identifiant unique à chaque individu de la cohorte. Au total, 2,4 et 1,8% des 108 137 enfants inclus ont respectivement reçus des examens scanner et été hospitalisés dans plusieurs CHU.

Les identifiants et les données démographiques (sexe, date de naissance) de la cohorte ont été validés, et corrigés si nécessaire, après croisement des données de la cohorte avec celles du RNIPP et du RNCE.



CT : examen par scanographie RNIPP: Registre National d'Identification des Personnes Physiques RNCE: Registre National des Cancers de l'Enfant *la zone anatomique explorée est inconnue pour tous les examens, reconstruction dosimétrique impossible

Figure 9 Constitution de la cohorte « Enfant Scanner » : période 2000–2011

Collecte et traitement des données d'exposition (RIS/PMSI/PACS)

A partir des différentes sources de données décrites dans Chapitre 2.1.2, un nettoyage des données a été réalisé afin d'identifier les doublons dans les données source. Ces doublons sont créés par la multiplicité des sources d'informations et extractions de données, le partage des images entre les services de radiologie, ou bien du fait de la codification des examens utilisée dans les CHU. En particulier, la codification des examens selon la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) occasionne dans certains cas la duplication des données dans le RIS pour la tarification d'examens pluri-anatomiques et en cas d'injection de produit de contraste.

Les zones anatomiques explorées (données RIS/PMSI et PACS) sont homogénéisées et codées pour l'ensemble des examens. Le nombre d'acquisitions pour une région anatomique (données RIS/PMSI) est alors déterminé à partir des libellés d'examens. Finalement, pour les 108 137 enfants inclus, **148 661 examens ont été enregistrés** au cours de la période 2000–2011 dans les 23 services hospitaliers[20]. La répartition des enfants et des examens selon les centres est décrite dans le Tableau 5.

Collecte et traitement des données cliniques (PMSI)

Les données PMSI ont été extraites localement par les départements d'information médicale, selon des procédures spécifiques au CHU. Le chainage des données et la correspondance avec les identifiants de la cohorte est réalisé en utilisant les Numéros d'Identification Personnels (NIP) utilisés en interne dans les CHU et/ou les nom(s), prénom(s), date et lieu de naissance. Pour les 108 137 enfants inclus, 340 089 séjours d'hospitalisations et 1 085 134 diagnostics[21] (principaux ou associés) ont été enregistrés au cours de la période 1995–2012 dans les 21 CHU. Les diagnostics d'hospitalisation sont codés avec la CIM-10. **Les données d'hospitalisation collectées concernent 71,6% des enfants inclus**.

[20] L'unité « acte de scanographie » correspond ici à un jour d'examen dans un service pour un enfant. L'exploration de plusieurs zones anatomiques et des acquisitions répétées peuvent néanmoins être réalisées au cours d'un examen

[21] Diagnostics par séjour d'hospitalisation

Tableau 5 Fréquences des enfants inclus et des actes de scanographie, pour la période 2000–2011, par service de radiologie

Service de radiologie	Enfants inclus		Actes de scanographie	
	effectif	%*	effectif	%
APHP-Antoine Béclère	2 256	2,1	2 480	1,7
APHP-Bicêtre	4 087	3,8	4 918	3,3
APHP-Jean Verdier	2 864	2,6	3 202	2,2
APHP-Louis Mourier	1 526	1,4	1 643	1,1
APHP-Necker	18 204	16,8	29 513	19,9
APHP-Robert Debré	10 169	9,4	12 363	8,3
APHP-Saint-Vincent de Paul	4 638	4,3	5 297	3,6
APHP-Trousseau	6 966	6,4	8 581	5,8
Angers	2 239	2,1	2 881	1,9
Bordeaux	2 375	2,2	2 785	1,9
Clermont-Ferrand	2 881	2,7	3 857	2,6
La Réunion (centre Nord)	1 076	1,0	1 316	0,9
La Réunion (centre Sud)	838	0,8	1 101	0,7
Lille	7 805	7,2	11 481	7,7
Lyon (Hôpital Mère-Enfant)	7 352	6,8	9 083	6,1
Montpellier	366	0,3	554	0,4
Marseille	8 106	7,5	11 127	7,5
Nantes	2 724	2,5	4 149	2,8
Nancy (service de neurologie)	3 187	2,9	3 871	2,6
Nancy (service de pédiatrie)	4 332	4,0	5 720	3,8
Rouen	4 383	4,1	5 599	3,8
Toulouse	9 183	8,5	12 019	8,1
Tours	3 846	3,6	5 121	3,4

APHP : Assistance Publique-Hôpitaux de Paris *La somme est supérieure à 100% car certains enfants ont reçu des examens dans plusieurs services

Recherche du statut vital (RNIPP)

Deux interrogations successives du RNIPP ont été réalisées, la première en novembre 2011 pour les enfants inclus à cette date. La deuxième interrogation a été réalisée en juillet 2013 pour les enfants non identifiés dans le RNIPP en 2011 et ceux inclus depuis cette date. Pour une proportion importante d'enfants, aucune donnée n'était disponible sur le lieu de naissance (information indispensable pour l'interrogation du registre) à partir des fichiers reçus des CHU. Pour ces enfants, l'interrogation du RNIPP a donc été réalisée en imputant des lieux de naissance à partir de ceux de résidence et/ou des services hospitaliers de prise en charge. Les correspondances des identités adressées par le RNIPP avec celles des individus de la cohorte ont été validées (ou infirmées) au cas par cas pour l'ensemble des résultats divergents. Finalement, le **statut vital est connu pour 69 950 (64,7%) enfants inclus** au cours de la période 2000–2011. Parmi ces enfants, 1 989 décès ont été notifiés, soit pour 2,8% des enfants identifiés.

Recherche des diagnostics de cancer (RNCE et dossiers médicaux)

Trois interrogations successives du RNCE ont été réalisées : en 2009 et 2011 pour les enfants éligibles à l'étude à ces dates, et en septembre 2013, pour l'ensemble des enfants éligibles pour l'étude – y compris ceux ayant un diagnostic de cancer, ultérieur au premier examen, connu en 2009 ou 2011[22]. La correspondance des identifiants a été vérifiée au cas par cas en cas de divergences, notamment grâce aux dossiers médicaux conservés par le registre et aux comptes-rendus radiologiques des examens conservés dans les services hospitaliers.

Parmi les 113 757 enfants éligibles à l'étude, 5 938 avaient un ou plusieurs diagnostic(s) tumoral(aux) (quel que soit le type histologique) enregistré dans le RNCE. Parmi ces enfants, 5 314 ont été exclus de la cohorte car le diagnostic (tumeur maligne ou du SNC) était antérieur ou survenait dans les 60 jours suivant le premier examen par scanographie ; 253 enfants avaient un diagnostic de cancer plus de 60 jours après le premier examen et 371 avaient uniquement un diagnostic de tumeur bénigne ou borderline hors SNC. Parmi les enfants ayant reçu au moins un examen au centre de La Réunion, 94 avaient un diagnostic de tumeur maligne ou du SNC non enregistrés dans le RNCE dont 4 survenus plus de 60 jours après le premier examen.

Au total, sur la période 2000–2011, 5 404 enfants ont été exclus de la cohorte au motif d'un diagnostic tumoral antérieur ou survenu dans les 60 jours suivant le premier examen ; **257 cas incidents de cancer ont été identifiés.**

[22] Ceci s'assurer de l'homogénéité de codage des diagnostics de cas incidents

Chapitre 3 EXPOSITIONS PEDIATRIQUES A LA SCANOGRAPHIE

Ce chapitre décrit les doses estimées pour chacun des protocoles de scanographie, collectés dans les services de radiologie participant à l'étude, qui étaient utilisés entre 2000 et 2011 pour des explorations « standards » en pédiatrie. Les résultats décrivent la variabilité des doses dans les différents services ainsi que l'évolution moyenne des expositions au cours de la période d'étude. Des notions techniques et dosimétriques relatives à la scanographie introduisent ce chapitre pour faciliter la compréhension de la méthodologie d'évaluation dosimétrique ainsi que l'interprétation des résultats.

NOTIONS PRELIMINAIRES

Aspects techniques de la scanographie

La scanographie est une technique d'imagerie médicale qui consiste à mesurer l'absorption des rayons-X par les tissus de l'organisme puis, par traitement informatique, à numériser et reconstruire des images en 2D ou 3D de la région anatomique explorée (Figure 10). Le scanner est un complexe tube à rayons-X–détecteurs (disposés en couronne) qui, lors de l'acquisition de données, effectue un mouvement de rotation autour du patient afin de mesurer des profils d'atténuation des rayons-X dans les tissus à différents angles. Durant un examen, le balayage du faisceau de rayons-X réalise des « coupes » axiales successives de la région anatomique explorée – une coupe représentant le segment du corps exposé au cours d'une rotation du complexe tube à rayons-X–détecteurs.

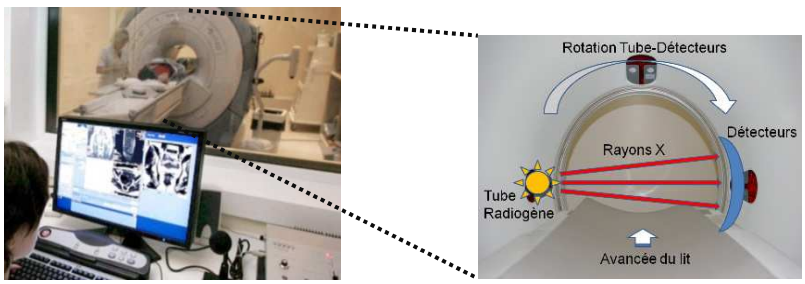


Figure 10 Description d'un appareil de scanographie

Les données acquises (photons X mesurés puis transformés par les détecteurs en signal électrique) sont finalement rétro-projetées sur une matrice de reconstruction puis transformées en image analogique. Un produit de contraste (complexe de l'iode ayant la propriété de fortement absorber les rayons-X) peut être injecté au patient pour permettre une meilleure visualisation de certains tissus, en particulier des vaisseaux sanguins.

La première génération de scanners réalise des acquisitions d'images uniquement en mode séquentiel. Une coupe est alors acquise à chaque rotation, dans un plan fixe, du tube à rayons-X (et des détecteurs) de 360°, puis le « lit » (la table sur laquelle est allongé le patient) avance pour réaliser la coupe suivante. Cette procédure est répétée coupe par coupe.

En 1989, apparaît l'acquisition hélicoïdale (ou spiralée) (Figure 11). Le principe repose sur une rotation continue du tube autour du lit, en déplacement à vitesse constante. Le premier avantage de ce mode d'acquisition est d'accroitre considérablement la vitesse d'exécution, facilitant la réalisation d'examens en pédiatrie et permettant d'explorer de zones anatomiques plus étendues. Le mode hélicoïdal permet aussi de réaliser des examens multiphasiques (sans puis avec injection), pour la visualisation du système vasculaire en particulier. Comparativement au mode séquentiel, l'acquisition hélicoïdale aboutit à une réduction ou une augmentation de dose selon l'espacement ou le chevauchement des coupes résultant de la vitesse de déplacement du lit par rapport à la largeur de coupe (c'est-à-dire selon la valeur du « pitch » - voir Chapitre 3.1.2). Dans le cas d'un espacement des coupes, réalisé afin de réduire la dose totale délivrée au patient, les images aux points non exposés sont reconstruites par interpolation des données acquises.

Le deuxième développement technologique majeur en scanographie fût l'introduction des scanners « multi-coupes ». A partir de 1998, les nouveaux scanners mis sur le marché disposent d'une matrice de détecteurs, au lieu d'une seule rangée de détecteurs pour les modèles plus anciens – scanners « mono-barrette » – ou de deux rangées pour le *CT Twin* (commercialisé par *Elscint* à partir de 1992). Les scanners « multi-coupes » permettent d'utiliser de manière plus efficiente les rayons-X délivrés car plusieurs coupes peuvent être acquises simultanément à partir d'un même faisceau de rayons. Le temps de réalisation d'un examen est encore considérablement réduit par l'introduction de cette nouvelle technologie.

Par ailleurs, des rangées de détecteurs de largeur différente permettent d'acquérir des coupes plus ou moins fines de la région anatomique explorée. Ceci permet alors d'améliorer la résolution spatiale en cas de coupes fines, au prix d'augmentation de la dose totale délivrée aux tissus, ou bien de diminuer cette dose si des coupes plus larges sont utilisées. Depuis cette période, la scanographie connait des développements technologiques continus, en particulier pour l'optimisation de la géométrie des matrices de détecteurs et des algorithmes de reconstruction d'images. Les développements les plus récents, en particulier des systèmes de modulation automatique de l'exposition et de reconstruction itérative, permettent une réduction importante de l'exposition et constitue une avancée significative en radioprotection.

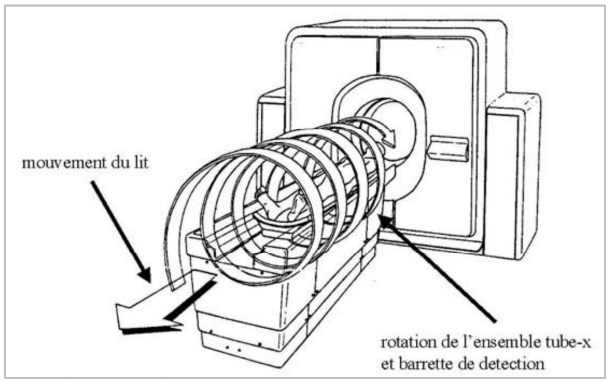


Figure 11 Illustration du faisceau d'irradiation en mode d'acquisition hélicoïdale

Protocole radiologique et paramètres d'acquisition

Les services de radiologie ont pour obligation de définir des protocoles radiologiques pour des procédures d'imagerie utilisant une source de RI (Chapitre 1.3.3). Ces protocoles sont définis pour chaque type d'acte en fonction de l'installation. Ceux-ci précisent les paramètres techniques d'acquisition d'images recommandés selon l'âge du patient (ou le poids de l'enfant) et l'indication ou le contexte clinique de réalisation de l'acte. Bien entendu, chacun de ces paramètres influe sur la qualité d'image jugée nécessaire par rapport à l'objectif diagnostic de l'examen ainsi que sur la dose délivrée au patient.

Les principaux paramètres adaptés par l'opérateur sont décrits ci-dessous :

- Tension (kV) et charge (mAs) du générateur de rayons-X ;

Ces deux paramètres interdépendants sont les principaux facteurs d'optimisation en fonction de la corpulence du patient. Ils sont donc prépondérants en radiologie pédiatrique. La tension et la charge sont aussi modulées par l'opérateur en fonction du contraste naturel de la région anatomique explorée : intensité réduite pour l'exploration des régions à fort contraste naturel (sinus, poumons) ou maintenue élevée dans les régions à faible contraste naturel (cerveau, foie).

Le système « *Automatic Exposure Control* » (*AEC*), disponible sur tous les modèles de scanner récents, permet une optimisation automatique de l'exposition. L'ampérage du générateur est alors modulé, coupe par coupe, en fonction du profil d'absorption des tissus explorés ainsi que de l'angle du faisceau pour tenir compte des différences de diamètre de la région explorée. L'*AEC* permet donc une réduction de l'exposition lors d'explorations de la région thoraco-abdominale, en particulier pour des patients de faible corpulence dont les enfants.

- Pitch (ou pas de l'hélice) : en mode hélicoïdal, il définit le rapport entre la distance parcourue par le lit du patient au cours d'une rotation de 360° du tube à rayons-X et le produit de l'épaisseur nominale de coupe par le nombre de coupes (Figure 12) ;

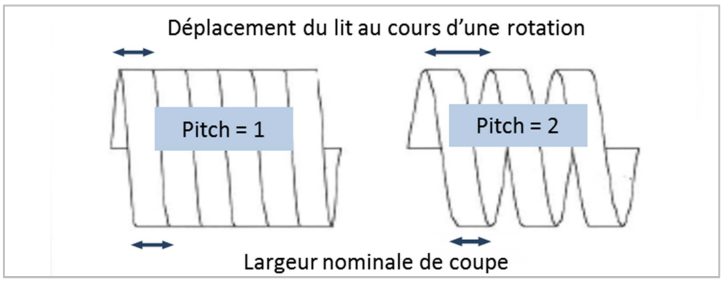


Figure 12 Illustration du faisceau d'irradiation en fonction du pitch

- Longueur effective (totale) d'exploration : ce paramètre n'est pas défini dans le protocole d'examen mais est adapté par le radiologue en fonction de l'indication de l'examen ;

- Collimation : la collimation primaire calibre le faisceau de rayons X en fonction de l'épaisseur de coupe désirée et limite l'irradiation inutile (Annexe 5). Une collimation secondaire, placée avant les détecteurs, peut aussi être définie afin de limiter le rayonnement diffusé par le patient.

Indicateurs dosimétriques utilisés en scanographie

L'exposition d'un individu aux RI peut être caractérisée par plusieurs indicateurs dosimétriques : la dose absorbée, la dose équivalente à l'organe ou au tissu et la dose efficace, quel que soit la source d'exposition et le type de rayonnement (voir Chapitre 1 – Encadré n°2). Les effets sur l'organisme de l'exposition aux RI sont caractérisés en fonction de ces indicateurs dosimétriques. En scanographie, d'autres indicateurs dosimétriques, adaptés à la spécificité d'une exposition en « coupes », sont utilisés afin de caractériser l'installation elle-même et/ou les conditions de son utilisation. Ces grandeurs ne caractérisent pas à proprement dit l'exposition du patient (et ne sont donc pas associées aux effets de l'exposition aux rayonnements sur l'organisme) mais elles sont pertinentes pour comparer les doses délivrées selon les conditions techniques de réalisation des examens.

L'**indice de dose en scanographie (IDS)**, exprimé en mGy, ou *Computed Tomography dose index (CTDI)*, est la mesure de dose utilisée spécifiquement pour la scanographie. Cette grandeur est définie comme l'intégrale du profil de dose de la coupe, divisée par l'épaisseur de la coupe (voir Annexe 5). En pratique, l'IDS est mesuré avec une chambre d'ionisation (en forme de cylindre) placée dans l'air sur l'axe de rotation du tube, pour caractériser l'installation dans des conditions de référence, ou bien dans un fantôme en plexiglas, pour simuler les conditions d'acquisition pour un patient. Pour rendre compte de la variation de dose dans la coupe (d'un facteur de 1 à 2 selon la position de la mesure), la mesure s'effectue au centre (IDS_c) et en périphérie (IDS_p) du cylindre de la chambre d'ionisation.

L'**IDS pondéré (IDSP)** (en mGy) est alors une moyenne des IDS mesurés au centre et en périphérie telle que : $IDSP = 1/3\ IDS_c + 2/3\ IDS_p$. La mesure d'IDSP suppose alors que les coupes sont jointives. L'**IDSP dans le volume (IDSV)** rend compte du fait que celles-ci peuvent se superposer ou, au contraire, être espacées. En mode séquentiel, l'IDSV tient compte de l'espacement des coupes par : IDSV = IDSP × largeur de coupe / espacement des coupes. En mode hélicoïdal, cette grandeur prend en compte le pitch, tel que : $IDSV = IDSP \times \frac{1}{\text{pitch}}$.

VARIABILITE DES PRATIQUES D'OPTIMISATION DES PROTOCOLES RADIOLOGIQUES

Matériel et méthodes

Les protocoles radiologiques étudiés sont ceux utilisés dans 22 services de radiologie participant à l'étude au cours de la période 2000–2011 (Chapitre 2.1.2). Les données du CHU de Montpellier sont exclues des analyses car seuls les protocoles d'examen du crâne, utilisés en 2003 et 2004, étaient collectés pour l'étude. Les examens réalisés dans ce service ne représentaient que 0,4% de l'ensemble des examens réalisés au cours de la période (Tableau 5). Notons par ailleurs que seuls les protocoles d'exploration du crâne et des rochers étaient collectés pour le service de neurologie du CHU de Nancy. Les différents modèles de scanner utilisés au cours de la période sont décrits en Annexe 3. Au total, 9, 3 et 22 services ont utilisé respectivement des scanners mono-barrette, double-barrette ou multi-coupes. Les scanners utilisés disposaient tous de la possibilité d'acquisition hélicoïdale. Les analyses portent sur les protocoles d'examens standards les plus fréquemment réalisés en pédiatrie : crâne/encéphale, rochers, sinus, rachis cervical, thorax, abdomen-pelvis (Tableau 6)[23].

Les valeurs d'IDSV et de doses aux organes associées à chaque protocole, défini pour des patients de 1, 5, et 10 ans, sont calculées pour une acquisition unique sur une région anatomique donnée, à l'aide du logiciel NCICT beta 2.0 (Annexe 4). Les protocoles définis pour des nourrissons de moins de 1 an sont presque toujours ceux utilisés pour des enfants âgés de 1 an. Au total, 1 080 protocoles sont considérés pour les analyses (Tableau 7). Les IDSV sont calculés à partir de mesures réalisées pour un fantôme de 16 cm de diamètre (adapté en pédiatrie). Les doses équivalentes aux organes considérées sont celles d'intérêt par type d'examen, c'est-à-dire le cerveau (pour une exploration du crâne/encéphale, des rochers ou des sinus), la thyroïde (pour une exploration du rachis cervical), les seins (chez les filles, pour une exploration thoracique), le colon (pour une exploration de la région abdominopelvienne) et la moelle osseuse (pour tout type d'examen).

[23] Rappelons qu'un seul protocole standard, pour une région anatomique et une catégorie d'âge données, était collecté dans chacun des services, selon le modèle de scanner utilisé et sa période d'utilisation.

Tableau 6 Fréquences des examens par scanographie reçus par les enfants inclus dans la cohorte « Enfant Scanner » entre 0 et 10 ans (en 2000–2011) selon la zone anatomique explorée

Zone anatomique explorée		Age à l'examen (en années révolues)							
		<1		**1–5**		**6–10**		**Tous (0–10)**	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Toutes		42 156	(100.0)	68 049	(100.0)	34 707	(100.0)	144 912	(100.0)
Tête	Crâne/Encéphale	29 673	(70.4)	37 591	(55.2)	17 170	(49.5)	84 434	(58.3)
	Rochers	968	(2.3)	4 364	(6.4)	2 973	(8.6)	8 305	(5.7)
	Massif facial	1 140	(2.7)	2 435	(3.6)	1 697	(4.9)	5 272	(3.6)
	Sinus	276	(0.7)	985	(1.4)	904	(2.6)	2 165	(1.5)
	Orbite	261	(0.6)	583	(0.9)	293	(0.8)	1 137	(0.8)
	Dents	2	(0.0)	38	(0.1)	133	(0.4)	173	(0.1)
Région cervicale	Rachis cervical	161	(0.4)	877	(1.3)	515	(1.5)	1 553	(1.1)
	Cou tissus mous	738	(1.8)	2 694	(4.0)	1 182	(3.4)	4 614	(3.2)
Région thoracique	Thorax	8 435	(20.0)	16 595	(24.4)	6 948	(20.0)	31 978	(22.1)
Région abdomino-pelvienne	Abdomen et/ou pelvis	2 129	(5.1)	6 362	(9.3)	4 561	(13.1)	13 052	(9.0)
	Bassin	210	(0.5)	370	(0.5)	297	(0.9)	877	(0.6)
Autres	Membres	174	(0.4)	881	(1.3)	1 250	(3.6)	2 305	(1.6)
	Rachis dorsal et/ou lombaire	126	(0.3)	565	(0.8)	454	(1.3)	1 145	(0.8)
	Rachis sans précision	138	(0.3)	707	(1.0)	520	(1.5)	1 365	(0.9)

L'unité « acte de scanographie » correspond ici à un jour d'examen dans un service pour un enfant ; des acquisitions répétées peuvent néanmoins être réalisées au cours d'un examen. Plusieurs zones anatomiques peuvent aussi être explorées au cours d'un examen ; les fréquences par groupe d'âge sont donc supérieures à 100%. Parmi 148 661 actes enregistrés au cours de la période 2000–2011 pour les 108 137 enfants inclus dans la cohorte, la zone anatomique était inconnue pour 2 532 examens réalisés pour des enfants ≤10 ans, 1 217 examens étaient réalisés pour des patients de >10 ans.

Pour les protocoles d'exploration du thorax ou de l'abdomen les plus récents, l'ampérage défini dans les protocoles a été corrigé dans certains cas pour prendre en compte la modulation de l'exposition par *AEC*[24]. Les valeurs d'IDSV ainsi calculées sont comparées aux NRD définis pour des explorations du crâne/encéphale ou des rochers par scanographie en pédiatrie[25]. Les valeurs de dose associées aux protocoles d'exploration thoracique ou abdominopelvienne ne sont cependant pas comparables aux NRD définis à partir de fantômes de 32 cm de diamètre. Aucune valeur de référence n'est définie pour les examens des sinus ou du rachis cervical.

[24] Durant la période d'étude (2000–2011), des systèmes *AEC* était disponibles uniquement pour les modèles de scanner les plus récents ; la reconstruction itérative n'était pas utilisée.

[25] Arrêté du 24 octobre 2011 relatif aux niveaux de référence diagnostiques en radiologie et en médecine nucléaire (Journal Officiel du 14 janvier 2012). Valeurs définies pour une acquisition unique lors d'un examen.

Les NRD définis pour des examens de l'encéphale sont, respectivement, de 30, 40 et 50 mGy pour des patients âgés de 1, 5, et 10 ans. Pour des examens des rochers, ces valeurs sont de 45, 70, 85 mGy pour des patients de 1, 5, et 10 ans.

Résultats

IDSV calculés vs NRD

Au cours de la période d'étude, les valeurs des NRD sont dépassées dans respectivement 39% et 31% des protocoles d'exploration du crâne et des rochers (Figure 13). Pour les examens du crâne, la valeur moyenne au-dessus des NRD est de 17 mGy et excède 10 mGy pour 22% de l'ensemble des protocoles collectés. Ces dépassements sont observés pour tous les âges et au cours de l'ensemble de la période d'étude, y compris lorsque des scanners les plus récents étaient utilisés.

Tableau 7 Liste des protocoles collectés dans 22 services de radiologie pour la période 2000–2011

Région anatomique	Protocole	Services	Protocoles
Tête	Crane (standard)	22	146
	Crane (autres)	1	3
	Rochers	19	119
	Massif facial	4	8
	Sinus	15	64
	Orbite	1	4
	Dentascan	1	2
Région cervicale	Rachis cervical	9	31
	Cou tissus mous	9	36
	Région cervicale (autres)	1	3
Région thoracique	Thorax (standard)	21	146
	Thorax (autres)	5	20
Région abdomino-pelvienne	Abdomen + pelvis (standard)	21	144
	Abdomen + pelvis (autres)	1	3
	Abdomen (standard)	21	139
	Abdomen (autres)	3	10
	Pelvis	21	142
	Bassin	3	7
Régions multiples	CTAP	1	2
	TAP	6	26
	Rachis dorsal et/ou lombaire	5	25

CTAP : examen cervical-thoraco-abdominopelvien TAP : examen thoraco-abdominopelvien. Les protocoles « autres » correspondent à des angioscanners ou des indications spécifiques. Les protocoles encadrés sont ceux sur lesquels portent les analyses de variabilité des doses entre les protocoles. Certains protocoles distinguent des examens avec ou sans injection ; certains protocoles du crâne précisent des paramètres spécifiques pour l'examen de la fosse postérieure ou de la zone sus-tentorielle

Les dépassements les plus importants (>40 mGy) sont observés pour des protocoles définis entre 2000 et 2008 et encore utilisés en 2011. Pour les examens des rochers, les valeurs d'IDSV associés aux protocoles excèdent les valeurs des NRD de 18 mGy en moyenne. Ces dépassements sont supérieurs à 10 mGy pour 13% des protocoles. Des dépassements supérieurs à 40 mGy sont observés pour des protocoles utilisés dans les années les plus récentes de la période d'étude. Les valeurs correspondant au 75ème percentile de distribution d'IDSV associé aux protocoles sont présentées dans la Figure 13. Pour les protocoles d'exploration du crâne, ces valeurs sont proches des valeurs de NRD définies à 1 et 5 ans. Les valeurs du 75ème percentile de distribution d'IDSV sont les plus faibles pour les protocoles d'examen à 1 an (sauf pour un examen des sinus). Pour des examens des sinus ou du thorax, ces valeurs varient cependant très peu en fonction de l'âge.

Doses aux organes selon l'âge du patient

Les doses délivrées à l'organe sont détaillées en fonction du type d'examen et de l'âge du patient dans le Tableau 8. Globalement, les doses aux organes d'intérêt (sauf moelle osseuse) sont les plus faibles pour les patients les plus jeunes. Pour des explorations des sinus, les doses délivrées au cerveau étaient cependant les plus importantes pour les patients les plus jeunes jusqu'en 2006 (Figure 14). Après cette date, les doses associées à ces examens ont été diminuées pour tous les âges, et d'autant plus pour les patients les plus jeunes. Pour des examens du rachis cervical, les doses médianes à la thyroïde étaient les plus faibles pour les protocoles à 1 an jusqu'en 2004 (Figure 14). Par la suite, ces valeurs apparaissent augmentées pour les patients de 5 ans par rapport aux protocoles définis pour les autres âges. Néanmoins, très peu de protocoles étaient disponibles pour cette zone anatomique (4 à 8 protocoles pour des enfants de 1 et 5 ans et 1 à 4 protocoles pour les enfants de 10 ans, selon les années). Compte tenu des différences anatomiques des enfants en fonction de leur âge, la dose équivalente à la moelle osseuse associée à des examens de la tête diminue avec l'âge (Tableau 8). Pour les autres types d'examens, les doses à la moelle osseuse varient très peu selon l'âge du patient.

Tableau 8 Statistiques descriptives des doses aux organes (mGy) associées à chacun des protocoles de scanographie utilisés dans 22 services de radiologie entre 2000 et 2011

Type d'examen	Dose à l'organe	Age (années)	Nombre de protocoles	Percentile de dose (mGy)				
				0	**25**	**50**	**75**	**100**
Crâne/Encéphale	Cerveau	1	45	8	14	23	32	44
		5	45	10	21	29	35	83
		10	35	10	24	33	47	81
Rochers	Cerveau	1	37	2	6	9	11	20
		5	38	3	7	10	15	36
		10	33	2	8	11	16	38
Sinus	Cerveau	1	24	1	2	3	7	10
		5	25	<1	2	4	7	12
		10	13	2	3	4	7	24
Rachis cervical	Thyroïde	1	12	2	5	14	22	29
		5	12	10	23	30	38	45
		10	5	10	24	26	38	43
Thorax	Seins	1	43	1	3	4	8	19
		5	43	1	4	6	9	21
		10	35	1	4	5	9	31
Abdomen-pelvis	Colon	1	43	2	5	7	10	23
		5	43	3	7	13	17	30
		10	36	2	7	12	16	42
Crâne/Encéphale	Moelle osseuse	1	45	3	5	9	13	17
		5	45	4	7	10	13	30
		10	35	2	5	6	10	16
Rochers	Moelle osseuse	1	37	1	4	6	6	12
		5	38	1	2	4	5	12
		10	33	<1	1	2	3	7
Sinus	Moelle osseuse	1	24	<1	1	2	4	5
		5	25	<1	1	1	2	4
		10	13	<1	<1	1	1	4
Rachis cervical	Moelle osseuse	1	12	<1	1	2	3	4
		5	12	1	2	2	3	3
		10	5	1	1	1	2	2
Thorax	Moelle osseuse	1	43	<1	1	1	3	8
		5	43	<1	1	1	2	5
		10	35	<1	1	1	2	9
Abdomen-pelvis	Moelle osseuse	1	43	1	2	2	3	8
		5	43	1	2	3	4	7
		10	36	1	2	4	5	14

Évolution globale des doses aux organes au cours du temps

Au cours de la période d'étude, une diminution globale des doses est observée pour certains types d'examen. La dose médiane au cerveau estimée parmi les protocoles d'exploration des sinus utilisés en 2000 a été réduite de 40% à 70% en 2011, selon l'âge du patient (Figure 14). Pour les protocoles d'examen du rachis cervical, les doses médianes à la thyroïde ont été réduites de, respectivement, 30% et 40% pour les patients de 1 et 10 ans (pas d'évolution pour les protocoles définis à 5 ans).

Les doses médianes aux seins pour un examen thoracique ont aussi été réduites, de 50 à 60%, et celles au colon pour un examen abdominopelvien de 7 à 50%, selon l'âge du patient. A l'inverse, les doses associées aux protocoles d'exploration du crâne ou des rochers ont globalement augmenté au cours de la période d'étude (Figure 14). La dose médiane au cerveau associée aux protocoles d'exploration du crâne a augmenté de 30% (pour des patients de 1 an), 40% (à 5 ans) et 70% (à 10 ans) en 2011 par rapport à 2000. Une augmentation de 20% à 40% est aussi observée pour des examens des rochers réalisés, respectivement, pour des patients âgés de 1 et 5 ans (pas d'évolution pour les patients de 10 ans).

Variabilité des doses entre les protocoles radiologiques

Une variabilité de dose importante est observée entre les différents protocoles radiologiques, pour un patient de même âge. Pour un examen du crâne, un rapport de 6 à 8, selon l'âge de l'enfant, est estimé entre les doses maximales et minimales délivrées au cerveau parmi l'ensemble des protocoles au cours de la période d'étude (Tableau 8). Pour les autres types d'examen, ce rapport est encore plus important : de l'ordre de 10–15 pour des examens des rochers ou des sinus, 10–20 pour des explorations abdominopelviennes et 20 à 30 pour des explorations thoraciques, selon l'âge du patient.

La variabilité de dose est aussi observable parmi des protocoles définis pour un même scanner. Par exemple, pour des examens du crâne, on estime, pour un âge donné, des ratios de 2 à 6 entre les doses au cerveau maximales et minimales, selon le modèle du scanner, parmi les différents services de radiologie utilisant un même scanner (Annexe 6). L'amplitude de la variabilité des doses entre les différents protocoles évolue peu au cours du temps. On observe notamment un ratio entre les $90^{ème}$ et $10^{ème}$ percentiles de l'ordre de 3 pour un examen du crâne/encéphale relativement homogène au cours de la période d'étude et selon l'âge du patient. Pour les autres types d'examens, ce ratio (de l'ordre de 4 à 6) était aussi relativement stable au cours du temps.

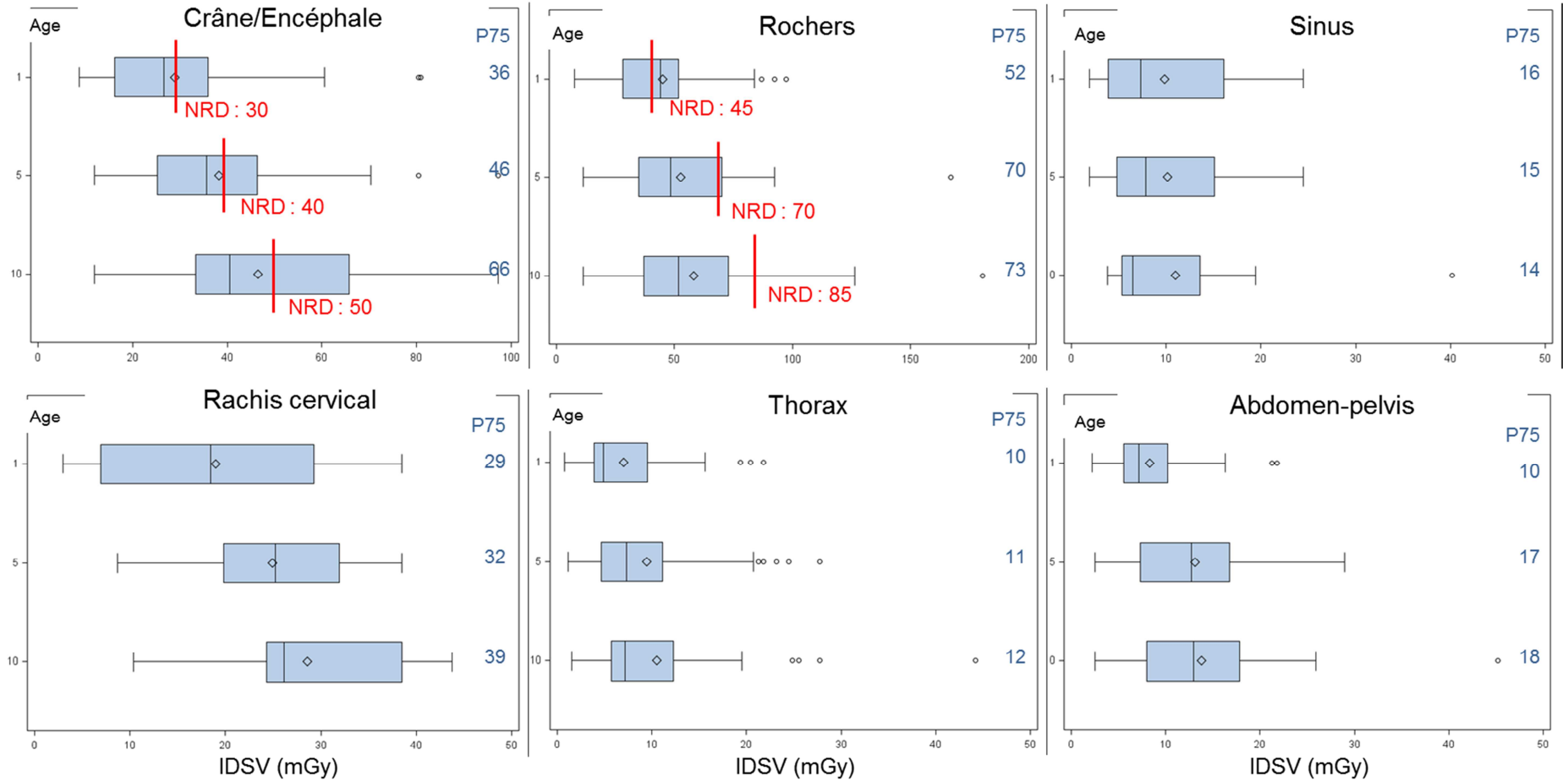


Figure 13 Indices de dose en scanographie dans le volume (IDSV) associés à des protocoles utilisés dans 22 services de radiologie entre 2000 et 2011 et niveaux de référence diagnostique (NRD) en France en pédiatrie[26]

[26] Les valeurs d'IDSV associées aux protocoles d'exploration thoracique ou abdominopelvienne (calculées pour des fantômes de 16 cm de diamètre) ne sont pas comparables aux NRD calculés pour des fantômes de 32 cm de diamètre. Aucun NRD n'est défini pour des examens des sinus ou du rachis cervical.

Au-delà des tendances globales d'évolution des pratiques au cours du temps, les modifications de protocoles réalisées au moment d'un changement de scanner ont été accompagnées d'évolutions différentes des doses dans les différents services (Annexe 7). Par exemple, bien que les doses au cerveau pour un examen du crâne à 5 ans aient augmenté entre 2000 et 2011 dans la majorité des services (notamment multipliées par 2 ou plus pour 3 protocoles), elles ont été réduites de 30% et 50% dans deux services. Pour des examens des rochers, les doses ont été réduites dans 6 services (de 10% à 70% pour les protocoles à 5 ans) mais augmentées dans 10 autres services (de 10% à 260%). Enfin, bien que les protocoles définis pour les nouveaux scanners utilisés aient été globalement associés à une réduction de dose pour des examens thoracique ou abdominopelvien, ceux-ci ont occasionné une augmentation de l'exposition dans respectivement 3 et 4 services.

DISCUSSION

Résultats principaux et apport de l'étude

Très peu de données étaient disponibles sur les doses délivrées aux enfants recevant des examens diagnostiques par scanographie en France. Cette étude fournit une évaluation des doses délivrées aux organes à partir des protocoles radiologiques définis dans les services hospitaliers de radiologie participant à l'étude.

Globalement, les doses aux organes localisés dans le champ d'irradiation (sauf moelle osseuse) augmentent avec l'âge et sont les plus faibles pour les patients les plus jeunes (Tableau 8). Au cours de la période 2000–2011, une amélioration globale de l'optimisation des protocoles d'exploration des sinus, du rachis cervical et de la région thoracique ou abdominopelvienne a été observée (Figure 14), potentiellement associée, au moins en partie, à la modulation de l'exposition par *AEC*. Cependant, le remplacement des équipements de radiologie dans les services a généralement été accompagné d'un défaut d'optimisation adéquate des nouveaux protocoles d'exploration du crâne et des rochers mis en place à cette occasion. Globalement, entre 2000 et 2011, les doses au cerveau associées aux protocoles d'exploration du crâne ont augmenté de 30% à 70% et celles associées aux protocoles d'exploration des rochers de 0% à 40%, selon l'âge du patient.

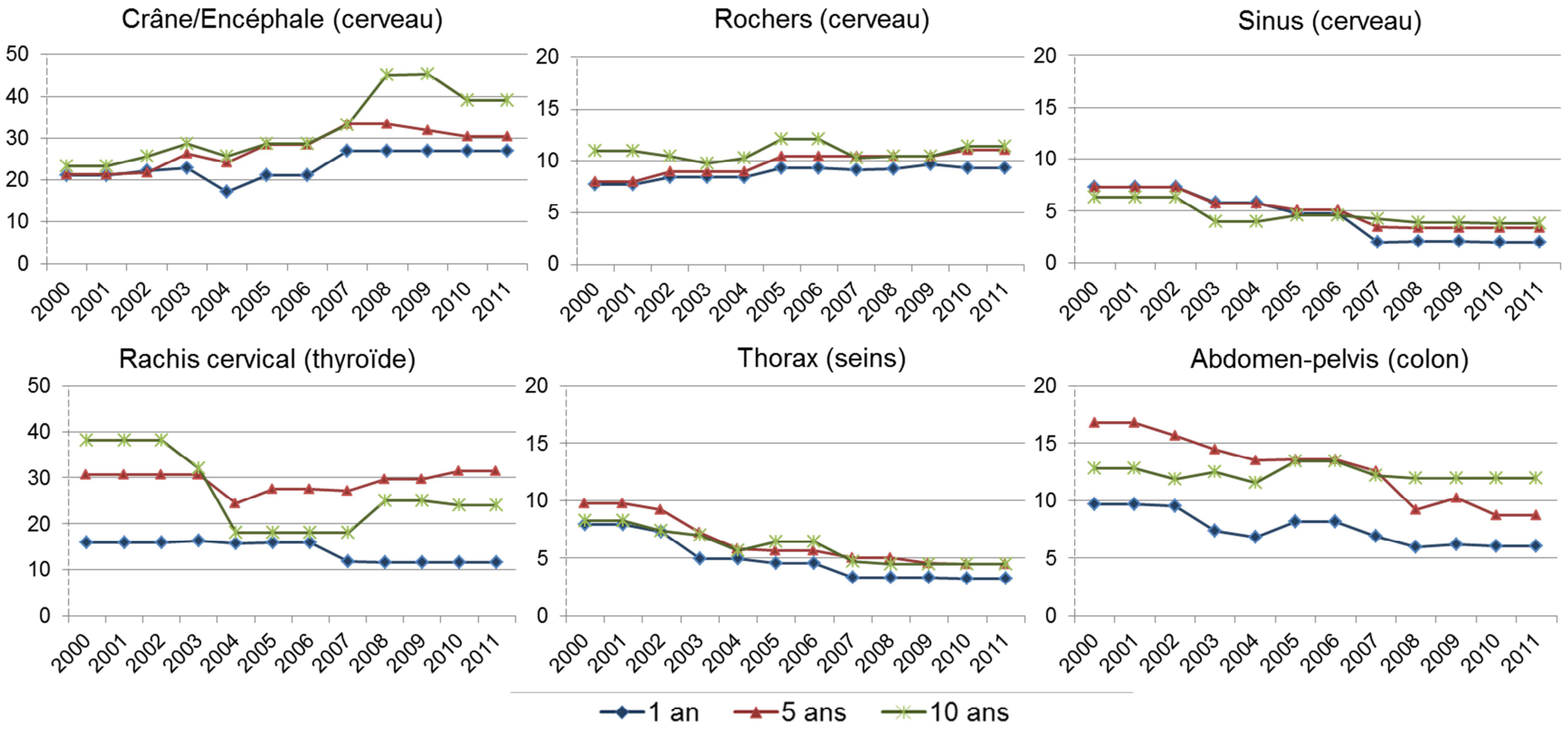


Figure 14 Evolution des valeurs médianes de dose à l'organe associées aux protocoles de scanographie collectés dans 22 services de radiologie entre 2000 et 2011

En 2011, les NRD définis pour des examens du crâne/encéphale étaient dépassés dans >40% des 22 services de l'étude (Figure 13). Pour des examens des rochers, les valeurs de référence étaient dépassées dans 10–>50% des cas, selon l'âge du patient. L'augmentation des doses associées aux protocoles d'exploration du crâne/cerveau et des rochers au cours de la période d'étude pourrait être expliquée, en partie, par les développements technologiques de la scanographie, en particulier l'introduction des scanners « multi-coupes ». Ces développements permettent en effet de réaliser des coupes plus fines des tissus explorés, nécessaires dans le cas de certaines indications (affections neurologiques, recherche tumorale), sans que les systèmes *AEC* ne permettent d'optimiser l'exposition pour ces types d'examen[27].

Néanmoins, les doses associées aux protocoles modifiés à l'occasion du remplacement d'un ancien scanner par un nouvel équipement différait selon les services (Annexe 7). Une variabilité de dose importante était en effet observée dans les différents centres au cours de la période d'étude, y compris lorsqu'un même modèle de scanner était utilisé (Annexe 6). Globalement, le ratio entre les doses maximales et minimales associées aux différents protocoles utilisés dans les services était de l'ordre de 5–15 pour des examens de la tête, 10–20 pour des explorations abdominopelviennes et 20–30 pour des explorations thoraciques, selon l'âge du patient. Cette variabilité de l'exposition reflète alors à la fois des différences d'exposition en fonction des différents modèles de scanner disponibles mais aussi la variabilité des pratiques d'optimisation des protocoles dans les différents services au cours de la période.

Représentativité des pratiques des services de radiologie par rapport à l'ensemble de l'activité de scanographie pédiatrique en France

En pédiatrie, la majorité des actes de scanographie sont réalisés en secteur public : 100% des actes réalisés pour des enfants âgés de <1 an, 90% de 1 à <5 ans et 50–60% de 5 à 15 ans (IRSN 2013). Les données d'exposition présentées dans ce chapitre ont été collectées pour 20 CHU répartis sur l'ensemble du territoire, parmi les importants en termes de volume d'activité en radiologie pédiatrique.

[27] Les protocoles « standards » collectés pour l'étude ne spécifient pas l'indication de l'examen. Notons que les systèmes *AEC* ne permettent pas de réduction de dose pour des régions anatomiques à faible contraste naturel telles que le cerveau.

La contribution exacte de ces centres au volume total de l'activité de scanographie en France est inconnue. Cependant, à partir du nombre total d'actes réalisés en France en 2007 (Etard et al. 2010b), on peut estimer que les services de radiologie participant à l'étude représentaient, à partir de 2005, environ 30% de l'activité de scanographie en France (hors suivi post diagnostic tumoral), pour des patients de moins de 10 ans. Le service de radiologie du CHU de Necker représentait cependant à lui seul 20% des examens réalisés dans les différents centres de l'étude entre 2000 et 2011 (Tableau 5). Les doses associées aux protocoles utilisés dans ce service étaient néanmoins comparables aux expositions moyennes dans les autres centres. L'évaluation dosimétrique réalisée ici apparait donc relativement représentative des pratiques radiologiques en pédiatrie en France. Il faut enfin noter que les données d'exploration du rachis cervical étaient limitées, avec des protocoles radiologiques disponibles pour seulement 9 services.

Incertitudes associées à l'estimation de doses et limites de l'évaluation dosimétrique

Méthode d'estimation dosimétrique

Les valeurs d'IDSV et de dose aux organes ont été calculées ici à l'aide de NCICT (*NCI*/*NIH*, Bethesda, Maryland, Etats-Unis), un logiciel de calcul dosimétrique dédié à la scanographie (Annexe 4). Les valeurs d'IDSP intégrées dans NCICT reposent sur une large revue des données disponibles en scanographie, pour différents modèles de scanner (Lee et al. 2014). NCICT bénéficie par ailleurs du développement de fantômes mathématiques modélisant de manière réaliste l'anatomie interne d'enfants âgés de 0, 1, 5, 10 et 15 ans (Lee et al. 2010). Les doses équivalentes aux organes sont calculées à partir de cette modélisation anatomique et du code de calcul *MCNPX* v.2.7 – appliqué aux valeurs d'IDSP précédemment décrites – pour la simulation du transport de particules radioactives et d'interaction avec la matière.

Une validation expérimentale des valeurs d'IDS (IDS_{100} – normalisé pour 100 mAs) simulées à l'aide du code *MCNPX* montrait une erreur d'estimation ≤5% par rapport à des valeurs d'IDS_{100} mesurées dans une chambre de ionisation placée à l'intérieur d'un fantôme de 16 cm de diamètre[28] (Lee et al. 2011).

[28] Validation expérimentale pour un scanner Siemens SOMATOM Sensation 16.

La différence entre les doses équivalentes aux organes simulées par NCICT et mesurées à l'intérieur d'un fantôme anthropomorphique représentant l'anatomie interne d'un enfant de 9 mois était <15% pour l'ensemble des organes considérés (<4% au cerveau) (Long et al. 2013)[29]. Par rapport à CT-Expo (*Medizinische Hochschule*, Hanovre, Allemagne – utilisé pour les estimations présentées dans le Chapitre 4), NCICT présente l'avantage majeur de bénéficier d'une modélisation anatomique beaucoup plus réaliste et détaillée selon l'âge de l'enfant (Annexe 4). Ce logiciel apparait donc être, à ce jour, le plus adapté à l'estimation dosimétrique en pédiatrie, bénéficiant de validations expérimentales satisfaisantes. Néanmoins, la collimation – facteur d'optimisation en scanographie (Chapitre 2.3.2) – n'est pas prise en compte. Pour l'ensemble des protocoles radiologiques de l'étude, la différence entre les valeurs d'IDSV calculées à l'aide de NCICT d'une part et de CT-Expo d'autre part était ≤30% dans la majorité des cas (voir Annexe 4).

La concordance des indices dosimétriques entre les deux logiciels variait cependant selon le modèle de scanner ; elle était la moins bonne pour des protocoles radiologiques utilisés pour des scanners Philips Brilliance 40/64 et Siemens SOMATOM Sensation 16 (différence moyenne des valeurs d'IDSV comprise 30% et 60%). Dans des conditions expérimentales[30], pour une exploration de la tête, les doses équivalentes au cerveau et la thyroïde calculées à l'aide des deux logiciels étaient très similaires ; pour un fantôme de 7 ans, CT-Expo estimait cependant une dose à la moelle osseuse environ 50% inférieure à la dose calculée par NCICT (Lee et al. 2012). Pour une exploration thoracique et abdominopelvienne, les doses calculées aux organes localisés dans le champ d'irradiation étaient par ailleurs largement supérieures avec CT-Expo (par exemple, pour une exploration du thorax et un fantôme de 7 ans, la dose au sein équivalait à 150% celle calculée par NCICT).

[29] Aucune mesure n'a été réalisée à la moelle osseuse.

[30] Scanner Siemens SOMATOM Sensation 16, 120 kV, IDSV normalisé pour 100 mAs

Variabilité individuelle

Une limite importante de l'évaluation dosimétrique est de ne pas tenir compte de la variabilité individuelle de dose (entre des examens réalisés avec un même protocole) liée, d'une part, aux différences de corpulence des enfants et, d'autre part, à la modification ponctuelle des paramètres d'acquisition d'images par l'opérateur. L'hétérogénéité de corpulence d'enfants de même âge se traduit par une variabilité du volume des organes et de l'épaisseur des tissus adipeux. Pour des explorations abdominales en particulier, l'augmentation de l'épaisseur des tissus adipeux aboutit à une augmentation de l'atténuation du faisceau de rayons-X traversant le corps. L'opérateur pouvait donc être amené à moduler l'intensité électrique selon la morphologie du patient pour obtenir une qualité d'image comparable. Si aucune modulation n'était réalisée, par l'opérateur ou l'utilisation de l'*AEC*, les doses reçues aux organes étaient alors les plus élevées pour les patients les plus minces. Par ailleurs, les paramètres d'acquisition définis dans les protocoles pouvaient aussi être modifiés ponctuellement par l'opérateur en fonction de l'indication de l'examen. Les pratiques d'optimisation, pour des conditions identiques de réalisation des examens, pouvaient aussi varier selon les radiologues et les services.

Une analyse de la variabilité des doses associées aux paramètres techniques réellement utilisés pour la réalisation de chaque examen est actuellement en cours dans le cadre du projet Epi-CT. Dans cette étude, les données individuelles enregistrées dans les *PACS* locaux (Chapitre 2.1.3) des CHU de Necker (APHP), Trousseau (APHP), Robert Debré (APHP), Lyon et La Réunion (centre Sud) sont comparées aux paramètres d'acquisition définis dans les protocoles radiologiques utilisés dans les services à la date de réalisation des examens (faisant l'objet de la présente étude). Cette analyse permettra ainsi de décrire la variabilité des pratiques d'optimisation dans les conditions réelles de réalisation des examens. Ces résultats permettront aussi de caractériser les incertitudes autour de l'estimation dosimétrique conduite à partir des protocoles radiologiques (Thierry-Chef et al. 2013).

En conclusion, ces résultats apportent des connaissances sur les niveaux d'exposition des enfants en scanographie en France – des données jusqu'alors très limitées. L'évaluation dosimétrique réalisée repose sur une méthodologie adaptée à la pédiatrie. Cependant, elle devrait être complétée par la prise en compte des incertitudes d'estimation, en particulier par la caractérisation de la variabilité individuelle des doses autour des protocoles. Les résultats actuels montrent néanmoins déjà l'existence d'une marge d'optimisation des protocoles utilisés dans les différents services qui permettrait de limiter l'exposition des patients.

Chapitre 4 PREDICTION DU RISQUE DE CANCER INDUIT PAR DES EXPOSITIONS PEDIATRIQUES A LA SCANOGRAPHIE

L'objet de ce chapitre est de présenter une évaluation du risque d'incidence de cancers potentiellement attribuable à des examens par scanographie reçus avant l'âge de 10 ans en France. La démarche méthodologique est ici celle d'une évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS). Développée dans les années 1980 par le *National Research Council* (Etats-Unis) (NRC 1983), cette méthodologie est celle de référence pour des études d'impact dans le cadre de procédures réglementaires. Cette démarche sert alors de support scientifique à la définition de valeurs de référence et de seuils règlementaires notamment dans des situations de pollution des milieux (Institut de Veille Sanitaire (InVS), Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation). Ces champs d'application se sont progressivement étendus pour répondre à d'autres questions, notamment celles liées aux expositions radiologiques médicales (voir Chapitre 1.2.5). Cette méthodologie a aussi été mise en œuvre pour évaluer les conséquences sanitaires potentielles des accidents nucléaires survenus à Tchernobyl (Cardis et al. 2006) et Fukushima (OMS 2013). L'EQRS consiste alors à réaliser des prédictions de risque pour une population d'intérêt (la population cible), à partir de modèles dose-réponse estimés pour différentes sources/types et modalités d'exposition (unique, répétée, chronique) et niveaux de dose (Figure 3). Classiquement, la méthodologie repose sur quatre étapes : identification des dangers, estimation de la relation dose-réponse, estimation des expositions, caractérisation des risques (dans la population cible) (NRC 1983). Les méthodes appliquées ici suivent ce cadre général.

METHODES APPLIQUEES

Démarche méthodologique

La démarche d'EQRS permet ici de réaliser une synthèse quantitative de l'état des connaissances actuelles sur les risques potentiels de cancer induits par une exposition aux rayons-X lors d'examens de scanographie pendant l'enfance. L'objectif principal est de prédire des risques individuels cumulés vie entière en fonction du type d'examen réalisé, à partir des données d'exposition de la cohorte « Enfant Scanner ».

En imagerie médicale, l'exposition localisée à certaines régions anatomiques nécessite de considérer les différentes doses aux organes reçues par les patients et donc de s'intéresser au risque de cancers spécifiques. Des prédictions de risque tous cancers, à partir de doses efficaces (équivalant à une irradiation totale, voir Chapitre 1 – Encadré n°2), n'apparaissent pas appropriées à la spécificité de l'exposition radiologique. Les sites tumoraux d'intérêt ici sont ceux pour lesquels des études épidémiologiques ont clairement mis en évidence un risque radio-induit, correspondant à des organes fréquemment exposés en radiologie pédiatrique et représentant des taux d'incidence importants en population générale. Les analyses portent donc sur les risques de tumeur du SNC (y compris tumeurs bénignes ou in situ), de cancer de la thyroïde, du sein (chez la femme exclusivement) et de leucémies.

Les risques potentiellement induits par des examens de scanographie sont prédits sur la base de modèles dose-réponse (spécifiques à un site de cancer) estimés à partir d'études épidémiologiques portant sur des expositions médicales à de fortes doses et/ou à partir de la *LSS*. Les coefficients de risque par unité de dose issus de ces modèles sont appliqués aux données d'exposition de la population cible : des enfants recevant des scanners dans des services de radiologie en France.

Les expositions sont caractérisées à partir d'un échantillon de données issu de la cohorte « Enfant Scanner », portant sur des examens réalisés avant 10 ans entre 2004 et 2009 dans 15 CHU. Des risques « spontanés » sont calculés à partir des taux de mortalité et d'incidence de la population générale française pour la période 2000–2005 (Belot et al. 2008). Enfin, les incertitudes autour des prédictions de risque réalisées sont quantifiées, par une méthode de propagation des incertitudes, afin de rendre compte à la fois de la variabilité des pratiques dans les services de radiologie et des hypothèses sous-jacentes à l'extrapolation de risque.

Modèles dose-réponse

Modélisation du risque par régression de Poisson

La régression de Poisson est un modèle linéaire généralisé classiquement utilisé en épidémiologie, notamment en épidémiologie des cancers (Breslow and Day 1987). L'application de cette méthode consiste à modéliser un nombre d'événements observé dans une population par intervalles de temps et classes d'exposition. Pour cela, les données individuelles sont regroupées dans un tableau à plusieurs dimensions, à *j* strates et *k* classes d'exposition. Une strate *j* représente alors une combinaison particulière entre un intervalle de temps (en général définit par la période calendaire, le temps de suivi ou l'âge) et de variables (notamment celles précédemment citées et le sexe) décrivant le taux d'apparition de l'événement en l'absence d'exposition. Les classes d'exposition *k* représentent différentes catégories de dose. A l'intersection de chaque strate *j* et classe d'exposition *k*, on note le nombre d'événements observés o_{jk}, le nombre de personnes-années (somme des durées d'observation de chaque individu dans la strate) PA_{jk}, le taux d'apparition de cancer λ_{jk} et l'exposition moyenne d_{jk}. Les o_{jk} sont considérés comme étant des réalisations de variables aléatoires O_{jk} décrites par une loi de Poisson d'espérance égale à $\mu_{jk} = PA_{jk} \lambda_{jk}$. Le risque relatif (RR) d'événement associé à l'exposition s'écrit alors $RR_{jk} = \lambda_{jk} / \lambda_j$, où λ_j correspond au taux d'apparition sans exposition et le rapport λ_{jk} / λ_j est généralement définit par $\exp(\beta D_{jk})$. Ainsi, le modèle de Poisson en risque relatif (l'expression la plus générale) s'écrit : $\mu_{jk} = PA_{jk} \lambda_j \exp(\beta D_{jk})$, où λ_j exprime un risque « spontané », c'est-à-dire en l'absence d'exposition.

Modèles en excès de risque multiplicatif ou additif

En épidémiologie des radiations, on décrit cependant le plus souvent l'association entre le risque de cancer et l'exposition par une différence (ou excès) de risque $ER_{jk} = \lambda_{jk} - \lambda_j$ plutôt qu'un rapport de risque (ou risque relatif). On fait alors l'hypothèse d'une relation linéaire entre le risque et l'exposition (et non exponentielle comme dans le cas général du modèle de Poisson en risque relatif) en posant $ER_{jk} = \beta D_{jk}$. Cet excès de risque peut être exprimé en excès de risque relatif (ERR) ou bien en excès de risque additif (ERA) selon l'hypothèse que l'on fait sur la nature de la relation entre le risque associé à l'exposition et le risque « spontané ».

Dans le cas d'un modèle en ERR, on suppose une relation multiplicative telle que $\mu_{jk} = PA_{jk}\,\lambda_j\,(1 + \beta D_{jk})$. On considère alors que le nombre total de cas de cancer (ou décès par cancer) est expliqué par un effet synergique de l'exposition aux radiations et des autres facteurs de risque dans la population (mode de vie, facteurs environnementaux, facteurs génétiques, etc). Dans le cas d'un modèle en ERA, on suppose une relation additive telle que $\mu_{jk} = PA_{jk}\,\lambda_j + \beta D_{jk}$, le nombre total de cas étant expliqué par la somme des effets de l'exposition aux radiations et des autres facteurs de risque. Généralement, peu de données permettent d'étayer l'effet conjoint de l'exposition aux radiations et d'autres facteurs de risque. Le choix d'un modèle en ERR ou en ERA repose alors plutôt sur l'observation de l'homogénéité des estimations entre différentes populations ou groupes d'études. Cette problématique guide la sélection de modèles pertinents pour la projection de risque à la population cible de l'EQRS.

Sélection et estimation de modèles

Des modèles dose-réponse dérivés à la fois des données de la *LSS* et d'études sur des expositions médicales à fortes doses pour des affections bénignes apparaissent les plus appropriés pour l'EQRS. La première étude fournit des estimations de risque à partir d'un suivi de 40 à 60 ans d'une population de 86 600 individus de tous âges exposée à une large gamme de doses (de 0 à >4 mSv) (Chapitre 1.2.2, Tableau 9). Bien que relatives à des niveaux d'exposition largement supérieurs à ceux d'actes de scanographie, les études médicales permettent, quant à elles, de vérifier la consistance des estimations pour des expositions répétées et dans différentes populations. Ces analyses conjointes permettent ainsi d'apprécier la pertinence de modèles additifs ou multiplicatifs. Les études médicales présentent aussi l'avantage de considérer des expositions essentiellement pendant l'enfance ou des âges jeunes (Tableau 9).

Tableau 9 Description des populations d'études et des expositions considérées pour l'estimation des modèles dose-réponse utilisés pour l'EQRS

Site de cancer	Etude	Population				Exposition			Référence
		pays	N	K	T	type	âge à l'exposition (années)	dose à l'organe parmi les exposés (Gy)	
Sein	Analyse conjointe		77 527	1 502					(Preston et al. 2002a)
	LSS 1958–1987	Japon	47 726	707	24 (>10—42)	Bombes atomiques H-N	28 (0—>90)	0,3 (0,02—5)[1]	(Thompson et al. 1994)
	Massachusetts original	USA	1 494	103	30 (>10—nr)	Examens rayons-X répétés par fluoroscopie pour tuberculose	25 (6—59)	1,0 (0,02—6)[1]	(Boice et al. 1991)
	Massachusetts extension	USA	3 068	108	15 (>10—nr)		27 (5—70)	0,7 (0,02—5)[1]	
	Rochester thymus	USA	3 312	34	18 (>10—nr)	Radiothérapie, hypertrophie de la glande du thymus	0,2 (0—2,5)	0,7 (0,02—7,5)[1]	(Hildreth et al. 1989)
Thyroïde	Analyse conjointe[2]		63 720	448[3]				0,37 (0,01—76)	(Ron et al. 1995)
	LSS 1958–1987 <15 ans	Japon	26 456	40[3]	24 (>10—42)	Bombes atomiques H-N	7 (0—<15)	0,23 (0,01—3,99)[3]	(Thompson et al. 1994)
	Thymus	USA	7 466	33[3]	35 (1—30)	*Radiothérapie/rayons-X :* -hypertrophie de la glande du thymus	0,1 (0—1)	1,36 (0,03—11)	(Shore et al. 1993)
	Tinea Capitis	Israël	27 060	44[3]	30 (nr)	-teigne capillaire	7 (0—<15)	0,09 (0,04—0,5)	(Ron et al. 1989)
	Tonsils (MRH)	USA	2 634	309[3]	33 (nr)	-hypertrophie des amygdales et autres affections bénignes tête/cou	4 (0—<15)	0,59 (0,01—5,8)	(Schneider et al. 1993)
	Childhood Cancer[4]	USA	104	22	nr	-premier cancer	nr (0—<15)	12,5 (1—76)	(Tucker et al. 1991)
SNC	*LSS* 1958–1998	Japon	105 427	281	31 (12—53)	Bombes atomiques H-N	28 (0—>90)	0,70 (0—4,57)[5]	(Preston et al. 2007)
Leucémies	*LSS* 1950–2003	Japon	86 611	318	30 (5—58)	Bombes atomiques H-N	28 (0—>90)	0,63 (0—4,76)[5]	(Ozasa et al. 2012)

N : nombre d'individus (exposés et non exposés) K : nombre total de cas (parmi les exposés et les non exposés) T : temps de suivi en années SNC : système nerveux central *LSS : Life Span Study MRH : Michael Reese Hospital USA* : Etats-Unis H-N : Hiroshima et Nagasaki nr : non renseigné

[1]parmi les femmes exposées entre 0,02 et 10 Gy

[2]les données utilisées correspondent à des individus exposés avant 15 ans

[3]parmi les individus exposés ≥0,01Gy

[4]étude cas-témoins

[5]ensemble de la population résidente au moment des bombardements

Les temps de suivi, âges à l'exposition, et doses à l'organe sont des valeurs moyennes (minimales—maximales) dans la population

Les modèles dose-réponse retenus pour les prédictions de risque sont les suivants :

- Cancer du sein : modèle linéaire en ERA dépendant de l'âge à l'exposition et de l'âge atteint, estimé dans une analyse conjointe sur données d'incidence (Preston et al. 2002a) ;
- Cancers de la thyroïde : modèle linéaire en ERR dépendant de l'âge à l'exposition et du sexe, dérivé des estimations issues d'une analyse conjointe sur données d'incidence (Ron et al. 1995) ;
- Tumeurs du SNC : modèle linéaire en ERA sans effet modifiant du risque et modèle linéaire en ERR dépendant de l'âge à l'exposition (Preston et al. 2007; UNSCEAR 2006) estimés à partir des données de la *LSS* (suivi d'incidence 1958–1998) ;
- Leucémies : modèle linéaire-quadratique en ERA dépendant de l'âge à l'exposition, de l'âge atteint et du sexe, et modèle linéaire-quadratique en ERR dépendant de l'âge atteint (UNSCEAR 2006) estimés à partir des données de la *LSS* (suivi de mortalité 1950–2003).

Pour le risque de tumeur du SNC et de leucémie, aucun modèle dose-réponse, estimé à la fois à partir d'expositions médicales et de la *LSS,* n'a été publié à ce jour. Parmi les différents modèles de risque estimés à partir de la population japonaise, nous retenons ceux proposés par l'*UNSCEAR* en raison de la disponibilité d'un modèle de risque de tumeur du SNC dépendant de l'âge à l'exposition.

Pour l'ensemble des sites de cancer étudiés, les données utilisées pour estimer les différents modèles de risque sont présentées dans le Tableau 9. Les modèles de risque de tumeur du SNC et de leucémie ont été ré-estimés à partir des données de la *LSS* les plus récentes au moment des analyses[31]. Ceci permettait de disposer d'intervalles de confiance pour chaque estimateur des paramètres – non publiés dans le rapport UNSCEAR 2006 – qui étaient nécessaires à la caractérisation des incertitudes de prédiction (Chapitre 4.1.2). Pour la leucémie, les données de mortalité sont considérées comme un *proxy* de l'incidence dont la qualité d'enregistrement était faible pendant les premières années de surveillance.

[31] Données accessibles à partir du site web de la *Radiation Effects Research Foundation (RERF)* (Hiroshima, Japon) [http://www.rerf.jp/library/dl_e/index.html, accès le 4 juillet 2012]

Pour le cancer de la thyroïde, les estimations issues de l'analyse de Ron et coll (1995) ont été utilisées pour dériver un modèle tenant compte des effets modifiants de l'âge à l'exposition et du sexe, en adaptant la méthodologie proposée par le (NIH 2003) (la méthode est détaillée dans Annexe 1). Les modèles et les paramètres estimés pour chaque site de cancer sont détaillés dans le Tableau 10.

Tableau 10 Modèles dose-réponse utilisés pour l'EQRS et estimations des paramètres d'excès de risque relatif et absolu

Site de cancer	Modèles		
Sein[1]	$ERA(e,a,d).10^{-4}$ PA = $\beta.d.\exp[\delta.(e-25)].(a/50)^{\gamma}$		
	β =	9.9	(7.1 ; 14.0)
	δ =	-0.04	(-0.051 ; -0.028)
	(a < 50) γ_1 =	3.5	(2.4 ; 4.9)
	(a ≥ 50) γ_2 =	1.1	(-0.4 ; 2.4)
Thyroïde[2]	$ERR(g,e,d) = \beta.d.\exp[\Theta.g + \delta.e]$		
	β =	9.449	(3.937; 22.800)
	δ =	-0.083	(-0.119; -0.046)
	Θ =	0.346	(-0.035; 0.715)
	g = -1 pour les garçons, 1 pour les filles		
SNC[3]	$ERR(e,d) = \beta.d.\exp[\delta.[e/25]]$		
	β =	2.493	(0.550 ; 13.680)
	δ =	-2.304	(-18.950 ; -0.147)
	$ERA(d).10^{-4}$ PA = $\beta.d$		
	β =	0.508	(0.120 ; 1.037)
Leucémies[4]	$ERR(a,d) = (\alpha.d + \beta.d^2).\exp[\gamma.\ln[a/50]]$		
	α =	1.612	(0.124 ; 3.558)
	β =	1.551	(0.621; 2.579)
	γ =	-1.634	(-2.419 ; -0.956)
	$ERA(g,e,a,d).10^{-4}$ PA = $(\alpha.d + \beta.d^2).\exp[\Theta.g + \gamma.\ln[(a-e)/25]]$		
	α =	0.972	(0.088 ; 1.982)
	β =	0.921	(0.3495; 1.557)
	γ =	-0.488	(-0.856 ; -0.129)
	Θ =	-0.258	(-0.464 ; -0.032)
	g = -1 pour les garçons, 1 pour les filles		

ERR : excès de risque relatif, ERA : excès de risque absolu, e: âge à l'exposition (en années), a: âge atteint (en années), g: sexe d: dose à l'organe (Gy), PA: personnes-années, SNC : système nerveux central

[1]chez la femme uniquement, modèle de Preston et coll (2002) [2]modèle dérivé de Ron et coll (1995) et NIH (2003) [3]estimations à partir des données de la *LSS* - suivi de mortalité 1950–2003, modèle de Preston et coll (2007) [4]estimations à partir des données de la *LSS* - suivi d'incidence 1958–1998, modèle UNSCEAR (2006)

Les modèles pour les tumeurs du SNC et les leucémies sont estimés pour des variables centrées. Les intervalles de confiance sont basés sur un test de rapport de vraisemblance, sauf pour le cancer de la thyroïde pour lequel des intervalles de confiance empiriques ont été estimés à partir de simulations (voir Annexe 1). Source : (Journy et al. 2014a)

Estimation des expositions

Données d'exposition

Les données d'exposition correspondent à 105 558 examens réalisés avant l'âge de 10 ans, entre 2004 et 2009, parmi 65 675 enfants sélectionnés, au moment des analyses, pour participer à l'étude « Enfant Scanner ». L'extraction des données était réalisée quels que soient les antécédents personnels de cancer des enfants ; certains d'entre eux ont donc été ultérieurement exclus de la cohorte au motif d'un diagnostic tumoral antérieur au premier examen. La période d'exposition était choisie de manière à disposer de données exhaustives pour un maximum de services hospitaliers, en l'état d'avancement de la collecte des données au moment des analyses. Les examens avaient été réalisés dans 7 CHU de l'APHP : Antoine Béclère (Clamart), Bicêtre (Le Kremlin Bicêtre), Louis Mourier (Colombes), Necker, Robert Debré, Saint-Vincent de Paul et Trousseau (Paris) ainsi qu'aux CHU d'Angers, Bordeaux, Clermont-Ferrand, Lille, Marseille, Toulouse, Tours et Nancy (services de pédiatrie générale et neurologie). Le centre de Necker était le plus contributif en termes d'effectif, représentant 22,7% des 105 558 actes réalisés ; les autres centres représentaient entre 1,5 et 9,6% des examens. Des excès de risque de cancer potentiels sont évalués pour 86 965 examens standards correspondant aux explorations les plus fréquentes en pédiatrie, c'est-à-dire des examens du crâne/encéphale, des rochers, de la région cervicale, thoracique ou abdominopelvienne.

Distribution de doses aux organes

Les doses au cerveau, à la thyroïde, au sein et à la moelle osseuse ont été estimées pour chacun des protocoles de scanographie utilisés dans les services de radiologie au moment de la réalisation des examens, en utilisant CT-Expo (Annexe 4) et considérant une acquisition unique (un seul passage sur la région anatomique). Pour les cinq zones anatomiques, ces protocoles étaient disponibles pour toute la période d'exposition et dans l'ensemble des services de radiologie, à l'exception des examens des rochers (disponibilité dans 13 CHU) et de la région cervicale (disponibilité dans 7 CHU). Des distributions de doses aux organes ont été estimées à partir des valeurs de doses associées à chaque protocole, par type d'examen et catégorie d'âge (<1, 1–5 ans), et de la fréquence d'examens par service et période d'utilisation du protocole.

Caractérisation des risques

Mesures de risque

Le *Lifetime Attributable Risk (LAR)* mesure un risque potentiel de développer un cancer primaire induit par un acte de scanographie. Pour un site de cancer spécifique, cet indicateur exprime une probabilité additionnelle au risque « spontané », cumulée depuis l'âge à l'exposition jusqu'à un âge atteint donné[32]. A partir de la définition proposée par (Kellerer et al. 2001), le LAR d'un cancer *c* à un âge atteint *a* est définit, pour des individus de sexe *g* exposés à un âge *e* à une dose à l'organe *d* et indemnes de tout cancer à l'âge *a*, par :

$$LAR^c(g,e,a,d) = \frac{1}{DDREF}\int_e^a F_{lag}^c(t-e)M^c(g,e,t,d)S(g,x=t)/S(g,x=e)dt$$

Soit un cumul, de *e* à *a*, d'un excès de risque $M^c(g,e,t,d)$ pondéré par une fonction $F_{lag}^c(t-e)$ – décrivant le délai de latence entre l'exposition et l'expression du risque – et une probabilité de survie sans cancer *S(g,x)* à l'âge atteint *t* sachant que l'on est vivant à l'âge à l'exposition *e ; DDREF* correspond au *Dose and Dose-Rate Effectiveness Factor* proposé par la CIPR (ICRP 2005). L'excès de risque est définit ici tel que :

$$M^c(g,e,t,d) = (1-\omega_{ADD})ERR^c(g,e,t,d)\lambda^c(g,t) + \omega_{ADD}EAR^c(g,e,t,d)$$

Soit une somme pondérée, par un facteur ω_{ADD} (compris entre 0 et 1), d'un ERR et d'un ERA ; $\lambda^c(g,t)$ est le taux d'incidence « spontané » de cancer *c* dans la population cible ; les estimateurs d'ERR et d'ERA sont issus des modèles présentés dans le Tableau 10.

D'après Kellerer et coll (2001), le *Lifetime Fractional Risk (LFR)* exprime un excès potentiel de risque induit par un examen scanner, rapporté au risque « spontané ». Il est définit par :

$$LFR^c(g,e,a,d) = \frac{LAR^c(g,e,a,d)}{LBR^c(g,a_{\min}=e,a)}$$

[32] Le terme « *lifetime* » respecte la terminologie utilisée par Kellerer et coll (2001) pour définir les mesures de risque utilisées. Cependant, les risques prédits (LAR, LBR, LFR) peuvent être cumulés jusqu'à différents âges atteints, et ne reflètent pas forcément des risques vie entière (jusqu'à 100 ans). L'âge atteint considéré est précisé lors de la présentation des résultats.

$LBR^c(g,a_{min},a)$ correspond à un risque "spontané" (*Lifetime Background Risk (LBR)*) d'incidence de cancer dans la population cible, défini par (Vaeth and Pierce 1990) :

$$LBR^c(g,a_{\min},a) = \int_{a_{\min}}^{a} \lambda^c(g,t)S(g,x=t)/S(g,x=a_{\min})dt$$

Soit un risque cumulé du cancer *c*, depuis un âge a_{min} jusqu'à un âge atteint *a*, pour des individus de sexe *g* non exposés au scanner et indemnes de tout cancer à *t*.

Les risques en excès et « spontanés » calculés pour les deux sexes sont respectivement des valeurs moyennes de LAR et LBR, pondérées par le ratio hommes/femmes par âge dans la population générale en 2000–2005 (données issues des statistiques démographies fournies par l'INSEE et publiées par l'Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé - IRDES[33]).

Paramètres des mesures de risque

Délai de latence

Le délai de latence entre l'exposition et l'expression de l'excès de risque est caractérisé par une augmentation progressive de l'expression du risque dans la population en fonction du temps depuis l'exposition, noté $t - e$. L'excès de risque est alors pondéré par un coefficient $F_{lag}^c(t-e)$ défini par une fonction sigmoïde du temps depuis l'exposition (définition issue de (Kocher et al. 2008; Berrington de Gonzalez et al. 2012) :

$$F_{lag}^c(t-e) = \frac{1}{1+\exp(-(t-e-l_{50}^c)\times S^c)}$$

S^c étant un paramètre décrivant la courbure de la fonction, défini tel que $S^c = -\log(99)\frac{1}{l_{50}^c - l_{99}^c}$ où l_{50}^c et l_{99}^c sont des temps depuis l'exposition pour lesquels $F_{lag}^c(t-e)$ est égal, respectivement, à 0,50 et 0,99 (le choix des valeurs retenues pour ces paramètres est justifié dans Annexe 1).

[33] bases Eco-Santé http://www.ecosante.fr/index2.php?base=FRAN&langh=FRA&langs=FRA&sessionid=, accès le 4 juillet 2012

DDREF (*Dose and dose-rate effectiveness factor*)

Ce facteur reflète usuellement l'hypothèse d'une efficacité biologique, par unité de dose, moindre pour une exposition aux RI à faible dose et/ou débit de dose, par rapport à une exposition à forte dose (1–4 Sv) et/ou débit de dose (ICRP 2007). Un *DDREF* de 1,5 (IC 95% 0,83 ; 2,70)[34] est appliqué ici pour tenir compte de l'incertitude sur l'hypothèse d'une relation dose-réponse linéaire (pour les cancers solides) pour une gamme de doses de 5 à 1 000 mSv, correspondant à la fois aux doses reçues lors d'examens de scanographie et aux expositions des modèles de risque. Pour les leucémies, le *DDREF* appliqué est égal à 1 car les modèles dose-réponse linéaire-quadratiques estimés décrivent déjà une efficacité biologique moindre aux plus faibles doses.

Facteur ω_{ADD}

Ce facteur traduit la plausibilité de l'additivité de l'excès de risque radio-induit par rapport au risque « spontané ». Il est égal à 1 lorsqu'on suppose que l'excès de risque est complètement additif (cancer du sein), 0 lorsqu'on considère uniquement un risque multiplicatif (cancer de la thyroïde). Pour les tumeurs du SNC et les leucémies, en l'absence de données d'études médicales utilisées pour l'estimation des modèles dose-réponse, deux coefficients de risque (ERR et ERA) sont retenus en attribuant un poids moyen de 0,3 au modèle additif (NRC 2006).

Probabilité de survie sans cancer

Contrairement à l'approche du *NRC* (NRC 2006), la population à risque est ici exclusivement composée d'individus indemnes de cancer, pour laquelle nous évaluons uniquement des risques de premier cancer. Nous considérons en effet que l'excès de risque pourrait s'exprimer différemment pour un second cancer en raison de facteurs de risque, tels que les traitements de radiothérapie et de chimiothérapie, des prédispositions génétiques, etc, ayant par ailleurs un impact supérieur à celui associé à la scanographie.

[34] Valeurs simulées à partir des estimations fournies par le *National Research Council* (NRC 2006)

La survie sans cancer, notée *S(g,x)*, est alors définie par une probabilité d'être vivant et indemne de cancer à un âge *x* pour des individus de sexe *g* (UNSCEAR 2000) telle que :

$$S(g,x) = \exp(-\int_0^x m^{tc}(g,t) - m^c(g,t) + \lambda^c(g,t)dt$$

Où $m^{tc}(g,t)$ et $m^c(g,t)$ sont, respectivement, les taux de mortalité toutes causes et par cancer *c* et $\lambda^c(g,t)$ le taux d'incidence « spontané » de cancer *c*, à un âge *x*, pour des individus de sexe *g*, dans la population générale française. Les fonctions de survie ainsi estimées sont décrites en Annexe 9.

Taux d'incidence « spontanée »

L'incidence « spontanée » de cancer est estimée à partir des taux d'incidence dans la population générale française. La fréquence d'examens par scanographie étant relativement faible en pédiatrie (Chapitre 1.1.1), on considère que l'incidence en population générale est une approximation correcte de celle de la population non exposée. Les taux de mortalité et d'incidence utilisés sont ceux publiés, respectivement par le CépiDC[35] et l'InVS[36] (Belot et al. 2008), pour la période 2000–2005 (estimations d'incidence les plus récentes en 2012). Les taux enregistrés sur cette période sont considérés stables pour la période d'étude 2004–2009.

Prédiction de risque et propagation d'incertitudes

Les prédictions de risques en excès et « spontanés » sont réalisées en tenant compte à la fois de la variabilité de dose entre les protocoles (pour un type d'examen et une classe d'âge donnés) et de l'incertitude sur chacun des paramètres des mesures de risque. La méthode de propagation d'incertitudes retenue est appelée « méthode probabiliste », uni- et bidimensionnelle (NCRP 2012). Chacun des paramètres de LAR et de LBR, y compris la dose, sont définies comme des variables aléatoires dont les fonctions de densité de probabilité sont décrites en Annexe 8. Des distributions d'incertitudes de LAR et de LBR sont obtenues, par simulations de Monte Carlo, après 10 000 itérations générées avec WinBUGS v.1.4 (Lunn et al. 2000).

[35] http://www.cepidc.vesinet.inserm.fr/ , accès le 4 juillet 2012

[36] http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/ default.htm, accès le 4 juillet 2012

Les résultats présentés ici donnent les valeurs de LAR, LBR et LFR correspondant aux percentiles 5, 50 et 95 des distributions d'incertitude ainsi obtenues. Les risques vie entière sont cumulés à 100 ans.

SYNTHESE DES RESULTATS

Description des expositions

Parmi 86 965 examens correspondant aux types d'examen considérés pour l'EQRS, 25,8% étaient réalisés chez des enfants de moins de 1 an; 57,9% étaient des explorations du crâne ou du cerveau, 6.5% des rochers, 4.2 % de la région cervicale, 27.2% de la région thoracique et 8.1 % de la région abdominopelvienne (un examen pouvait être réalisé pour plusieurs régions anatomiques). Pour un type d'examen et un groupe d'âge donnés, les ratios entre valeurs maximales et minimales de dose entre les protocoles variaient ici de 3 à 15 (Tableau 11).

Tableau 11 Nombres de protocoles radiologiques et d'actes de scanographie et description des distributions de dose à l'organe, selon le type de procédure, parmi 86 965 examens réalisés chez des enfants de moins de 10 ans dans 16 services hospitaliers de radiologie entre 2004 et 2009

Zone anatomique explorée	Nb de protocoles radiologiques (Nb de CHU)	Nb d'examens*	Dose à l'organe (mGy) médianes, minimales–maximales selon l'âge à l'examen							
			<1 an				1–10 ans			
			Moelle osseuse	Cerveau	Thyroïde	Seins	Moelle osseuse	Cerveau	Thyroïde	Seins
Crâne	27 (15)	49 024	6 2–15	21 8–55			4 1–8	27 6–56		
Rochers	22 (13)	5 503	8 2–14	18 4–29			2 1–6	9 2–20		
Région cervicale	9 (7)	3 521	8 1–10		28 3–36		3 1–3		21 6–22	
Thorax	27 (15)	23 018	2 1–6		8 3–25	8 2–23	1 <0.5–4		7 3–25	7 3–25
Abdomen et pelvis	27 (15)	6 849	2 1–4			5 1–10	3 1–4			2 1–10

*un examen peut être réalisé pour plusieurs zones anatomiques. Source : (Journy et al. 2014a)

Risques de cancer « spontanés » et attribuables à la réalisation d'un examen scanner

Les excès de risque, cumulés vie entière, potentiellement attribuables à un examen par scanographie sont résumés dans le Tableau 12, en fonction de la zone anatomique explorée, de l'âge à l'examen et du sexe de l'enfant. Ces risques dépendent fortement de l'âge à l'examen.

En effet, pour des enfants de 1 mois, les LAR de leucémies sont en moyenne 2 à 9 fois supérieurs à ceux prédits pour des enfants âgés de 10 ans au moment de l'examen. Les LAR de tumeurs du SNC et de cancer de la thyroïde sont aussi 2 à 4 fois supérieurs et ceux du cancer du sein 1 à 3 fois supérieurs, selon le type d'examen réalisé, lorsque cet examen est réalisé pour un nourrisson de 1 mois par rapport à un même examen pour un enfant de 10 ans. Les excès de risque de cancer de la thyroïde sont, par ailleurs, en moyenne 6 à 7 fois supérieurs chez les filles par rapport aux garçons, résultant, à la fois, d'un ERR et d'un risque « spontané » (cumulé vie entière) respectivement 2 et 3 fois supérieurs à ceux estimés pour des garçons (Tableau 10, Annexe 9). Les excès de risques de leucémies et de tumeurs du SNC sont quant à eux, légèrement supérieurs pour les garçons par rapport aux filles. Les résultats montrent également des différences de risque en fonction du type d'examen. Les examens de la tête ou de la région cervicale occasionneraient, en moyenne, des excès de risque de leucémies et de cancer de la thyroïde 2 à 4 fois supérieurs à ceux associés à des explorations de la région thoraco-abdominale. De même, les LAR de cancer du sein sont 2 à 3 fois supérieurs pour des examens du thorax par rapport à des explorations de l'abdomen.

Les excès de risque potentiels associés à la réalisation d'un examen sont cependant faibles comparativement aux risques de cancer « spontanés » (voir LBR en Annexe 9). En effet, on prédit, en moyenne, des excès de risque, respectivement de leucémies et tumeurs cérébrales, attribuables à des examens du crâne de 5 à 6 et de 17 à 15 (selon le sexe) pour 1 000 cas qui surviendraient sans exposition au scanner au cours de la vie entière (LFR cumulés à 100 ans, Tableau 13). Des examens du thorax occasionneraient, en moyenne, 5 cas en excès de cancers du sein et 21 à 42 cas de cancer de la thyroïde (respectivement pour des garçons et des filles) pour 1 000 cas « spontanés » survenant au cours de la vie entière. Cependant, 20 ans après un examen du crâne, on prédit, en moyenne, des LFR de leucémies et de tumeurs cérébrales de plus de 30 et 20 cas en excès pour 1 000 cas « spontanés ». De même, les faibles excès de risque du cancer du sein 20 ans après un examen thoracique (LAR médian <1/100 000) représentent tout de même 75 cas en excès pour 1 000 cas « spontanés ».

Tableau 12 Risques de cancer en excès, cumulés vie entière, associés à 100 000 examens de scanographie (valeurs médianes et intervalle d'incertitude à 90% de *Lifetime attributable risk*), pour différente types d'examen et selon l'âge et le sexe de l'enfant examiné

Zone anatomique explorée	Age à l'examen (années)	Filles								Garçons					
		Leucémies		Tumeurs SNC		Cancer thyroïde		Cancer du sein		Leucémies		Tumeurs SNC		Cancer thyroïde	
Crâne	**0**	15	(1–128)	11	(2–76)					18	(2–147)	12	(2–90)		
	1	12	(1–76)	10	(2–67)					14	(2–87)	11	(2–78)		
	5	4	(0,5–13)	8	(1–51)					5	(1–15)	8	(1–60)		
	10	3	(0,4–7)	6	(0,1–37)					4	(0,6–10)	6	(0,2–44)		
Rochers	**0**	15	(1–138)	7	(1–50)					17	(1–156)	8	(1–59)		
	1	12	(1–82)	7	(1–44)					14	(1–94)	7	(1–52)		
	5	2	(0,3–9)	2	(0,3–17)					3	(0,5–10)	2	(0,3–20)		
	10	2	(0,2–5)	2	(<0,1–12)					2	(0,4–7)	2	(0,1–14)		
Région cervicale	**0**	16	(1–131)			251	(43–805)			18	(1–147)			39	(7–127)
	1	12	(1–76)			233	(40–752)			14	(1–87)			36	(6–118)
	5	2	(0,3–7)			107	(28–334)			3	(0,5–9)			17	(4–53)
	10	2	(0,3–4)			70	(18–231)			2	(0,4–5)			11	(3–36)
Thorax	**0**	5	(0,3–39)			77	(20–264)	62	(17–173)	5	(0,5–44)			12	(3–40)
	1	3	(0,3–23)			72	(19–245)	60	(17–167)	4	(0,5–26)			11	(3–38)
	5	1	(<0,1–3)			51	(15–175)	55	(20–158)	1	(<0,1–4)			8	(2–27)
	10	1	(<0,1–2)			33	(10–118)	45	(16–129)	1	(<0,1–3)			5	(2–19)
Abdomen et pelvis	**0**	5	(0,3–36)					36	(7–107)	6	(1–41)				
	1	4	(0,3–21)					35	(7–103)	4	(0,5–24)				
	5	2	(0,3–8)					17	(5–79)	3	(0,5–10)				
	10	2	(0,3–5)					14	(4–64)	2	(0,4–6)				

SNC: système nerveux central. Source : adapté depuis (Journy et al. 2014a)

Les risques potentiellement radio-induits par des examens pendant l'enfance sont donc les plus importants dans les premières décennies suivant l'exposition comparativement aux risques « spontanés » lorsque ces derniers sont encore faibles. Cette observation résulte du fait que les projections de risque réalisées supposent un risque radio-induit exclusivement additif (cancer du sein) ou partiellement multiplicatif (tumeur du SNC et leucémies) par rapport aux risques de cancer « spontanés ». Des résultats complémentaires sont détaillés en Annexe 1.

Tableau 13 Risques « spontanés » et risques en excès de cancers associés à 100 000 actes de scanographie à 5 ans, cumulés pendant 20 ans après l'exposition et sur la vie entière

		Filles				**Garçons**			
Age atteint (années)		**25**		**100**		**25**		**100**	
Tumeurs SNC	LAR×10^{-5}	1	(0,1–3)	8	(1–51)	1	(0,1–3)	8	(1–60)
	LBR×10^{-5}	33	(24–43)	423	(422–485)	33	(28–48)	532	(501–566)
	LFR×10^{-3}	22	(2–101)	17	(2–113)	21	(2–94)	15	(2–112)
Leucémies	LAR×10^{-5}	2	(0.2–8)	4	(0,5–13)	2	(0,3–9)	5	(1–15)
	LBR×10^{-5}	52	(40–64)	687	(653–723)	66	(53–80)	834	(797–871)
	LFR×10^{-3}	30	(4–149)	5	(1–18)	32	(4–142)	6	(1–18)
Thyroïde	LAR×10^{-5}	2	(1–7)	51	(15–175)	0.3	(0,1–1)	8	(2–27)
	LBR×10^{-5}	51	(40–63)	1 195	(1 142–1 248)	16	(10–24)	373	(346–402)
	LFR×10^{-3}	41	(12–143)	42	(13–147)	21	(6–72)	21	(6–74)
Sein	LAR×10^{-5}	0.5	(0,1–2)	55	(20–158)	na		na	
	LBR×10^{-5}	7	(3–12)	11 440	(11 300–11 580)	na		na	
	LFR×10^{-3}	75	(19–332)	5	(2–14)	na		na	

na: non applicable SNC: système nerveux central. Source : adapté depuis (Journy et al. 2014a)
LBR : *Lifetime Background risk* pour 100 000 individus
LAR : *Lifetime attributable risk* pour 100 000 individus exposés à 1 examen du crâne (tumeurs du SNC et leucémies) ou du thorax (cancers de la thyroïde et du sein)
LFR : *Lifetime Fractional Risk* pour 1 000 cancers « spontanés » (LFR = LAR / LBR *1 000) (NB : le rapport entre les valeurs médianes de prédiction de LAR et de LBR reportées dans le tableau ne correspondent pas exactement à celles de LFR, en raison des arrondis à l'entier réalisés pour la présentation des résultats du tableau)
Les LAR, LBR, LFR indiqués dans le tableau correspondent aux valeurs médianes de prédiction (intervalle d'incertitude à 90%)

L'ensemble de ces résultats doit cependant être interprété au regard des incertitudes inhérentes à la méthodologie d'évaluation de risque, en l'état des connaissances actuelles sur les risques radio-induits. Pour les cancers du sein et de la thyroïde, les intervalles d'incertitudes à 90% comprennent en effet des valeurs de LAR correspondant à plus ou moins 0,7 à 2 fois les valeurs médianes des distributions de prédiction (Tableau 12). Une valeur médiane de LAR de 10 cas en excès pour 100 000 examens, par exemple, doit donc être interprétée comme une prédiction de risque comprise entre 3 et 20 pour 100 000. Les incertitudes attachées aux prédictions de risque de leucémies (en particulier jusqu'à 1 an) et de tumeurs cérébrales (quel que soit l'âge à l'exposition), issues à la fois de modèles en ERR et ERA, sont les plus importantes. Les bornes supérieures des intervalles d'incertitudes à 90% sont alors 1 à 8 fois (selon l'âge à l'examen) les valeurs médianes de LAR, et les bornes inférieures de ces intervalles représentant environ 0,9 fois les valeurs médianes présentées.

Variabilité d'excès de risque en fonction des protocoles radiologiques

Des valeurs de LAR ont été calculées pour chaque protocole radiologique utilisé dans les services de radiologie pour la réalisation d'examens du crâne et du thorax. Ceci permet d'exprimer la variabilité de dose entre examens selon le protocole utilisé en termes de risque de potentiel de cancer. Le Tableau 14 présente la variabilité des LAR parmi l'ensemble des examens en fonction de la distribution de doses associée aux protocoles radiologiques.

Tableau 14 Distribution de *Lifetime attributable risk* (valeurs médianes et intervalle d'incertitude à 90% pour 100 000 examens), cumulés vie entière, en fonction de la variabilité de dose entre examens du crâne et du thorax réalisés avec différents protocoles

	Percentile de distribution de LAR					
	5	**25**	**50**	**75**	**95**	**100**
Examen du crâne						
Tumeurs SNC	2 (0,4–16)	8 (1–60)	10 (2–71)	12 (2–89)	16 (3–113)	20 (3–147)
Leucémies	1 (0,2–3)	3 (1–8)	4 (1–11)	5 (1–14)	6 (1–17)	8 (1–23)
Examen du thorax						
Cancer du sein	23 (12–47)	39 (20–78)	54 (27–109)	70 (35–140)	155 (78–311)	194 (98–388)
Cancer de la thyroïde	18 (7–46)	36 (14–92)	41 (16–108)	53 (21–139)	118 (46–308)	148 (57–385)

Ces résultats montrent que 5% des examens du crâne réalisés étaient associés à un LAR de tumeurs du SNC supérieur à 16 (3–113) pour 100 000 examens alors que 50% étaient associés à un risque inférieur ou égal à 10 (2–71) pour 100 000. De même, 5% des examens du thorax étaient associés à un LAR de cancer du sein supérieur à 118 (46–308) pour 100 000 examens alors que 50% de ces examens étaient associés à un risque inférieur ou égal à 41 (16–108) pour 100 000 – soit trois fois plus faible. Globalement, pour ces deux types d'examens, la variabilité de dose associée aux différents protocoles occasionnait des ratios de l'ordre de 6 à 8 entre les 5% d'examens réalisés avec les protocoles les plus irradiants et les 5% d'actes associés aux plus faibles doses.

DISCUSSION

Des premières évaluations de risque ont été réalisées pour estimer la part des cancers dans la population générale potentiellement attribuable à la scanographie (Berrington de Gonzalez and Darby 2004; Chodick et al. 2007; Brenner and Hall 2007). Celles-ci concluaient à un impact collectif potentiellement non négligeable (Chapitre 1.2.4). Dans une perspective clinique, il est nécessaire de caractériser les risques individuels associés à chaque acte afin d'orienter la décision de recours à cette procédure d'imagerie médicale. Dans ce contexte, l'objectif était ici de prédire un ordre de grandeur du risque potentiel de cancer associé à chaque acte de scanographie, en fonction du type d'examen. Des travaux poursuivant ce même objectif ont déjà été réalisés, à partir d'estimations dosimétriques « typiques » (Brenner et al. 2001; Berrington de Gonzalez et al. 2009). La démarche est ici étendue afin de caractériser les risques associés spécifiquement à des examens de scanographie en pédiatrie, à partir de données d'exposition issues de pratiques radiologiques courantes (données de la cohorte « Enfant Scanner »).

Résultats principaux

Synthèse des niveaux de risque par type d'examen

En pédiatrie, chaque acte de scanographie serait associé à un risque potentiel de cancer compris entre 0,01 et 5‰ patients (Tableau 15). Prenant en compte les incertitudes de prédiction, ces niveaux de risque pourraient néanmoins s'étendre de <0,001‰ à 10‰ (Tableau 12). Des examens de la région cervicale, pour des patients âgés de 1 an ou plus jeunes, apparaissent associés aux niveaux de risque (de cancer de la thyroïde principalement) les plus importants (1–5 pour 1 000 patients – soit un excès de risque vie entière correspondant à 10–50% du risque de cancers « spontanés »). Le Tableau 15 détaille les niveaux de risque calculés pour des pratiques radiologiques en France, selon le type d'acte de scanographie et l'âge du patient.

Tableau 15 Niveaux de risques de cancer potentiellement radio-induits par des actes de scanographie réalisés en pédiatrie en France

Risque de cancer en excès associé à 1 examen pour 1 000 patients*					
Zone explorée	Age (année)	Leucémies	Tumeurs SNC	Cancer thyroïde	Cancer du sein
Crâne	0	0,1–1	0,1–1		
	1	0,1–1	0,1–1		
	5	0,01–0,1	0,01–0,1		
	10	0,01–0,1	0,01–0,1		
Rochers	0	0,1–1	0,01–0,1		
	1	0,1–1	0,01–0,1		
	5	0,01–0,1	0,01–0,1		
	10	0,01–0,1	0,01–0,1		
Région cervicale	0	0,1–1		1–5	
	1	0,1–1		1–5	
	5	0,01–0,1		0,1–1	
	10	0,01–0,1		0,1–1	
Thorax	0	0,01–0,1		0,1–1	0,1–1
	1	0,01–0,1		0,1–1	0,1–1
	5	0,01–0,1		0,1–1	0,1–1
	10	0,01–0,1		0,1–1	0,1–1
Abdomen et pelvis	0	0,01–0,1			0,1–1
	1	0,01–0,1			0,1–1
	5	0,01–0,1			0,1–1
	10	0,01–0,1			0,1–1

Risque de cancer en excès associé à 1 examen pour 100 cancers « spontanés »**					
Zone explorée	Age (année)	Leucémies	Tumeurs SNC	Cancer thyroïde	Cancer du sein
Crâne	0	1–10	1–10		
	1	1–10	1–10		
	5	0,1–1	1–10		
	10	0,1–1	1–10		
Rochers	0	1–10	1–10		
	1	1–10	1–10		
	5	0,1–1	0,1–1		
	10	0,1–1	0,1–1		
Région cervicale	0	1–10		10–50	
	1	1–10		10–50	
	5	0,1–1		1–10	
	10	0,1–1		1–10	
Thorax	0	0,1–1		1–10	0,1–1
	1	0,1–1		1–10	0,1–1
	5	0,1–1		1–10	0,1–1
	10	0,1–1		1–10	0,1–1
Abdomen et pelvis	0	0,1–1			0,1–1
	1	0,1–1			0,1–1
	5	0,1–1			0,1–1
	10	0,1–1			0,1–1

**Lifetime Attributable Risk* vie entière pour 1 000 enfants recevant un examen par scanographie

**Lifetime Fractional Risk vie entière associé à un examen par scanographie rapporté à un risque de 100 cancers « spontanés »

Les niveaux de risque indiqués dans ces tableaux correspondent des valeurs médianes de prédiction de risque ; des facteurs d'incertitude de 0,7 à 8 sont associés à chaque valeur prédictive ponctuelle

Spécificités des risques de cancer potentiels associés à la radiologie pédiatrique

Dans une perspective d'évaluation de risque, la scanographie pédiatrique présente certaines spécificités, détaillées ci-dessous.

Effet de l'âge à l'exposition

Pour un même type d'examen, le risque de cancer potentiellement radio-induit est le plus important pour les patients les plus jeunes au moment de la réalisation de l'examen, principalement du fait de l'effet de l'âge à l'exposition sur le risque radio-induit. Les risques de tumeur du SNC, de cancer du sein ou de la thyroïde seraient 1,5 à 4 fois supérieurs pour des enfants de 1 an par rapport à des enfants âgés de 10 ans (Tableau 12). Pour des enfants de 1 an recevant un examen de la tête ou de la région cervicale, le risque de leucémie pourrait être jusqu'à 7 fois supérieur à celui d'enfants de 10 ans, du fait notamment de doses à la moelle osseuse plus élevées (Tableau 11, voir aussi Chapitre 3.2.3). Pour des enfants âgés de ≤1 an, l'excès de risque de leucémie associé à ces examens demeure néanmoins faible (de l'ordre de 0,1–1‰).

Risques radio-induits *vs* risques « spontanés »

Comparativement au risque de cancer « spontané », les examens réalisés en pédiatrie sont ceux associés aux risques potentiels les plus élevés dans les premières années après exposition, du fait de la faible incidence de cancer avant 40 ans. En effet, le risque radio-induit apparait le plus important par rapport au risque « spontané » dans les 40 premières années suivant un examen reçu ≤10 ans (Tableau 13, voir aussi Annexe 1).

Variabilité du risque selon différents protocoles radiologiques

La variabilité d'optimisation des protocoles et de l'exposition en fonction des modèles de scanner utilisés dans les services de radiologie (décrite dans le Chapitre 3) pourrait être associée à une variabilité de risque non négligeable.

En effet, on peut évaluer ici que, pour les 5% des examens du thorax réalisés avec les protocoles les plus irradiants, l'exposition était associée à des excès de risque potentiel de cancer jusqu'à 4 fois supérieurs au risque « médian »[37] parmi l'ensemble des examens (Tableau 14). De même, pour les 5% des examens du crâne associés aux doses les plus élevées, l'excès de risque de cancer serait jusqu'à 2 fois supérieur au risque « médian ».

Comparaison des résultats à la littérature

A partir de doses efficaces « typiques » ou reconstituées, les résultats des précédentes évaluations du risque tous cancers potentiellement induit par la scanographie sont difficilement comparables à une approche par site tumoral. Dans ces études, les prédictions de risque tous cancers associées à une exploration de la tête étaient néanmoins supérieures à celles obtenues ici à la somme des risques prédits de tumeur du SNC et de leucémie, malgré des doses efficaces tout à fait comparables (Berrington de Gonzalez et al. 2009; Smith-Bindman et al. 2009). L'utilisation de doses efficaces impliquait en effet, dans ces évaluations, la prédiction d'un risque tous cancers y compris celui à des organes non exposés au cours d'examens radiologiques ciblés sur une région anatomique particulière. A partir de doses aux organes « typiques », Brenner et coll rapportaient, pour des explorations de la tête ou de l'abdomen à 5–10 ans, des excès de risque de leucémie légèrement supérieurs à ceux calculés ici pour des doses similaires (Brenner and Hall 2007).

Forces et limites méthodologiques

Choix des sites de cancer

L'EQRS s'intéresse au risque d'incidence de cancers spécifiques (tumeurs du SNC, de la thyroïde, du sein et leucémies) correspondant à des organes ou tissus radiosensibles localisés dans le champ d'irradiation, pour des régions anatomiques fréquemment explorées en pédiatrie. Les sites tumoraux retenus représentaient alors en France 50% et 5% du risque de cancer « spontané » vie entière, respectivement, des femmes et des hommes (Belot et al. 2008).

[37] *LAR* de cancer du sein et de la thyroïde correspondant à la dose associée à ≤50% des examens

Les cancers de la prostate, du colon et du poumon contribuaient largement au risque « spontané », en particulier pour les hommes. Cependant, peu de donnée montrent, à ce jour, une radiosensibilité de la prostate (Ozasa et al. 2012; UNSCEAR 2006) bien qu'un excès de risque ait récemment été mis en évidence en relation avec l'exposition aux bombardements atomiques de Nagasaki (Kondo et al. 2013). Les explorations par scanographie de la région pelvienne sont par ailleurs rares chez les enfants (Bernier et al. 2012b). Enfin, il apparaissait difficile de prédire le risque de cancer du poumon résultant de l'effet conjoint d'une exposition radiologique et du tabagisme (Furukawa et al. 2010). Une évaluation exhaustive des risques associés à la scanographie pédiatrique devrait néanmoins prendre en compte d'autres sites de cancer que ceux considérés ici, notamment les cancers du poumon, du foie, des organes digestifs et de la peau, à partir de modèles dose-réponse spécifiques et des doses équivalentes à ces organes.

Mesure de risque et taux de référence

La mesure de risque en excès choisie – le *LAR* – considère que la probabilité de survie sans cancer de la population non exposée est une bonne approximation de celle de la population exposée à la scanographie. En d'autres termes, cela signifie que la fonction de survie (représentant la population à risque) n'est pas corrigée des cas de cancer et de décès radio-induits (Kellerer et al. 2001). Cette approximation vise principalement à simplifier les calculs de risque et apparait être une hypothèse raisonnable pour les niveaux d'exposition de la scanographie (NRC 2006).

La fréquence d'exposition à la scanographie pendant l'enfance étant relativement rare (Chapitre 1.1.1), la survie sans cancer et l'incidence « spontanée » de cancer sont alors estimées à partir des taux d'incidence et de mortalité de la population générale. Néanmoins, certains enfants recevant des examens par scanographie ont un risque de mortalité et/ou de cancer « spontané » supérieur à celui de la population générale, indépendamment de tout risque radio-induit potentiel, du fait des conditions cliniques justifiant le recours à l'imagerie médicale. Pour ces patients, présentant une morbidité particulière associée à une diminution de leur probabilité de survie sans cancer, les prédictions du risque potentiel de cancer radio-induit sont ici surestimées.

Enfin, les prédictions de risque présentées dans ce chapitre sont basées sur les taux de mortalité et d'incidence estimés en population générale au cours de la période 2000–2005 ; aucune projection de ces taux dans le futur n'a été réalisée. Les prédictions de risque reposent donc sur l'hypothèse que ces taux restent stables sur la période à risque considérée (vie entière).

Caractérisation des expositions

Les doses aux organes associées à chaque type de procédure radiologique ont été estimées à partir des protocoles utilisés, au cours de la période 2004–2009, dans 15 services hospitaliers figurant parmi les importants, en France, en termes de volume d'activité en radiologie pédiatrique. L'évaluation de risque présente ainsi l'avantage de considérer des expositions associées à des pratiques courantes en pédiatrie, pour des examens standards, et de tenir compte de la variabilité de ces pratiques entre différents services hospitaliers. La caractérisation de l'exposition néglige cependant les incertitudes liées à la méthode d'estimation de doses ainsi que la variabilité individuelle des doses autour de chaque protocole (Chapitre 3.3.3). Nous supposons par ailleurs que les doses calculées pour chaque protocole représentent la valeur moyenne des doses individuelles associées aux examens réalisés avec un même modèle de scanner, au cours d'une période de temps et dans un service donnés.

Incertitudes de prédiction de risque

De nombreuses incertitudes sont associées aux prédictions de risque, les plus importantes étant inhérentes à une démarche d'EQRS associés à des expositions radiologiques. Les principales sources d'incertitude sont discutées ci-dessous.

<u>Transfert de risque entre populations</u>

Les coefficients de risque de cancer radio-induit ont été estimés pour des populations ayant un risque « spontané » différent de celui de la population cible de l'évaluation de risque. Le transport de risque entre population suppose alors une relation particulière (additive ou multiplicative) entre le risque « spontané » et celui associé à l'exposition radiologique, décrivant l'effet conjoint de l'exposition aux RI et des autres facteurs de risque de cancer (voir Chapitre 4.1.2).

L'hypothèse d'additivité ou de multiplication du risque radio-induit aboutit cependant à des prédictions de risque différentes, avec des LAR médians de leucémie et de tumeur du SNC, à 10 mGy, respectivement 1–4 et 2–10 fois supérieurs dans le cas d'un transport de risque multiplicatif (modèle en ERR) par rapport à ceux calculés sous l'hypothèse de risque additif (modèle en EAR) (voir Annexe 1). En l'absence d'analyse conjointe pour différentes populations (leucémie, tumeur du SNC), les données de la littérature permettant de favoriser l'une ou l'autre relation restent très limitées, bien qu'elles soient plutôt en faveur de risques multiplicatifs. Ainsi, pour ces sites de cancer, les prédictions de risque présentées dans ce chapitre représentent des valeurs moyennes de risque estimé sous ces deux hypothèses (Chapitre 4.1.5).

Extrapolation de risque entre modalités d'exposition

Les coefficients de risque de cancer ont été estimés pour des expositions médicales répétées occasionnant de fortes doses cumulées de rayons-X et/ou à partir de la *LSS*. L'extrapolation de ces coefficients de risque à des expositions par scanographie suppose une relation dose-réponse linéaire-quadratique pour les leucémies et linéaire pour les cancers solides, pour des doses allant de 1 à plus de 1 000 mGy. L'application d'un facteur de réduction d'effet – le *DDREF* (voir Chapitre 4.1.5) – aboutit à des prédictions de risques de cancers solides, en moyenne, 33% inférieures à celles obtenues sans appliquer ce facteur. Pour les niveaux d'exposition considérés, la pertinence de l'application d'un *DDREF* ainsi que la valeur retenue restent néanmoins discutables. En effet, les coefficients de risque de cancers solides estimés pour des expositions professionnelles chroniques seraient équivalents à ceux issus de la *LSS* (Jacob et al. 2009). A partir des données de suivi de mortalité de la *LSS* les plus récentes, les analyses de risque de décès par cancers solides suggéraient néanmoins une relation linéaire-quadratique pour des doses comprises entre 0 et 2 Gy (Ozasa et al. 2012). Dans ce contexte, l'*UNSCEAR* préconise de considérer un intervalle d'incertitude autour de la valeur du *DDREF* plus large que celui appliqué ici[38]. Enfin, l'effet potentiel du fractionnement de l'exposition (en cas de radiothérapie ou

[38] Rapport de la 58ème session de l'*UNSCEAR* (Vienne, Autriche, 23–27 mai 2011) intitulé « *Uncertainties in risk estimates for cancer due to exposure to ionizing radiation* » [non publié à ce jour]

d'examens diagnostiques répétés) est négligé dans les extrapolations de risque réalisées. A ce jour, cet effet reste encore peu documenté, les résultats disponibles demeurant difficilement comparables en termes de niveau d'exposition (Little 2001, 2008).

Modèles dose-réponse

La forme des modèles dose-réponse, la modélisation du temps de latence entre l'exposition radiologique et la survenue de cancer ainsi que l'estimation des paramètres des modèles sont aussi des facteurs d'incertitude dans les prédictions de risque. A partir d'une même population d'étude, différents modèles de risque peuvent être envisagés pour un site de cancer donné, décrivant de manière spécifique la relation dose-réponse et l'effet de facteurs modifiants. A partir de la *LSS*, de nombreux modèles dose-réponse ont été proposés, plusieurs d'entre eux présentant des performances statistiques similaires, du point de vue de l'ajustement aux données pour cette population, mais aboutissant à des prédictions de risque variables (Walsh and Kaiser 2011; Kaiser et al. 2012). Comme décrit précédemment (Chapitre 4.1.5), dans cette population d'étude, l'excès de risque radio-induit reste néanmoins le mieux décrit par une fonction linéaire-quadratique (pour la leucémie) ou linéaire (pour les cancers solides) de la dose.

Les modèles de risque les plus communément utilisés dans les évaluations de risques antérieures (Brenner et al. 2001; Berrington de Gonzalez et al. 2009; Smith-Bindman et al. 2009) sont ceux proposés par le *NRC (NRC 2006)*, modélisant les effets modifiants de manière différente des modèles retenus ici (UNSCEAR 2006)[39]. Ces modèles sont notamment ceux utilisés dans *RadRAT*, un outil de prédiction de risques d'incidence de cancer associé à des expositions aux RI, uniques ou chroniques, pour des doses <1 Gy reçues par des individus résidant aux Etats-Unis (Berrington de Gonzalez et al. 2012)[40]. A 10 mGy – l'ordre de grandeur des niveaux d'exposition à la scanographie – les prédictions de risque issues de ces modèles et de ceux utilisés ici étaient très similaires dans la plupart de cas (Annexe 1).

[39] L'approche du *NRC* n'est pas celle qui a été utilisée ici car, au moment des analyses, aucun modèle de risque de tumeur du SNC n'était publié par le *NRC*

[40] Disponible en accès libre https://www.irep.nci.nih.gov/radrat/, accès le 3 août 2014

Aucun des modèles de risque considérés ne spécifie le temps de latence entre l'exposition et la survenue de cancer. Pour pallier à cette limite, une pondération des excès de risque, en fonction du temps depuis l'exposition, est introduite dans les prédictions de risque (Chapitre 4.1.5). Les données de la littérature permettant de définir ce temps de latence apparaissaient assez limitées pour les tumeurs du SNC et le cancer du sein. Cependant, des prédictions de risque vie entière ne sont pas susceptibles d'être impactées notablement par le choix de la période de latence.

L'incertitude attachée à l'estimation des paramètres des modèles est, dans la plupart de cas[41], décrite par des distributions de probabilité linéaires ou log-linaires dérivées d'intervalles de confiance estimés à partir du profil de vraisemblance des estimateurs (Annexe 8). A 10 mGy, des prédictions d'excès de risque de leucémie à partir d'estimations de ces paramètres par inférence bayésienne (s'affranchissant ainsi d'hypothèses sur les distributions de probabilité) aboutissaient à des résultats très proches de ceux issus de la méthode utilisée ici (résultats non présentés – à partir des estimations obtenues par (Laurent et al. 2013)). Dans le cas de la leucémie, ces résultats confirment la pertinence de l'hypothèse de normalité pour caractériser l'incertitude associée à l'estimation des paramètres des modèles de risque.

Finalement, la prise en compte de ces différentes sources d'incertitudes, ainsi que de la variabilité des taux de référence (mortalité, incidence, ratio hommes/femmes) et des doses entre les différents protocoles radiologiques, aboutit à des intervalles d'incertitude importants autour des prédictions de risques potentiellement induits par la scanographie (en particulier pour des examens réalisés avant l'âge de 1 an). Notons que ces résultats ne prennent néanmoins pas en compte l'incertitude sur l'estimation des doses associées aux protocoles ni la variabilité individuelle de dose (voir Chapitre 3.3.3) et la susceptibilité individuelle des patients aux radiations.

[41] Pour le cancer de la thyroïde, les distributions de probabilité décrivant l'incertitude d'estimation des paramètres du modèle sont obtenues par simulations de Monte Carlo à partir de valeurs d'ERR estimés à différents âges à l'exposition et du risque relatif associé au sexe. La méthode est décrite en Annexe 1

Apports de l'étude

Intérêt de la démarche d'EQRS pour la radioprotection des patients en scanographie pédiatrique

Avec un suivi moyen ≤10 ans, les premières études épidémiologiques sur des expositions à la scanographie (Pearce et al. 2012b; Mathews et al. 2013; Huang et al. 2014) ne permettent pas, à ce jour, de fournir une caractérisation complète (vie entière) des risques associés. Ceci est en particulier vrai pour les cancers solides pour lesquels le délai de latence peut être >5–10 ans (UNSCEAR 2006; Pettorini et al. 2008). Par ailleurs, l'interprétation des résultats demeure limitée du fait de biais potentiels (voir Chapitre 1.2.6). Dans l'attente de résultats robustes obtenus à partir d'un suivi étendu, une démarche d'EQRS permet de fournir un ordre de grandeur des risques potentiellement radio-induits. Bon nombre d'incertitudes relatives aux hypothèses de calculs limitent les prédictions de risque réalisées. Cependant, la démarche fournit des résultats rapidement disponibles permettant d'orienter la décision de recours à la scanographie, compte tenu des bénéfices attendus par rapport à d'autres procédures d'imagerie médicale moins ou non irradiantes, ou à un simple examen clinique. Les résultats présentés ici sont applicables pour des enfants dont l'état de santé au moment de l'examen ne présage pas un risque élevé de mortalité ou de développer un cancer. Pour des enfants à haut risque de mortalité et/ou de cancer, les prédictions de risque présentées ici sont d'autant surestimées que la probabilité de survie sans cancer du patient est réduite (Brenner et al. 2011).

Apports méthodologiques par rapport à la littérature

Par rapport aux précédentes évaluations des risques associés à la scanographie, l'apport principal de l'étude est de prendre en compte des doses équivalentes aux organes correspondant à des pratiques radiologiques courantes en pédiatrie ainsi que la variabilité de l'exposition en fonction des protocoles utilisés. De plus, la démarche méthodologique appliquée s'intéressait à spécifier les hypothèses sous-jacentes aux calculs de risque et à quantifier, au moins en partie, les incertitudes de prédiction.

Apports pour la recherche en épidémiologie

Plusieurs études épidémiologiques sur les risques de cancer après des examens de scanographie sont actuellement initiées (Krille et al. 2011; Bernier et al. 2012b; Meulepas et al. 2014). Une démarche d'EQRS permet d'orienter la planification de ces études. A partir de données d'exposition (cumulée) des enfants de la cohorte « Enfant Scanner », la méthode d'évaluation de risque décrite ici permet de prédire des nombres de cas de cancers (« spontanés » et potentiellement induits par des examens de scanographie reçus pendant l'enfance) attendus dans des cohortes fictives de taille et de durée de suivi variables. Une cohorte de 100 000 enfants exposés avant l'âge de 10 ans (schéma d'étude de la cohorte « Enfant Scanner ») serait alors associée à une puissance statistique faible – ≤20% y compris avec 50 ans de suivi – pour détecter les RR (de cancers spécifiques) attendus sur la base des coefficients de risque estimés dans les études de référence (Annexe 1).

L'inclusion d'1 million d'individus (taille de la population totale escomptée dans le projet Epi-CT), exposés avant l'âge de 10 ans, permettrait cependant de disposer d'une puissance statistique satisfaisante pour détecter l'excès de risque de leucémie attendu dès 10 ans de suivi (Annexe 1). La performance de ce schéma d'étude resterait néanmoins limitée pour l'étude du risque de tumeur du SNC (excès de risque attendu faible), de cancer de la thyroïde (avec un suivi ≤30 ans) et de cancer du sein (excès de risque attendu faible par rapport au risque « spontané »). Considérant uniquement des expositions avant l'âge de 10 ans, ce type de scenario repose néanmoins sur des doses cumulées très faibles. Les expositions simulées seraient, en particulier, plus faibles que les doses cumulées observables dans les études du projet Epi-CT qui considèrent une période d'exposition plus longue.

Chapitre 5 ESTIMATION DE LA RELATION DOSE-REPONSE ENTRE RISQUE DE CANCER ET EXPOSITION AU SCANNER DANS LA COHORTE

Ce chapitre présente des estimations du risque de cancer associé à des expositions à la scanographie pendant l'enfance, à partir du suivi d'incidence réalisé de la cohorte « Enfant Scanner » pour la période 2000–2011. L'objectif principal est d'estimer le risque de cancers associé aux doses cumulées de rayons-X reçues à certains organes d'intérêt lors d'examens de scanographie pendant l'enfance. Les sites tumoraux étudiés sont les tumeurs du SNC, les leucémies et les lymphomes[42]. L'estimation du risque associé à l'exposition radiologique nécessite cependant de prendre en compte les indications de ces examens, susceptibles d'expliquer, au moins en partie, l'incidence de cancer observée après la réalisation des examens.

ESTIMATION DE RISQUE ET INDICATION DE L'EXAMEN

L'indication des examens : un biais possible dans l'estimation de risque radio-induit

L'information sur l'indication des examens est, à ce jour, indisponible dans la cohorte « Enfant Scanner », ainsi que dans les études précédemment publiées (Pearce et al. 2012a; Mathews et al. 2013; Huang et al. 2014) et dans la plupart des études en cours sur les risques associés à la scanographie. Les motifs de recours aux examens radiologiques sont cependant de nature à biaiser les estimations de risque radio-induit (par biais d'indication), voire de conduire à des conclusions erronées (par causalité inverse) et doivent être pris en compte dans les analyses.

Biais d'indication

Le biais d'indication existe dès lors que les individus non exposés et exposés à différents niveaux de dose ne sont pas comparables en termes de risque de cancer « spontané » (indépendamment du risque radio-induit potentiel) du fait que le recours à l'examen est influencé, voir justifié, par des caractéristiques (facteurs de risque) liées à l'événement d'intérêt (risque de cancer).

[42] Ces sites sont ceux pour lesquels le nombre de cas observés au cours de la période 2000-2011 est considéré suffisant pour des analyses site-spécifique.

En effet, des patients reçoivent des examens radiologiques pour le diagnostic ou le suivi médical de certaines pathologies qui sont des facteurs de risque (ou de prédisposition) de cancer. L'indication de l'examen est alors associée à la fois à la probabilité de développer un cancer, mais aussi à la fréquence d'exposition radiologique, au type d'examens reçus (zones anatomiques explorées), voir aux modalités de réalisation de ces actes (débit de dose, nombre d'acquisitions, etc). Par exemple, les individus présentant une trisomie 21 ont un risque particulièrement élevé de développer une leucémie (voir Chapitre 5.2) et sont susceptibles de recevoir des examens radiologiques répétés, notamment dans le cadre du suivi d'affections de la sphère oto-rhino-laryngologie ou de malformations cardiaques souvent associées à ce syndrome génétique. Négliger la présence de tels facteurs de risque ou de prédisposition (FP) au cancer pourrait alors conduire à une surestimation de la relation dose-réponse associée à l'exposition radiologique. Pour les analyses de risque présentées ici, cet éventuel biais de confusion est pris en compte par ajustement des estimations dose-réponse (voir Chapitre 5.2.3) sur le fait de présenter ou non un FP au cancer pour les sites tumoraux étudiés (décrits dans le Chapitre 5.1.2).

Causalité inverse

Un phénomène de causalité inverse apparait lorsque l'initiation tumorale précède et justifie le recours à l'examen, au lieu d'être consécutive à l'exposition. C'est le cas lorsque l'examen de scanographie est réalisé pour l'investigation de lésions neurologiques ou de symptômes précoces d'un cancer non détecté dont le diagnostic n'est confirmé que plusieurs mois ou années plus tard. Dans cette situation, le diagnostic ne peut évidemment pas être associé à l'exposition radiologique. Bien qu'une chronologie initiation tumorale-exposition exclut toute imputabilité du risque à l'exposition, des situations pour lesquelles l'acte de scanographie est réalisé après l'initiation tumorale mais pour un motif indépendant du diagnostic réalisé ultérieurement ne sont cependant pas de nature à biaiser l'association statistique entre l'exposition radiologique et le risque de cancer. De ce fait, la problématique de causalité inverse est ici essentiellement liée aux motifs de recours aux examens diagnostiques.

Ce biais potentiel est d'autant plus important que la scanographie fait partie intégrante du bilan diagnostic de cancer et que le délai est long entre la suspicion de cancer, ou la surveillance de premières lésions ou signes cliniques, et la confirmation histologique du diagnostic. Ceci est vrai en particulier pour les tumeurs du SNC dont le diagnostic peut être porté à la suite de signes cliniques tels que des céphalées ou des troubles neurologiques investigués par scanographie. Pour ces tumeurs, en effet, le délai entre les premiers symptômes ou signes cliniques et le diagnostic peut être de plusieurs mois ou années, en particulier pour certaines histologies (les gangliogliomes notamment) (Brasme et al. 2012). Pour les leucémies et les lymphomes, la possibilité de causalité inverse est *a priori* moindre dans la mesure où les délais au diagnostic sont beaucoup plus courts (de quelques jours à quelques semaines chez les enfants). De plus, la scanographie n'est pas utilisée pour diagnostiquer une leucémie. La possibilité de biais par causalité inverse est étudiée ici, d'une part, en appliquant des périodes d'exclusion de durée croissante pour l'estimation de l'incidence de cancer et, d'autre part, en considérant la date de survenue de premiers symptômes tumoraux comme critère de jugement secondaire.

Prédispositions au cancer : sélection de facteurs d'intérêt

Sélection et identification des facteurs de prédispositions (FP)

Les FP d'intérêt pour l'étude sont ceux pour lesquels une augmentation du risque de cancer est établie ou probable, indépendamment de l'exposition à la scanographie. Ils ont été sélectionnés à partir d'avis d'experts en oncologie pédiatrique (Dr Hervé Brisse et Dr Hélène Pacquement – service de radiodiagnostic, Institut Curie, Paris, France) et de données de la littérature. Le « *Concise Handbook of Familial Cancer Susceptibility Syndromes* » publié par le *NCI/NIH* (Bethesda, Maryland, Etats-Unis) fournit une synthèse des données disponibles sur les syndromes génétiques de prédisposition au cancer (Lindor and Greene 1998; Lindor et al. 2008). D'autres sources d'information ont également été recherchées afin de s'intéresser plus précisément à la force d'association entre le syndrome et le risque de cancer, au niveau de preuve associé, ainsi qu'à des facteurs de risque autres que des syndromes génétiques.

Les enfants de la cohorte affectés par des FP ont été identifiés à partir des diagnostics d'hospitalisation du PMSI et des diagnostics de tumeurs bénignes enregistrés dans le RNCE (voir Chapitre 2.1.4 et 2.1.6). La sélection des FP est donc limitée à ces deux sources de données. Certains syndromes génétiques ne bénéficiant d'une codification CIM-10 suffisamment spécifique, ou enregistrés dans le RNCE uniquement pour les enfants présentant une tumeur maligne ou du SNC[43], ne sont donc pas considérés dans l'étude (voir ci-dessous « Autres syndromes génétiques »). La synthèse bibliographique des FP sélectionnés pour l'étude est décrite dans le Tableau 16. Celui-ci présente les risques relatifs rapportés dans la littérature et précise les codes CIM-10 utilisés pour l'identification des FP dans le PMSI[44]. A partir du RNCE, les codes morphologiques 9384/1 (topographie 692) et 9540/1 (toutes topographies) ont été utilisés pour identifier respectivement des diagnostics de rétinocytome et de neurofibromatose.

Susceptibilités génétiques aux tumeurs du SNC

Les enfants atteints de neurofibromatose de type 1 et 2 (NF1/NF2) ont un risque augmenté de tumeurs cérébrales. La NF1 (ou maladie de Recklinghausen) est surtout associée à risque de tumeur du système nerveux périphérique (schwannome vestibulaire) mais également à une faible augmentation de risque de tumeur maligne (≤1%) ou bénigne du SNC (Lindor et al. 2008). Le risque de tumeur du SNC est bien plus élevé en cas de NF2, avec un risque cumulé vie entière de méningiomes intracrâniens de 50%. La NF2 se caractérise aussi par le développement de tumeurs bénignes du système nerveux périphérique (schwannomes vestibulaires) se déclarant en moyenne vers l'âge de 20 ans (Lindor et al. 2008). Bien que des tests génétiques soient disponibles, le diagnostic de NF1 est le plus souvent basé sur des critères cliniques dont la sensibilité n'est satisfaisante qu'à partir de l'âge de 8 ans environ. Celui de NF2 repose généralement sur la fréquence de tumeurs (schwannome vestibulaire, méningiome et gliome de neurofibrome) et d'atteintes oculaires parmi les parents.

[43] Un facteur de confusion potentiel doit être identifiable à la fois pour les cas et non cas.

[44] A noter que certains codes (Q87.1, Q82.8, D61.0, D12.6) ne sont pas spécifiques au FP considéré

Tableau 16 Facteurs de prédisposition au cancer identifiés parmi les enfants de la cohorte : codes CIM-10 utilisés, types histologiques associés et risques relatifs rapportés dans la littérature

	CIM–10	Tumeur du SNC		Leucémie		Lymphome	
		Histologie	RR	Histologie	RR	Histologie	RR
Affections génétiques							
Neurofibromatoses (type 1 et 2)	Q85.0	épendymome, astrocytome, méningiome, gliome		X*			
Autres phacomatoses	Q85.1–85.9	épendymome, astrocytome, hémangioblastome[1]					
Xeroderma pigmentosum	Q82.1	SNC		leucémie			
Syndrome de Down	Q90			LA*	15–100		
Syndrome de Noonan	Q87.1			TMP*			
Syndrome de Bloom	Q82.8			LA*, TMP*		lymphome*	
Syndrome de Klinefelter	Q98					NH	2–15
Anémie de Fanconi	D61.0	X*		LMA*, TMP*	>100		
Ataxie télangiectasie	G11.3			LA*, LLC		H, NH	
Polypose adénomateuse familiale	D12.6	épendymome, glioblastome, médulloblastome*	2–15				
Néoplasie endocrinienne multiple (type 1)	D44.8	épendymome, méningiome, adénome pituitaire	<2				
Rétinocytome (RB1)	D31	SNC*		X			
Immunodéficiences							
Immunodéficience commune variable	D83			leucémie		NH*	
Immunodéficience sévère combinée	D81.0–81.2			leucémie*		H*, NH*	
Syndrome de Wiskott–Aldrich	D82.0			leucémie		lymphome	
Transplantation d'organe	N16.5 T86 Y83.0 Z94			leucémie	2–15	H*, NH	2–15
VIH/SIDA	B20–24 R75 Z21					H*	15–100
	F02.4 O98.7	X	2–15	X	2–15	NH*	>100

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies 10ème édition RB1 : lésion du gène RB1/ rétinoblastome héréditaire SNC : système nerveux central RR : risque relatif (*vs* population générale) LA : leucémie aigue LMA : leucémie myéloïde aigue LLC : leucémie lymphoïde chronique TMP : tumeur myélodysplasique/myéloprolifération H : maladie de Hodgkin NH : lymphome non Hodgkinien X : résultats inconsistants, peu robustes ou risque faible [1]Syndr. de Bourneville et von Hippel–Lindau *en particulier pendant l'enfance ou adolescence

Environ 40% des cas de rétinoblastome seraient dus à une prédisposition héréditaire (mutation sur le gène RB1). Les formes héréditaires sont généralement bilatérales et surviennent à un âge très jeune (âge médian 22 mois) (Strahm and Malkin 2006). Les enfants atteints de cette affection génétique sont alors prédisposés à des seconds cancers primaires (en particulier tumeurs cérébrales, ostéosarcomes et mélanomes durant l'enfance et l'adolescence), avec un risque cumulé vie entière de près de 26% (Garber and Offit 2005). Une part de ces seconds cancers pourrait être induite par la radiothérapie reçue pour le traitement du rétinoblastome plutôt que par la prédisposition génétique elle-même (Kleinerman 2009). Notre étude est cependant limitée à l'analyse de risque de premier cancer. Dans ce contexte, le rétinoblastome (tumeur maligne) n'est pas un FP d'intérêt. Bien que les formes héréditaires de rétinocytomes (tumeur bénigne de la rétine) soient rares, nous retenons tout de même ces affections bénignes comme FP potentiel de tumeur cérébrale.

Xeroderma pigmentosum se traduit par une sensibilité extrême aux rayonnements UV (60% des cas) entraînant, avant l'âge de 20 ans, diverses lésions cutanées et un risque majeur de mélanome et autres cancers de la peau (Bradford et al. 2011). Les individus affectés par cette pathologie auraient également un risque d'autres cancers (non cutanés – en particulier du SNC) supérieur à celui de la population générale. Les estimations de risque de tumeurs du SNC divergent fortement selon les sources (Karalis et al. 2011; Lehmann et al. 2011).

Une mutation du gène MEN1 – appelée néoplasie endocrinienne multiple de type 1 – est généralement diagnostiquée lors de la survenue de lésions tumorales des glandes parathyroïdes et du pancréas (30–80% des cas de mutation MEN1), ou d'adénomes pituitaires (10–60% des cas) (Lindor et al. 2008). D'autres tumeurs peuvent être associées à ce facteur de susceptibilité génétique, notamment des méningiomes (5% des cas) et des épendymomes (1% des cas) bien que les données relatives à ces tumeurs soient limitées.

Les individus affectés par une polypose adénomateuse familiale présentent de nombreux polypes du colon dès l'enfance, avec un risque de cancer du côlon au cours de la vie de près de 100%. Un risque accru de tumeur du SNC, en particulier de médulloblastome, est aussi observé (Attard et al. 2007).

Susceptibilités génétiques aux tumeurs hématopoïétiques

La trisomie 21 (syndrome de Down), dont l'incidence est estimée à 1/700 naissances vivantes, est typiquement associée à des malformations congénitales, un retard mental et une démence précoce (Seif 2011). Le risque de leucémie aigüe lymphoïde associé à ce syndrome est estimé à 20 fois celui de la population générale, avec un RR de leucémie à mégacaryoblastes aiguë de l'ordre de 500 (Malinge et al. 2009). Le diagnostic de leucémie survient généralement vers l'âge de 5 ans.

Les principales manifestations de l'anémie de Fanconi sont de multiples anomalies congénitales (60% des cas) et une anémie aplasique, avec un âge médian au diagnostic de 8 ans (Lindor et al. 2008). On estime que les individus présentant une anémie de Fanconi ont un risque de leucémie et de syndrome myélodysplasique, respectivement, 600 et 5000 fois supérieur à celui de la population générale (Seif 2011), avec un âge médian au diagnostic tumoral de 14 ans (Alter 2003). Une augmentation de risque de cancers de la peau, des organes génitaux féminins et du cerveau est également rapportée (Alter 2003; Lindor et al. 2008; Rosenberg et al. 2008). Le diagnostic d'anémie de Fanconi est souvent porté après celui d'un cancer. Près de 25% des individus affectés par cette maladie génétique présentent en effet un phénotype normal (Lindor et al. 2008). Le risque de cancer associé à l'affection génétique elle-même est majoré par une toxicité sévère associée aux traitements par chimio- ou radiothérapie ainsi que par la nécessité de transplantation de moelle osseuse en cas d'aplasie médullaire (Seif 2011).

L'ataxie télangiectasie (mutation du gène ATM) se caractérise principalement par des troubles neurologiques, des affections dermatologiques, une susceptibilité accrue aux infections et au cancer. Elle est diagnostiquée le plus souvent durant la petite enfance (Lindor et al. 2008). On estime le risque de cancer vie entière à 40% chez les individus atteints d'ataxie télangiectasie. Les cas de cancer qui surviennent pendant l'enfance sont principalement de leucémies lymphoïdes aigües. Les individus porteurs d'une mutation du gène ATM ont par ailleurs une sensibilité accrue à l'effet carcinogène des radiations (Seif 2011).

Le syndrome de Bloom est caractérisé notamment par un retard de croissance pré- et postnatal, un érythème photosensible de la face, une susceptibilité accrue aux infections et un risque cumulé vie entière de développer un cancer de l'ordre de 50% (Seif 2011). Chez les individus affectés par cette pathologie, l'âge médian au diagnostic de leucémie ou de lymphome est de 20 ans.

Les enfants présentant un syndrome de Noonan sont atteints de multiples malformations congénitales, avec un phénotype variable et évolutif avec l'âge, et une prédisposition à la survenue d'une leucémie myélomonocytaire juvénile ainsi que de tumeurs solides pendant l'enfance (Seif 2011).

Les garçons atteints par un syndrome de Klinefelter présentent un phénotype très variable, moins de 10% sont diagnostiqués avant la puberté et un grand nombre d'individus ne sont jamais diagnostiqués (De Sanctis et al. 2013). Ce syndrome est associé à un risque accru de cancer, en particulier du sein et de lymphome non Hodgkinien. Aucune association avec le risque de leucémie n'est à ce jour mise en évidence.

Enfin, une augmentation de risque de leucémie, en particulier de leucémie myélomonocytaire juvénile, a aussi été rapportée en cas de NF1 et de RB1 (Lindor et al. 2008; Seif 2011). Les cas de leucémie associés à ces syndromes apparaissent toutefois relativement rares.

Immunodéficiences et tumeurs hématopoïétiques

Chez les individus infectés par le VIH, le stade SIDA est généralement déclaré lors de l'apparition d'un sarcome de Kaposi, d'un cancer du col de l'utérus ou d'un lymphome non-Hodgkinien. Cependant, l'infection est également associée à une augmentation de risque de maladie de Hodgkin (RR de l'ordre de 2–20), de leucémie (dans certaines études, RR = 2–4) et de multiples cancers solides (dont du SNC dans certaines études, RR = 1–4) (Grulich et al. 2007). Les sites de cancer sont alors généralement ceux pour lesquels une étiologie infectieuse est connue, mais pas seulement.

Les mêmes tendances ont été observées chez les patients ayant subi une greffe d'organe (rein en particulier), à l'exception des tumeurs du SNC, soutenant l'hypothèse d'un risque de cancer associé à l'immunodéficience elle-même (Adami et al. 2003; Vajdic et al. 2006; Villeneuve et al. 2007). En effet, une immunodéficience primaire (d'origine génétique) peut aussi être facteur de risque de cancer, en particulier de lymphome non-Hodgkinien en cas d'immunodéficience commune variable et de lymphome (Hodgkinien ou non) et de leucémies en cas d'immunodéficience sévère combinée (Salavoura et al. 2008). D'autres immunodéficiences primaires apparaissent associées à une augmentation de risque de cancer (Salavoura et al. 2008; Vajdic et al. 2010) mais ne sont pas considérées ici car leur prévalence est faible, les risques associés de cancer peu étayés et/ou il n'existe pas de codification CIM-10 spécifique pour ces pathologies.

Autres facteurs de susceptibilité (non sélectionnés pour l'étude)

D'autres syndromes génétiques de susceptibilité sont connus mais ne sont pas pris en compte pour les analyses du risque associé aux expositions radiologiques, pour deux raisons :

- ils sont des facteurs de risque de cancers autres que des tumeurs du SNC, les leucémies ou lymphomes : syndromes de Rothmund-Thomson, Birt-Hogg-Dube, Lynch et Beckwith-Wiedemann (Garber and Offit 2005), dialyse rénale (Maisonneuve et al. 1999), polypose juvénile (Larsen Haidle and Howe 1993), colite ulcérative (Eaden et al. 2001), maladie de Crohn (Laukoetter et al. 2011), léiomyomes utérins et exostoses multiples (Garber and Offit 2005) ;
- la CIM-10 ne prévoit pas une codification suffisamment spécifique pour ces syndromes : Gorlin (FP de tumeurs cérébrales), Li-Fraumeni (FP tous cancers) (Lindor et al. 2008), Kostmann (ou neutropénie congénitale – FP de leucémie et de myélodysplasies) (Seif 2011), Turcot (diagnostiqué par la présence simultanée de polypes multiples du colon et d'une tumeur du SNC) (Lindor et al. 2008).

METHODES D'ANALYSE DOSE-REPONSE

Cette section précise la population d'analyse issue de la cohorte (Figure 9) et les méthodes appliquées pour l'estimation des doses cumulées reçues par les enfants, à partir du protocole d'étude détaillé dans le Chapitre 2. Les méthodes d'analyse statistique sont aussi décrites.

Sélection et suivi de la population

Parmi les enfants inclus dans la cohorte, la population d'analyse est constituée de 67 274 patients pour lesquels le statut vital est connu, ayant une reconstruction dosimétrique (zone anatomique est renseignée) pour au moins un examen et pour lesquels leur durée de suivi est supérieure à 1 an au 31 décembre 2011 (Figure 9). La date de sortie d'étude des enfants correspond au premier de ces événements : le 31 décembre 2011, le 15ème anniversaire[45], le décès ou le diagnostic d'un cancer (tumeur maligne ou du SNC). Pour les analyses site-spécifique, le suivi est tout de même arrêté à la date de diagnostic d'un cancer quel qu'en soit le site tumoral. En effet, les risques de cancer associés aux traitements par radio- et chimiothérapie sont largement supérieurs à ceux potentiellement induits par la scanographie, et donc difficilement estimables dans ce contexte. A l'inverse, le suivi est poursuivi après un diagnostic de tumeur bénigne ou borderline (sauf SNC).

Evaluation des expositions

Les expositions sont caractérisées d'après le protocole d'étude présenté dans le Chapitre 2.1.2. Les doses cumulées reçues par les enfants ont été estimées à l'aide du logiciel NCICT beta 1.0 (Annexe 4) à partir des protocoles radiologiques utilisés à la date de réalisation de l'examen dans le service de radiologie, selon la méthode détaillée dans le Chapitre 2.1.3. Pour les examens des membres (sauf fémur) et de l'épaule, des doses égales à 0 ont cependant été assignées aux organes d'intérêt (pas de protocole disponible pour ces régions anatomiques). Les doses des protocoles d'exploration du bassin ont été attribuées aux examens du/des fémur(s).

[45] Le RNCE enregistre les diagnostics réalisés chez les individus âgés de moins de 15 ans

Pour les autres régions anatomiques, en l'absence de protocole spécifique collecté à la date d'examen dans le service, les doses médianes calculées à partir des protocoles définis pour un même modèle de scanner dans les autres services/pour d'autres périodes d'utilisation ont été attribuées aux examens concernés (3,9% de l'ensemble des examens). Si aucun protocole n'était disponible pour le même scanner, on considérait alors les valeurs de doses estimées pour des protocoles définis pour des scanners mono- ou bi-barrettes d'une part, et des scanners multi-coupes d'autre part (Voir Chapitre 3.1.1) (4,1% de l'ensemble des examens). Pour les explorations du rachis ou de la région cervicale, les protocoles étant rarement disponibles, les valeurs médianes tous protocoles ont été assignées aux examens pour lesquels le protocole n'était pas collecté (3,5% de l'ensemble des examens). Au total, pour 86,8% des examens, les doses étaient estimées à partir des protocoles utilisés à l'examen ; pour 1,7% des examens, les valeurs de dose restaient manquantes après imputation en raison de l'absence d'information sur la région anatomique explorée.

Analyses statistiques

L'analyse statistique est conduite en deux étapes : d'une part, l'estimation de risque de cancer associé aux FP et, d'autre part, l'estimation de risque associé à l'exposition radiologique. Les analyses sont réalisées au moyen de régressions de Poisson (voir Chapitre 4.1.2) (Breslow and Day 1987) par site de cancer : tumeur du SNC, leucémie et lymphome.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal est la date de diagnostic de cancer (confirmation histologique) enregistrée dans le RNCE ou dans les dossiers médicaux des enfants suivis au CHU de La Réunion (voir Chapitre 2.1.6). La date de survenue de premiers symptômes tumoraux, confirmés ultérieurement par histologie, est utilisée comme critère secondaire.

Ce critère n'est applicable que pour les tumeurs du SNC ; pour les tumeurs hématopoïétiques, la date de premiers symptômes est le plus souvent inconnue dans le RNCE[46]. Les premiers symptômes tumoraux sont les premiers signes d'apparition d'un cancer rapportés par les patients/parents ou le médecin, dont le lien avec le diagnostic de tumeur est établi *a posteriori* par le médecin (Dang-Tan and Franco 2007).

Décompte des personnes-années selon le critère de jugement

Les personnes-années sont la somme des années de suivi des enfants de la population d'analyse.

Critère de jugement principal (diagnostic de cancer)

Le suivi débute après une période d'exclusion de 1 à 4 ans depuis l'entrée dans la cohorte (date du premier examen), et se poursuit jusqu'à la date de sortie d'étude telle que définie dans la section « Sélection et suivi de la population ». Entre la date d'entrée dans la cohorte et la fin de la période d'exclusion, l'incidence de cancer n'est pas estimée (les cas de cancer ainsi que les personnes-années ne sont pas comptabilisés). Les enfants ayant une date de sortie d'étude antérieure à la fin de la période d'exclusion (suivi inférieur à la période d'exclusion considérée) sont donc exclus de l'analyse pour la période d'exclusion considérée. L'application de ces périodes d'exclusion permet alors de fournir des estimations de risque avec une probabilité de considérer des expositions radiologiques pour suspicion de cancer d'autant plus faible que la période d'exclusion est longue.

Critère de jugement secondaire (premiers symptômes tumoraux d'atteinte du SNC)

L'incidence de cancer estimée à partir de la date du premier examen + 1 an (période d'exclusion maximale pour ce critère de jugement) jusqu'à la date de sortie d'étude ou la date de premiers symptômes tumoraux s'ils surviennent avant la sortie d'étude. Bien que sa pertinence clinique soit moindre qu'une confirmation histologique, ce critère permet de fournir des estimations de risque excluant l'ensemble des examens réalisés pour suspicion d'un cancer.

[46] Les délais au diagnostic de leucémie sont cependant généralement très courts (4 semaines en moyenne) (Brasme et al. 2012)

Notons que l'application d'une période d'exclusion d'1 an après la date de premiers symptômes rend cette approche très conservatrice du point de vue de la possibilité de causalité inverse.

Caractérisation des expositions cumulées

L'exposition à la scanographie est caractérisée par la dose cumulée (en mGy) reçue au cerveau (pour l'analyse du risque de tumeur du SNC) ou à la moelle osseuse (pour l'analyse du risque de leucémie ou de lymphome). Pour l'analyse du risque de lymphome, la dose à la moelle osseuse est utilisée comme un *proxy* de celle reçue aux différents tissus hématopoïétiques.

Le cumul des doses aux organes est réalisé à partir du premier examen (entrée dans la cohorte) jusqu'au début d'une période – dite de « lag » – précédant la sortie d'étude (ou la date de premiers symptômes pour l'analyse sur critère secondaire). Bien que le « lag »[47] traduise habituellement une hypothèse sur le délai de latence entre une exposition et la survenue de cancer, il est appliqué ici principalement pour limiter la possibilité de causalité inverse entre l'exposition à la scanographie et l'incidence de cancer. L'hypothèse sur le délai entre l'examen radiologique pour suspicion de cancer et le diagnostic étant identique pour l'ensemble des examens successifs reçus par les patients, la durée de « lag » est égale à celle retenue comme période d'exclusion.

Modèles et mesures de risque

Risque associé à la présence de FP

La comparaison du risque d'incidence de cancer selon la présence ou non de FP est caractérisée par $RR_{FP} = \exp(\gamma FP)$, où FP = 1 en présence de FP, 0 en absence de de FP, ajusté sur le sexe *s*, la période de naissance (p_1=1995–2001, p_2= 2002–2010), l'âge atteint *a* (en années) et le temps depuis l'entrée dans la cohorte *t* (en années).

[47] Un « lag » de *x* années consiste à estimer une incidence à *t* en fonction de l'exposition cumulée à *t-x*, considérant que la survenue (ou non) d'un événement à *t* ne peut être associée à l'exposition entre *t-x* et *t*.

A partir de la définition de μ_j donnée dans le Chapitre 4.1.2, le modèle s'écrit ici :

$$\mu_j = PA_j \lambda_j \text{ (\textit{modèle 0})}$$

$$\text{avec } \lambda_j = \exp(\alpha_1 s_j + \alpha_2 p_{2j} + \alpha_3 \log(\frac{a_j}{7}) + \alpha_4 \log(\frac{t_j}{4}) + \gamma FP_{1j})$$

où s = -1 pour les garçons, 1 pour les filles[48]. Ce modèle est estimé à partir d'un tableau de contingence de j strates définies par les variables suivantes : sexe, période de naissance (1995–2001, 2002–2010), âge atteint (<3, 3–<5, 5–<7, 7–<9, ≥9 ans), âge au premier examen (<1, 1–<3, 3–<5, ≥5 ans)[49].

Risque associé à l'exposition au scanner

Le risque de cancer est étudié ici en fonction de la dose cumulée d reçue au cerveau (pour tumeur du SNC) ou à la moelle osseuse (pour leucémie et lymphome) (en mGy). Trois mesures de risque associé à l'exposition radiologique sont estimées :

modèle 1 : $\mu_{jk} = PA_{jk} \lambda_j (1 + \beta_1 d_{jk})$ avec $ERR.mGy^{-1} = \beta_1 d_{jk}$

modèle 2 : $\mu_{jk} = PA_{jk} \lambda_j \exp(\beta_2 d_{jk})$ avec $RR.mGy^{-1} = \exp(\beta_2 d_{jk})$

modèle 3 : $\mu_{jk} = PA_{jk} \lambda_j \exp(\beta_3 E_{jk})$ avec RR exposé *vs* non exposé = $\exp(\beta_3 E_{jk})$

où λ_j est définit de la même manière que pour le *modèle 0*, E = 1 lorsque $d_{jk} \geq 5$ mGy, 0 lorsque d_{jk} <5 mGy. Pour les modèles 1 à 3, λ_j et les strates j sont définis de manière identique au modèle 0. Les catégories de dose k sont définies par : <5, 5–24, 25–49, ≥50 mGy au cerveau, <5, 5–9, 10–14, ≥15 mGy à la moelle osseuse pour l'analyse du risque de leucémie et <5, 5–9, ≥10 mGy pour l'analyse du risque de lymphome. Ces catégories sont définies de manière à ce qu'elles soient interprétables en termes de nombre d'examens (du crâne en particulier) compte tenu de la distribution des doses dans la population d'étude.

[48] L'âge atteint et le temps depuis l'entrée dans la cohorte sont entrés dans le modèle sous la forme log et centrés sur leur valeur médiane observée dans la cohorte, permettant d'améliorer nettement la performance du modèle

[49] Les âges atteint et au premier examen sont exacts (âge<x signifie avant le $x^{ème}$ anniversaire)

Des modifications d'effet des ERR estimés sont modélisées par :

$$\textit{modèle 1-bis} : \mu_{jk} = PA_{jk}\,\lambda_j\,(1 + ERR_{jk}) \qquad \text{avec } ERR_{jk} = \beta_1 d_{jk} \exp(\delta Z_j)$$

où Z_j est alternativement le sexe, la présence de FP (oui/non), l'âge au premier examen (<5, 5–9 ans), le temps depuis l'exposition (<5, 5–11 ans), l'âge atteint (<7, 7–14 ans). L'effet modifiant traduit alors un rapport d'ERR en fonction des valeurs prises par *Z*. La significativité de l'effet modifiant est estimée par un test de rapport de vraisemblance, comparant l'adéquation aux données de deux modèles 1-B (avec effet modifiant) et 1-A (sans effet modifiant).

Analyses de sensibilité

Afin de vérifier la robustesse des résultats par rapport au manque d'exhaustivité des données (d'exposition, cliniques et diagnostics de cancer), des analyses de sensibilité sont réalisées pour certains sous-groupes de patients :

- n'ayant aucun examen au CHU de La Réunion ;
- ayant au moins une donnée disponible sur leur lieu de résidence ;
- nés à partir du 1 janvier 2000.

Estimations et logiciels

Les paramètres des modèles sont estimés par la méthode du maximum de vraisemblance et les intervalles de confiance à 95% (IC 95%) des RR d'après le profil de vraisemblance des estimateurs. Les IC 95% des ERR sont estimés par la méthode de Wald[50] en raison de problèmes d'estimation par le rapport de vraisemblance occasionnés par le fait que le risque, exprimé en excès de risque, était faible ainsi que le nombre de cas. Les analyses descriptives et les calculs exacts de personnes-années sont réalisés à l'aide de SAS v.9.2 et les modèles sont estimés avec le module AMFIT d'Epicure v.1.4 pour données groupées (Preston et al. 1993).

[50] Le test de Wald produit généralement des IC biaisés vers la gauche, par rapport à la méthode du rapport de vraisemblance.

DESCRIPTION DE LA POPULATION D'ETUDE

Caractéristiques à l'inclusion, durée de suivi

Parmi les 67 274 enfants sélectionnés pour l'analyse, 42,9% sont des filles. L'âge moyen (écart-type) à l'entrée dans la cohorte (au premier examen) est de 3,4 (2,9) ans ; 30,8% des enfants ont moins de 1 an au premier examen et 70,9% ont moins de 5 ans. La durée médiane de suivi est 4,1 ans. Les analyses portent sur 296 863 personnes-années (période d'exclusion de 1 an).

Expositions au scanner

Au total, 93 640 actes de scanographie ont été réalisés pour la population d'analyse entre 2000 et 2011. Ces examens sont des explorations du crâne/encéphale (56,9%), du thorax (23,2%), des sinus et/ou rochers (11,7%), de l'abdomen et/ou pelvis (9,2%), de la région cervicale (3,0%), des membres (1,7%) et du rachis (1,4%)[51]. Au cours de la période d'étude, l'ensemble des enfants a reçu en moyenne 1,4 examens (écart-type = 1,2), une dose médiane efficace[52] de 2,6 mSv, une dose médiane au cerveau de 18 mGy et à la moelle osseuse de 7 mGy. Une proportion importante des enfants était exposée à des doses très faibles : 32,3% et 40,5% d'entre eux avaient reçu des doses inférieures à 5 mGy, respectivement au cerveau et à la moelle osseuse. Néanmoins, 2,1 et 0,2% des enfants avaient reçu des doses à ces organes supérieures à 100 mGy.

[51] Un examen peut être réalisé pour plusieurs zones anatomiques

[52] Facteurs de conversion doses équivalente/efficace issus du rapport n°103 de la CIPR (ICRP 2007)

Tableau 17 Codes morphologiques et incidence de cancer dans la cohorte (période 2000–2011)

Groupes de tumeurs	Codes ICD-O-3		Période d'exclusion (années)							
			1		**2**		**3**		**4**	
	Topographie	Morphologie/Comportement	N	TI	N	TI	N	TI	N	TI
Tumeurs primaires (tous sites)			106	35,7	77	32,9	56	31,2	42	31,5
Tumeurs du SNC	70–71, 723, 752		27	9,1	22	9,4	17	9,5	13	9,8
Astrocytome pilocytique		9421/1	2	0,7	1	0,4	0	0	0	0
Autres astrocytomes et oligodendrogliomes		9381/3, 9384/1, 9401/3, 9420/3	5	1,7	5	2,1	4	2,2	4	3
Tumeurs neuronales / neurogliome		9413/0, 9505/1	4	1,3	3	1,3	2	1,1	2	1,5
Médulloblastome		9470/3, 9471/3	7	2,4	6	2,6	5	2,8	3	2,3
Méningiome		9530/0	2	0,7	2	0,9	2	1,1	2	1,5
Autres tumeurs CNS	9150/1, 9380/3, 9473/3	9380/1, 9380/3, 9351/1	7	2,4	5	2,1	4	2,2	2	1,5
Leucémies et myélodysplasies	421		25	8,4	17	7,3	12	6,7	7	5,3
Leucémie aigüe myéloïde		9866/3, 9897/3, 9910/3	5	1,7	2	0,9	1	0,6	0	0
Leucémie aigüe lymphoïde (LAL)		9836/3, 9837/3	17	5,7	13	5,6	10	5,6	6	4,5
LAL à cellules B matures (Leucémie de Burkitt)		9826/3	1	0,3	1	0,4	1	0,6	1	0,8
Myélodysplasies*		9983/3	1	0,3	0	0	0	0	0	0
Leucémie myélomonocytaire juvénile		9946/3	1	0,3	1	0,4	0	0	0	0
Lymphomes	**		21	7,1	19	8,1	14	7,8	12	9
Lymphome de Hodgkin		9663/3	6	2	6	2,6	4	2,2	4	3
Lymphome non-Hodgkinien		9687/3, 9714/3, 9729/3	10	3,4	9	3,8	6	3,3	5	3,8
Autres lymphomes ou non précisé		9590/3, 9680/3	5	1,7	4	1,7	4	2,2	3	2,3
Autres tumeurs primaires			33	11,1	19	8,1	13	7,2	10	7,5
Neuroblastome	470, 473, 474, 741	9500/3, 9490/3	8	2,7	4	1,7	3	1,7	2	1,5
Tumeurs du rein	649	8960/3	8	2,7	5	2,1	3	1,7	2	1,5
Tumeurs du foie	220	8170/3, 8991/3	3	1	1	0,4	1	0,6	1	0,8
Rétinoblastome	692	9510/3	2	0,7	1	0,4	0	0	0	0
Autres tumeurs	***		12	4	8	3,4	6	3,3	5	3,8

SNC : système nerveux central N : nombre de cas TI : taux d'incidence annuel pour 100 000 individus *syndromes myélodysplasiques et maladies myéloprolyfératives **la définition de lymphome utilise uniquement les codes morphologiques des tumeurs, les codes topograhiques observés dans la cohorte sont les suivants : 220, 268, 349, 739, 380, 421, 481, 494, 772, 778 ***les codes topographie-morphologie/comportement observés dans la cohorte sont les suivants : 119-8910/3, 186-8910/3, 402-9260/3, 410-9370/3, 447-8076/3, 490-8910/3, 492-8805/3, 569-9085/3, 696-8800/3, 696-8900/3, 739-8340/3, 768-9140/3

Mortalité toutes causes

Parmi les 67 274 enfants inclus, 456 (6,8‰) enfants sont décédés au cours de la période de suivi – correspondant à un taux de mortalité, toutes causes confondues, de 154 décès pour 100 000 enfants par année de suivi. Ce taux de décès toutes causes est >10 fois supérieur à la mortalité en population générale[53]. Le taux de décès par cancer est de 7 pour 100 000 personnes-années – 2 fois supérieur à celui en population générale[54] – et celui de décès par d'autres causes que le cancer est de 147 pour 100 000 personnes-années – 13 fois supérieur à celui en population générale[55].

Incidence de cancer

Au total, 106 enfants ont eu un premier diagnostic de tumeur au cours de la période d'étude, correspondant à un taux d'incidence (TI) global de 35,7 cas de cancer pour 100 000 enfants par an (Tableau 17). Parmi ces enfants, 27 cas de tumeurs du SNC, 25 de leucémies, 21 de lymphomes et 33 d'autres cancers ont été diagnostiqués. Les TI annuels de leucémies et tous cancers sont sensiblement réduits lorsque la période d'exclusion est étendue, et inversement pour les TI de lymphomes (faible augmentation aussi pour les tumeurs du SNC). Les TI observés dans la cohorte sont supérieurs à ceux de la population générale (Lacour et al. 2010), avec un *Standardized Incidence Ratio (SIR)* tous cancers de 2,4 (IC 95% 2,0 ; 3,0) (Tableau 18). Les *SIR* ne sont pas modifiés par l'extension de la période d'exclusion. L'évolution des TI en fonction de la période d'exclusion est donc associée à une modification de la structure d'âge de la population d'étude[56].

---

[53] *Standardized Mortality Ratio (SMR)* calculé à partir de taux bruts de mortalité toutes causes confondues en population générale (France entière) publiés par le CépiDC pour l'année 2004 http://www.cepidc.inserm.fr, accès le 2 juin 2014. Standardisation sur le sexe et l'âge : <1an, 1–<5 ans, 5–<15 ans. *SMR* = 10,8 (IC 95% 9,9 ; 11,9)

[54] *SMR* = 2,4 (IC 95% 1,4 ; 3,6)

[55] *SMR* = 13,0 (IC 95% 11,80 ; 14,27). Les décès dont la cause est inconnue (n= 12) sont considérés ici comme des décès non cancer.

[56] En population générale, parmi les enfants âgés de 0 à <15 ans, l'incidence de tumeur du SNC varie très peu en fonction de l'âge, celle de leucémie diminue et celle de lymphome augmente avec l'âge (voir Chapitre 1 – Encadré n°3). Ces tendances sont celles observées dans la cohorte avec l'extension de la période d'exclusion. L'extension de la période d'exclusion se traduit en effet par un vieillissement de la population d'étude dans la mesure où les premières années de suivi ne sont pas prises en compte pour le calcul d'incidence.

Tableau 18 *Standardized Incidence Ratio* (IC 95%) de cancer dans la cohorte *vs* population générale française

Période d'exclusion (années)	**1**	**2**	**3**	**4**
Tumeurs primaires (tous sites)	2,44	2,34	2,32	2,45
	(2,00–2,96)	(1,85-2,93)	(1,75-3,01)	(1,76-3,31)
Tumeurs du SNC	2,49	2,63	2,71	2,87
	(1,64–3,62)	(1,65-3,98)	(1,58-4,34)	(1,52-4,90)
Leucémies et myélodysplasies	1,81	1,68	1,67	1,43
	(1,17–2,68)	(0,98-2,68)	(0,86-2,92)	(0,57-2,95)
Lymphomes	4,08	4,40	3,96	4,29
	(2,53–6,24)	(2,65-6,87)	(2,17-6,65)	(2,21-7,49)
Neuroblastome	3,05	2,31	2,86	3,54
	(1,31–6,01)	(0,62-5,92)	(0,57-8,35)	(0,40-12,78)
Tumeurs du rein	3,16	2,98	2,91	3,54
	(1,36–6,24)	(0,96-6,95)	(0,59-8,51)	(0,40-12,76)
Tumeurs du foie	9,86	4,91	7,90	14,04
	(1,98–28,81)	(0,06-27,30)	(0,10-43,97)	(0,18-78,11)
Rétinoblastome	2,40	1,94	na	na
	(0,27–8,66)	(0,03-10,77)		

SNC : système nerveux central. na: non applicable (nombre de cas observés = 0) IC 95% : intervalle de confiance à 95%. *Standardized Incidence Ratio* (Breslow and Day 1987) calculés à partir de taux de référence issus des données du Registre National des Cancers de l'Enfant pour la période 2000–2004 (Lacour et al. 2010). Standardisation sur l'âge : <1an, 1–<5 ans, 5–<10 ans, 10–<15 ans

PREDISPOSITIONS AU CANCER DANS LA POPULATION D'ETUDE

Prévalence des facteurs de prédisposition

Parmi les 67 274 enfants inclus, 366 (5,4‰) étaient identifiés à risque de tumeur cérébrale, 1 162 (17,3‰) à risque de leucémie et 1 091 (16,2‰) à risque de lymphome[57]. Les fréquences de chacun des FP de tumeur cérébrale, de leucémie et/ou de lymphome sont décrites dans le Tableau 19. Globalement, les prévalences dans la population d'étude sont supérieures à celles rapportés en population générale (Tableau 19). En particulier, les prévalences de syndrome de Down, de NF1/NF2 et d'immunodéficiences primaires dans la cohorte sont respectivement de l'ordre de 2, 4 et 20–50 fois celles en population générale.

[57] Certains FP prédisposent les enfants à plusieurs sites de cancer (en particulier leucémie et lymphome), et certains enfants présentaient plusieurs FP. Au total, 1 762 (26,2‰) étaient identifiés à risque de tumeur cérébrale, de leucémie et/ou de lymphome.

Tableau 19 Prévalence de facteurs de prédisposition au cancer dans la cohorte *vs* taux en population générale

	Données en population générale			Données de la cohorte			
	Références	‰		‰	O	E	O/E
Affections génétiques							
Neurofibromatoses (type 1 et 2)	(Lindor et al. 2008)	0,362	*	1,580	106	24,3	4,4
Autres phacomatoses	(Lindor and Greene 1998)[1]	0,123	*	2,854	192	8,3	23,2
Xeroderma pigmentosum	(Kleijer et al. 2008)	0,002	*	0,149	10	0,2	64,6
Syndrome de Down	(Malinge et al. 2009)	1,429	*	3,000	202	96,1	2,1
Syndrome de Noonan	(Seif 2011)	1,000	*	1,397	94	67,3	1,4
Syndrome de Noonan	(Seif 2011)	0,400	*	1,397	94	26,9	3,5
Syndrome de Klinefelter[2]	(De Sanctis et al. 2013)	1,000–2,000	*	0,390	15	38,4–76,9	0,2–0,4
Syndrome de Bloom	nc[3]	nc	**	0,446	30		nc
Polypose adénomateuse familiale	(Lindor et al. 2008)	0,077–0,167	*	0,297	20	5,2–11,2	1,8–3,9
Néoplasies endocriniennes multiples (type 1 et 2)	(Lindor et al. 2008)	0,034–0,053	*	0,045	3	2,3–3,6	0,8–1,3
Rétinocytome	nc[4]	nc		0,922	62		nc
Anémie de Fanconi	Orphanet[5]	0,006	*	0,936	63	0,4	149,8
Ataxie télangiectasie	(Lindor et al. 2008)	0,010–0,033	*	0,119	8	0,7–2,2	3,6–11,9
Immunodéficiences							
Immunodéficience commune variable	(Tam and Routes 2013)	0,020–0,040	**	0,847	57	1,3–2,7	21,2–42,4
Immunodéficience sévère combinée	Orphanet[6]	0,020	*	0,951	64	1,3	47,6
Syndrome de Wiskott-Aldrich	Orphanet[7]	0,009–0,010	*	0,253	17	0,6–0,7	25,3–28,1
Transplantation d'organe	nc[8]	nc		11,134	749		nc
VIH/SIDA	(Heraud-Bousquet et al. 2012)[9]	0,133	**	3,642	245	8,9	27,4

nc : non connu O : nombre de cas observés dans la cohorte E : nombre de cas attendus dans la cohorte sur la base des taux rapportés en population générale *taux d'incidence parmi les naissances vivantes **taux de prévalence brut

[1]syndromes de Bourneville, von-Hippel-Lindau et Peutz-Jeghers + syndrome de Sturge-Weber (référence : Orphanet http://www,orpha,net/consor/cgi-bin/OC_Exp,php?Lng=FR&Expert=3205, accès le 2 Juin 2014)

[2]parmi les garçons

[3]le code CIM-10 (Q82.8) utilisé pour identifier le syndrome de Bloom est trop peu spécifique pour rapporter la prévalence de la cohorte à celle en population générale

[4]l'incidence ou prévalence de tumeur bénigne de la rétine en France n'est pas publiée

[5]http://www,orpha,net/consor/cgi-bin/OC_Exp,php?lng=EN&Expert=84, accès le 2 Juin 2014

[6]http://www,orpha,net/consor/cgi-bin/OC_Exp,php?lng=EN&Expert=183660, accès le 2 Juin 2014

[7]http://www,orpha,net/consor/cgi-bin/OC_Exp,php?Lng=FR&Expert=906,0, accès le 2 Juin 2014

[8]les données de prévalence de transplantation tous organes en population générale ne sont pas accessibles

[9]nombre de cas total population générale rapporté à l'effectif total de la population française âgée de 0 à 14 ans en 2006 (Source : EcoSanté http://www,ecosante,fr/index2,php?base=FRAN&langh=FRA&langs=FRA&sessionid=, accès le 2 Juin 2014)

Il faut noter cependant que les fréquences observées dans la cohorte sont rapportées à des taux d'incidence bruts, rapportés dans des populations (générales) de situation géographique et d'origine ethnique diverses, dont les estimations, plus ou moins précises, concernent des périodes calendaires antérieures à la période d'étude. Négligeant la survie relative aux FP, nous faisons par ailleurs l'hypothèse que les taux d'incidence estimés, en population générale, parmi les naissances vivantes approchent les taux de prévalence dans une population pédiatrique de moins de 15 ans. Les rapports entre les fréquences de FP dans la cohorte et en population générale sont donc donnés ici uniquement à titre d'ordre de grandeur.

Prédispositions et exposition au scanner

Les enfants ayant des FP (en particulier de leucémie ou de lymphome) étaient exposés à un premier examen plus jeunes que les enfants sans aucun FP (âge médian 1,9 *vs* 2,6 années). Ces enfants avaient aussi reçu plus d'examens (nombre moyen 2,2 *vs* 1,4 examens). Leur durée de suivi (médiane = 4,5 ans) était cependant proche de celle des patients sans FP (médiane = 4,1 ans).

La distribution des zones anatomiques explorées diffère selon les FP (Annexe 10). Alors que près de 60% des examens réalisés chez des enfants ayant un PF de tumeur cérébrale étaient des explorations du crâne ou du cerveau, seulement 1 examen sur 5 concernait cette zone anatomique pour les enfants à risque de leucémie ou de lymphome. Pour ces enfants, les explorations les plus fréquentes étaient celles de la région thoracique et/ou abdomino-pelvienne (plus des 2 tiers des examens). Pour les enfants à risque de tumeur cérébrale, la distribution des zones anatomiques explorées est proche de celle des enfants sans aucun FP mais les doses cumulées au cerveau étaient plus élevées (dose médiane = 22,4 mGy *vs* 18,6 mGy parmi les enfants sans FP) (Tableau 20). Les doses médianes à la moelle osseuse étaient similaires, voire plus faibles, parmi les enfants à risque de leucémie et/ou lymphome : 5,8 mGy parmi les enfants à risque de leucémie, 6,2 mGy parmi ceux à risque de lymphome *vs* 6,9 mGy parmi les enfants sans aucun FP. La proportion d'enfants exposés aux plus fortes doses apparait cependant plus élevée dans le groupe à risque de leucémie et/ou lymphome que parmi les enfants sans aucun FP (Annexe 11).

Tableau 20 Exposition des enfants de la cohorte à la scanographie selon leur prédisposition au cancer

		Facteurs de prédisposition			
		Aucun	Tumeur SNC	Leucémie	Lymphome
Nombre d'enfants		**65 512**	**366**	**1 162**	**1 091**
Suivi					
Personnes-années		288 747	1 585	4 990	5 402
Suivi (années)					
	moyenne (écart-type)	4,41 (2,9)	4,3 (2,8)	4,3 (2,8)	4,9 (2,9)
	médiane	4,1	4,1	4,0	4,9
Age au 1er examen (années)					
	moyenne (écart-type)	3,4 (2,9)	3,2 (2,9)	2,9 (2,7)	2,9 (2,7)
	médiane	2,6	2,2	1,9	2,0
Exposition au scanner					
Nombre d'examens					
	moyenne (écart-type)	1,4 (1,2)	1,8 (1,9)	2,4 (2,6)	2,5 (2,7)
	médiane	1	1	2	2
Dose cumulée au cerveau (mGy)					
	moyenne (écart-type)	23,2 (31,5)	33,0 (51,3)	18,7 (40,5)	19,7 (37,8)
	médiane	18,6	22,4	0,9	1,6
Dose cumulée à la moelle osseuse (mGy)					
	moyenne (écart-type)	8,8 (10,5)	12,5 (16,5)	10,4 (15,4)	10,9 (14,6)
	médiane	6,9	8,4	5,8	6,2

SNC : système nerveux central *facteurs de conversion de la CIPR 103. NB: les enfants peuvent avoir des facteurs de prédisposition de plusieurs sites de cancer. Période d'exclusion de 1 an. Source : (Journy et al. 2014b)

Prédispositions et risque de mortalité (toutes causes)

Le taux de mortalité toutes causes est de 128 décès par an pour 100 000 enfants sans FP, mais atteint 252 pour 100 000 enfants ayant un FP de tumeur cérébrale, 1 543 pour 100 000 enfants à risque de leucémie et 1 259 pour 100 000 enfants à risque de lymphome. Parmi les enfants ayant un FP (quel qu'il soit), les taux de décès par cancer et non cancer sont, respectivement, de 111 et 936 pour 100 000 personnes-années *vs* 4 et 121 par an pour 100 000 enfants sans FP.

Prédispositions et risque de cancer

L'incidence de tumeur cérébrale parmi les enfants sans aucun FP de cancer du SNC était de 7 pour 100 000 enfants par année de suivi, mais atteignait 442 pour 100 000 enfants ayant au moins un FP – correspondant à un RR de 63 (IC 95% 25–143) (Tableau 21). En particulier, l'affection par NF1/NF2 était associée à un RR de tumeur cérébrale de 158 (IC 95% 53–390). De même, l'incidence de tumeurs hématopoïétiques était de 4–6 par an pour 100 000 enfants sans FP et de 140–160 pour 100 000 enfants ayant une prédisposition de leucémie ou de lymphome.

Le RR de leucémie était de 30 (IC 95% 5–103) en présence de syndrome de Down ; celui de lymphome était de même ordre en cas de transplantation mais était estimé à plus 600 en cas d'ataxie télangiectasie. Les estimations de risque de cancer associé aux FP dans la cohorte n'étaient pas substantiellement modifiées par l'extension de la période d'exclusion.

Tableau 21 Taux d'incidence et risque relatif de cancer associés à différents facteurs de prédisposition

	Facteurs de prédisposition (FP)	N	TI	RR (IC 95%) *vs* aucun FP	
Tumeur SNC					
	Aucun	20	6,8	1,0	
	Tous	7	441,6	63,4	(24,9–143,3)
	Neurofibromatoses (type 1 et 2)	5	1083,4	158,4	(52,7–390,1)
	Autres phacomatoses	1	126,3	44,4	(10,5–127,4)
	Rétinocytome	1	354,2	36,2	(2,0–170,9)
	Autres	0	0,0	nc	
Leucémie					
	Aucun	17	5,8	1,0	
	Tous	8	160,4	26,6	(10,9–59,9)
	Syndrome de Down	2	265,5	30,4	(4,9–103,4)
	Immunodéficience primaire*	2	399,0	49,0	(7,9–165,8)
	Transplantation d'organe	5	150,0	21,9	(7,3–54,1)
	Autres	0	0,0	nc	
Lymphome					
	Aucun	13	4,5	1,0	
	Tous	8	148,1	33,7	(13,3–80,4)
	Transplantation d'organe	6	180,0	35,3	(12,6–87,1)
	Ataxie télangiectasie	2	4653,2	618,2	(95,9–2267,0)
	Autres	0	0,0	nc	

FP : facteurs de prédisposition spécifique au site de cancer considéré N : nombre de cas incident TI : taux incidence pour 100 000 personnes-années RR : risque relatif IC 95% : intervalle de confiance à 95% SNC : système nerveux central nc : non calculé (aucun cas de cancer) *immunodéficience commune variable ou sévère combinée. Période d'exclusion de 1 an. Source : adapté depuis (Journy et al. 2014b)

EXPOSITION AU SCANNER ET RISQUE DE CANCER

Risque de tumeur du SNC

Critère de jugement principal : date de confirmation histologique

L'excès de risque de tumeur du SNC associé à l'exposition à la scanographie, ajusté sur la présence de FP, est estimé à 0,012 (IC 95% -0,013 ; 0,037) par mGy reçu au cerveau – correspondant à un RR de 1,010 (IC 95% 0,998 ; 1,022) par mGy – en appliquant une période d'exclusion de 2 ans (Tableau 23). Lorsque cette période d'exclusion est étendue à 4 ans, l'ERR (ou RR) tend cependant vers 0. L'ajustement sur la présence de FP diminue l'estimateur d'ERR, de 40% environ (périodes d'exclusion de 1 ou 2 ans). Comparativement à une dose cumulée <5 mGy, le RR (ajusté sur la présence de FP) associé à des doses cumulées ≥5 mGy (dose moyenne 30 mGy) est de 1,386 (IC 95% 0,588 ; 3,803) avec une période d'exclusion de 1 an, 1,015 (IC 95% 0,412 ; 2,859) avec une période d'exclusion de 2 ans et <1 avec des périodes d'exclusion de 3 ans et plus (Tableau 23). Une tendance dose-réponse est observée en relation avec l'exposition au scanner (Figure 15) mais non significative.

Critère de jugement secondaire : date de premiers symptômes tumoraux

Parmi 26 cas de tumeur du SNC (pour lesquels les données étaient disponibles), le délai médian entre les premiers symptômes et le diagnostic tumoral était de 8 semaines (Tableau 22). Ce délai excédait 1 an pour 9 (34,6%) cas, 2 ans pour 5 (19,2%) cas, 3 ans pour 4 (15.4%) cas et 4 ans pour 3 (11,5%) cas[58]. L'ERR par mGy estimé jusqu'à la date de survenue des premiers symptômes de cancer était de 0,007 (IC 95% -0,013 ; 0,028) après ajustement sur les FP (période d'exclusion de 1 an, PA=296 831, nombre de cas=21[59]).

[58] La date de premiers symptômes est inconnue pour 4 cas, mais probablement antérieure à 4 ans avant la date de diagnostic. Parmi les 23 cas pour lesquels la date de premiers symptômes est renseignée de manière précise, le délai médian au diagnostic était de 8 semaines.

[59] Le cas pour lequel la date de premiers symptômes est complètement manquante était exclu de l'analyse, de même que les enfants pour lesquels les premiers symptômes apparaissaient durant la première année suivant le premier examen (période d'exclusion d'1 an)

Tableau 22 Délai (en semaines) entre le report de premiers symptômes tumoraux et le diagnostic de cancer, pour 27 cas incidents de tumeur du système nerveux central

	Nombre de cas	Délai médian*	Délai pour chaque cas diagnostiqué parmi les enfants de la cohorte	
			Sans FP	Avec FP
Toutes histologies	27	8		
Astrocytome pilocytique	2	35	5, 64	
Autres astrocytomes et oligodendrogliomes	5	3	1, 4, NC**	1, 8
Tumeurs neuronales / neurogliome	4	65	30, 65, 67, NC**	
Médulloblastome	7	4	1, 2, 4, 4, 8, 17, NC	
Méningiome	2	92		27, 156
Autres tumeurs CNS	7	25	2, 4, 13, 260	104, NC**, 36

FP : facteur de prédisposition à des tumeurs du SNC ; NC: non connu *parmi les cas avec un délai au diagnostic connu ** >156 semaines

Risque de leucémie

L'ERR de leucémie estimé tend à augmenter avec l'extension de la période d'exclusion – avec une estimation de 0,047 (IC 95% -0,065 ; 0,159) par mGy reçu à la moelle osseuse, ajustée sur les FP, en appliquant une période d'exclusion de 2 ans (Tableau 23). Cette estimation correspond à un RR de 1,034 (IC 95% 0,996 ; 1,074) par mGy et un RR de 1,435 (IC 95% 0,541 ; 4,199) pour des enfants exposés à ≥5 mGy (dose moyenne 12 mGy) comparativement aux patients ayant reçu <5 mGy. L'ajustement sur la présence de FP diminue l'estimateur d'ERR, de 20–30% environ (périodes d'exclusion de 1 à 3 ans). Aucune tendance dose-réponse avec l'exposition au scanner n'est observée pour une période d'exclusion ≥2 ans (Figure 15), ni d'augmentation significative de risque.

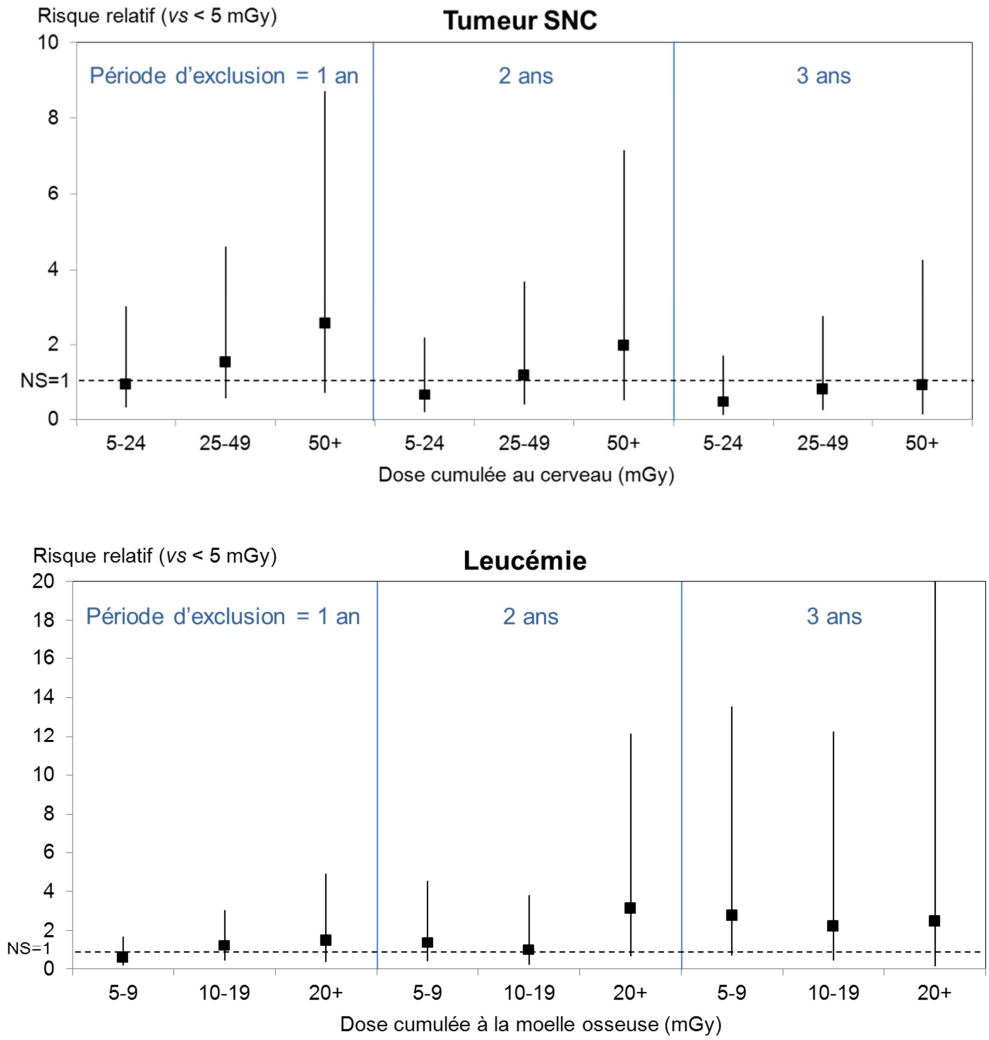


Figure 15 Risque relatif de tumeur du système nerveux central (SNC) et de leucémies par catégorie de dose cumulée à l'organe

Risque de lymphome

Considérant une période d'exclusion de 2 ans, l'ERR ajusté sur la présence de FP est estimé à 0,008 (IC 95% -0,057 ; 0,073) par mGy reçu à la moelle osseuse – correspondant à un RR de 1,009 (IC 95% 0,942 ; 1,073) par mGy (Tableau 23). L'ERR estimé augmente avec l'extension de la période d'exclusion. L'ajustement sur la présence de FP diminue l'estimateur d'ERR de 20 à 50% (périodes d'exclusion de 1 à 4 ans). Comparativement à une dose cumulée <5 mGy, une exposition ≥5 mGy (dose moyenne 12 mGy) est associée à un RR de 0,920 (IC 95% 0,368 ; 2,338). Aucune tendance dose-réponse ni d'augmentation de risque n'est mise en évidence.

Tableau 23 Estimations du risque de tumeur du SNC, de leucémie et de lymphome associés aux doses cumulées aux organes

Période d'exclusion (années)		**1**	**2**	**3**	**4**
Nombre de personnes-années		*296 863*	*233 903*	*179 405*	*133 318*
Dose moyenne (≥ 5 mGy)	Cerveau (mGy)	30,8	30,0	29,1	28,3
	Moelle osseuse (mGy)	12,6	12,4	12,2	11,9
ERR par mGy selon l'ajustement sur les facteurs de prédisposition (IC 95%) (modèle 1)*					
Tumeur SNC	Non ajusté	0,028 (-0,012 ; 0,067)	0,022 (-0,016 ; 0,061)	0,005 (-0,019 ; 0,030)	0,001 (-0,022 ; 0,023)
	Ajusté	0,017 (-0,010 ; 0,044)	0,012 (-0,013 ; 0,037)	0,000 (-0,014 ; 0,014)	-0,004 (-0,011 ; 0,001)
Leucémie	Non ajusté	0,019 (-0,043 ; 0,081)	0,057 (-0,079 ; 0,193)	0,080 (-0,136 ; 0,296)	3,197 (-65,08 ; 71,47)
	Ajusté	0,014 (-0,037 ; 0,065)	0,047 (-0,065 ; 0,159)	0,056 (-0,101 ; 0,214)	0,510 (-2,129 ; 3,149)
Lymphome	Non ajusté	0,009 (-0,059 ; 0,077)	0,018 (-0,068 ; 0,104)	0,080 (-0,132 ; 0,292)	0,068 (-0,142 ; 0,277)
	Ajusté	-0,002 (-0,050 ; 0,046)	0,008 (-0,057 ; 0,073)	0,062 (-0,102 ; 0,227)	0,048 (-0,108 ; 0,205)
*RR exposé (≥5 mGy) vs non exposé (<5 mGy) ajusté sur les facteurs de prédisposition (IC 95%**) (modèle 2)*					
	Tumeur SNC	1,386 (0,588 ; 3,803)	1,015 (0,412 ; 2,859)	0,664 (0,248 ; 1,957)	0,786 (0,252 ; 2,942)
	Leucémie	0,946 (0,427 ; 2,148)	1,435 (0,541 ; 4,199)	2,537 (0,747 ; 11,540)	4,465 (0,751 ; 84,830)
	Lymphome	0,701 (0,290 ; 1,677)	0,920 (0,368 ; 2,338)	1,148 (0,395 ; 3,524)	0,878 (0,271 ; 2,846)
*RR par mGy ajusté sur les facteurs de prédisposition (IC 95%**) (modèle 3)*					
	Tumeur SNC	1,007 (0,995 ; 1,017)	1,006 (0,992 ; 1,017)	0,999 (0,979 ; 1,013)	0,996 (0,967 ; 1,014)
	Leucémie	1,010 (0,965 ; 1,043)	1,024 0,0974 ; 1,062	1,016 (0,943 ; 1,067)	1,026 (0,944 ; 1,081)
	Lymphome	0,998 (0,936 ; 1,057)	1,009 (0,942 ; 1,073)	1,049 (0,972 ; 1,129)	1,044 (0,956 ; 1,134)

SNC : système nerveux central ERR : excès de risque relatif IC 95% : intervalle de confiance à 95% basé sur *le test de Wald ** le test de rapport de vraisemblance.
Source : adapté depuis (Journy et al. 2014b)

Effets modifiants

L'analyse d'éventuels facteurs modifiant les ERR estimés (Tableau 24) suggère certaines tendances, sans aucun effet statistiquement significatif, pour les facteurs suivants :

- sexe : une augmentation de risque de leucémie pour les filles, de lymphome pour les garçons ;
- FP : des ERR (tous types de cancer) plus élevés pour les enfants sans FP, indépendamment du risque « spontané » associé aux FP eux-mêmes (effet proche de la significativité) ;
- temps depuis la première exposition : une diminution des ERR de tumeur du SNC et de leucémie lorsque le temps depuis le premier examen excède 5 ans par rapport à une durée de suivi plus courte.

L'effet modifiant de l'âge à la première exposition et de l'âge atteint est largement non significatif (p >0,5), ainsi que celui du sexe sur l'ERR de tumeur du SNC.

Tableau 24 Modifications d'effet sur l'estimation d'excès de risque relatif de cancer associés à la scanographie

	Tumeur du SNC				**Leucémie**				**Lymphome**			
	N	TI	ERR	p	N	TI	ERR	p	N	TI	ERR	p
Ensemble	22	9,4	0,012		17	7,3	0,045		19	8,1	0,008	
Sexe												
Garçons	11	8,2	0,008	>0,50	9	6,7	-0,012	0,21	8	5,9	0,066	0,29
Filles	11	11,1	0,016		8	8	0,110		11	11,1	-0,020	
Facteurs de prédisposition au cancer												
Non	15	6,4	0,028	0,11	12	5,2	0,187	0,09	12	5,2	0,025	>0,50
Oui	7	565,9	-0,005		5	128	-0,012		7	160,3	-0,005	
Age au 1er CT (années)												
< 5	18	10,1	0,009	>0,50	14	7,8	0,072	>0,50	11	6,1	0,002	>0,50
5-9	4	7,3	0,021		3	5,5	0,023		8	14,6	0,022	
Temps depuis le 1er CT (années)												
< 5	11	7,9	0,019	0,21	12	8,3	0,069	0,29	13	9,2	**	
5-11	11	11,6	-0,005		5	5,5	-0,012		6	6,5		
Age atteint (années)												
< 7	9	9,9	0,011	>0,50	6	6,6	0,029	0,24	6	6,6	0,005	>0,50
7-14	13	9,1	0,030		11	7,7	0,241		13	9,1	0,009	

N : nombre de cas incident TI : taux incidence pour 100 000 personnes-années ERR : excès de risque relatif par mGy p : p-value d'un test de rapport de vraisemblance CT : examen par scanographie. Période d'exclusion de 2 ans, *modèle 1-bis*.
Source : (Journy et al. 2014b)

Analyses de sensibilité

Une première analyse a été conduite après exclusion des enfants ayant reçu au moins un examen au CHU de La Réunion (1,0% des personnes-années de la population d'analyse principale). Dans ce centre, l'identification des cas de cancer avait été réalisée à partir du PMSI et des dossiers médicaux et non pas par l'intermédiaire du RNCE (voir Chapitre 2.1.6). Les ERR alors estimés, avec des durées de suivi équivalentes, étaient tout à fait similaires à ceux obtenus pour l'ensemble de la population (Tableau 25).

Tableau 25 Analyses de sensibilité pour l'estimation d'excès de risque relatifs de tumeur du SNC, de leucémie et de lymphome associés aux doses cumulées aux organes

Population	*Période de suivi*	N	Suivi médian (années)	ERR par mGy (IC 95%)		
				SNC	Leucémie	Lymphome
Ensemble (analyse principale) (1)	*Ensemble*	58 620	4,0	0,012 (-0,013 ; 0,037)	0,047 (-0,065 ; 0,159)	0,008 (-0,057 ; 0,073)
	TPE < 5 y.			0,019*	0,069*	**
	TPE 5-11 y.			-0,005*	-0,012*	**
Enfants sans examen au CHU de La Réunion (2)	*Ensemble*	57 518	4,0	0,012 (-0,013 ; 0,037)	0,048 (-0,068 ; 0,163)	0,008 (-0,056 ; 0,072)
Enfants avec un lieu de résidence connu (3)	*Ensemble*	53 870	5,7	0,018 (-0,017 ; 0,052)	0,047 (-0,065 ; 0,160)	0,017 (-0,060 ; 0,093)
	TPE < 5 y.			0,028*	0,069*	**
	TPE 5-11 y.			-0,005*	-0,012*	**
Enfants nés à partir de 2000 (4)	*Ensemble*	43 349	3,3	0,008 (-0,015 ; 0,031)	0,018 (-0,055 ; 0,091)	-0,001 (-0,069 ; 0,066)
	TPE < 5 y.			0,018*	0,037*	**
	TPE 5-11 y.			-0,004*	-0,011*	**

SNC : système nerveux central; N : nombre d'enfants; TPE : temps depuis le premier examen; IC 95% : intervalle de confiance à 95% estimés par la méthode de Wald. Les ERR sont estimés par modèles de Poisson (estimateur du maximum de vraisemblance) ajustés sur le sexe, la période de naissance (1995–2001, 2002–2010), l'âge atteint (en années), le temps depuis l'entrée dans la cohorte (en années) et la présence de facteurs de prédisposition (oui/non) *estimateur d'effet modifiant du TPE **défaut de convergence du modèle pour les catégories définies de TPE. Période d'exclusion de 2 ans. Source : adapté depuis (Journy et al. 2014b)

(1) nombre de cas de tumeurs du SNC : 22, de leucémie : 17, de lymphome : 19

(2) nombre de cas de tumeurs du SNC : 22, de leucémie : 16, de lymphome : 19

(3) nombre de cas de tumeurs du SNC : 19, de leucémie : 17, de lymphome : 18

(4) nombre de cas de tumeurs du SNC : 16, de leucémie : 14, de lymphome : 10

Une seconde analyse consistait à fournir des estimations de risque après exclusion des enfants pour lesquels aucune donnée sur le lieu de naissance n'était disponible (10,2% des personnes-années) – enfants résidant possiblement hors France métropolitaine et donc non couverts par le RNCE. Les ERR de leucémie étaient similaires à ceux estimés en analyse principale, mais les estimations de risque de tumeur du SNC et de lymphome étaient supérieures à celles obtenues pour l'ensemble des enfants (Tableau 25). La différence de durée de suivi (durée médiane = 6 ans en analyse de sensibilité *vs* 4 ans en analyse principale) pourrait cependant expliquer ces résultats.

Enfin, les enfants nés avant 2000 (36,6% des personnes-années) – pour lesquels l'exhaustivité des données d'exposition, de FP et/ou de diagnostics de cancer pourrait être moindre que pour les patients nés après cette date (voir Chapitre 2.1.2, 2.1.4 et 2.1.6) – ont été exclus. Les ERR estimés, à partir d'une durée médiane de suivi de 3 ans, apparaissaient inférieurs à ceux obtenus pour l'ensemble de la population d'étude (Tableau 25). Ces estimations étaient cependant relativement consistantes avec celles obtenues en analyse principale en fonction du temps depuis le premier examen. Ces résultats suggèrent tout de même la possibilité d'une surestimation de risque dans l'analyse principale, en particulier de leucémie, du fait d'une caractérisation incomplète des expositions dans les premières années de vie et/ou d'une sous-estimation de la prévalence des PF pour les enfants nés avant 2000. Cependant, ces résultats ne sont pas compatibles avec une possible sous-évaluation des cas de cancer avant 2000 pour des enfants ayant la plus longue durée de suivi et l'exposition cumulée la plus importante. L'interprétation des résultats de cette analyse apparaît tout de même limitée dans la mesure où elle porte sur moins des deux tiers des personnes-années – moins du quart des enfants – inclus dans les analyses principales.

En résumé, les résultats présentés en analyse principale n'apparaissent pas biaisés par la possibilité d'une sous-évaluation des cas avant 2000 ou pour les résidents hors zone géographique couverte par le RNCE. Cependant, une surestimation modérée du risque de cancer pourrait être occasionnée par le manque de disponibilité de données d'exposition et d'information clinique dans certains centres au cours des premières années de vie des enfants, en particulier pour ceux nés avant 2000.

DISCUSSION

Au terme d'un suivi médian de 4 ans, aucune augmentation significative du risque de cancer n'est mise en évidence en relation avec l'exposition à la scanographie au sein de la cohorte « Enfant Scanner ». Pour la période d'étude 2000–2011, le suivi apparait cependant très limité – compte tenu des délais de latence potentiels de survenue de cancer (UNSCEAR 2006) – et le nombre de cas observés trop faible pour aboutir à des conclusions sur le risque de cancer radio-induit dans la population d'étude. Pour une exposition majoritairement reçue entre 0 à 10 ans, la puissance statistique estimée pour une telle étude était en effet très limitée (Annexe 1). Les résultats obtenus permettent cependant de fournir des estimations de risque préliminaires et d'étudier l'impact de la présence de FP sur ces estimations ainsi que la possibilité de biais lié à l'indication des examens.

Risque de cancer associé à l'exposition radiologique : résultats principaux

Biais d'indication

Bien que largement supérieure à la prévalence en population générale, la fréquence de FP dans la population d'étude demeurait faible, seulement 3% des enfants inclus étant à risque de tumeur du SNC, de leucémie et/ou de lymphome (Chapitre 5.4.1). Ces pathologies étaient associées à des RR de tumeur du SNC de 63 (IC 95% 25 ; 143), de leucémie de 30 (IC 95% 5 ; 103) et de lymphome de 34 (IC 95% 13 ; 80) (période d'exclusion d'1 an – Tableau 21). Les enfants présentant un FP représentaient alors 32% des cas de cancer diagnostiqués durant la période d'étude. Comparativement aux individus sans aucun FP, les enfants prédisposés au cancer avaient par ailleurs reçu un premier examen par scanographie plus jeunes (FP de leucémie et lymphome) et des doses cumulées au cerveau plus élevées (FP de tumeurs du SNC) (Tableau 20). Ces résultats confirment que la présence de FP pourrait être un facteur confondant dans l'analyse du risque de cancer associé à la scanographie. L'ajustement des ERR associés à l'exposition radiologique sur la présence de FP spécifiques aux sites de cancer étudiés diminuait en effet les estimations de risque. L'ERR par mGy de tumeur du SNC était réduit de 45%, celui de leucémie de 18% et celui de lymphome de 56% (période d'exclusion de 2 ans – Tableau 23).

Modification d'effet par la présence de FP

Les analyses suggèrent aussi la possibilité d'une modification de l'effet de l'exposition radiologique par la présence de FP, avec un ERR (pour tous les sites de cancer) nul, voire négatif, parmi les enfants prédisposés (effet modifiant proche de la significativité – Tableau 24). Compte tenu des très faibles effectifs dans la cohorte (de surcroit, dans les différents sous-groupes), l'interprétation de ces résultats s'avère limitée. Néanmoins, une interprétation possible de ce résultat serait que la survenue de cancer parmi les enfants prédisposés est plus rapide que chez les enfants sans FP (indépendamment de l'exposition à la scanographie), du fait de la présence même du FP. Ainsi, la présence d'un FP limiterait la probabilité de survenue d'un premier cancer radio-induit, durant les premières années de suivi, compte tenu du temps de latence entre l'exposition radiologique et le risque de cancer.

D'après le Chapitre 5.4.3, la mortalité, toutes causes et non cancer, des enfants avec FP était très supérieure à celle des enfants non prédisposés. Une réduction de la probabilité de survie en présence d'un FP du fait la morbidité – y compris non tumorale – associée à ce facteur (voir Chapitre 5.1.2) pourrait aussi expliquer l'absence de risque de cancer radio-induit chez les enfants prédisposés, indépendamment de l'exposition radiologique. Les enfants décédés au cours du suivi (>1 an après le 1er examen) avaient par ailleurs reçu un premier examen plus jeune et des doses au cours de la première année de suivi plus élevées (suivi >1 an pour tous les enfants de la population d'étude) que les enfants non décédés (Tableau 26). Ces deux éléments (mortalité la plus élevée chez les enfants avec FP et exposition la plus importante chez les enfants décédés) pourraient expliquer l'absence de risque, voire un ERR négatif, chez les enfants avec un FP.

Tableau 26 Exposition des enfants de la cohorte à la scanographie durant la première de suivi, selon leur prédisposition au cancer et la survenue d'un décès après 1 an de suivi

	Enfants sans FP		Enfants avec FP	
	Décès (≥ 1 an de suivi)			
	Non (n=65143)	Oui (n=369)	Non (n=1675)	Oui (n=87)
Age moyen au 1er examen (années)	3.4	2.0	2.9	2.4
Doses cumulées durant la première année de suivi				
• Dose moyenne au cerveau (mGy)	21.5	22.6	15.7	18.1
• Dose moyenne à la moelle osseuse (mGy)	8.2	9.3	7.8	10.4

FP : facteur de prédisposition de tumeur du SNC, de leucémie ou de lymphome

Causalité inverse

En l'absence d'information sur l'indication des examens reçus par les enfants de la cohorte, des périodes d'exclusion, d'une durée croissante, ont été appliquées aux estimations de risque de cancer afin d'étudier la possibilité de causalité inverse. Compte tenu de la durée de suivi de la population d'étude, la période d'exclusion maximale était de 4 ans[60]. Par ailleurs, pour les tumeurs du SNC, le délai entre l'observation de premiers symptômes tumoraux (pouvant potentiellement être investigués par scanographie) et la confirmation histologique du cancer était recueilli. A partir de cette information, l'ERR associé à la scanographie a été estimé, d'une part, jusqu'à la date de diagnostic (critère de jugement principal) et, d'autre part, jusqu'à la date de report de premiers symptômes tumoraux (critère de jugement secondaire) – excluant la possibilité d'examens réalisés pour le diagnostic de cancer.

Tumeurs du SNC

D'après des résultats fournis par le RNCE, le délai médian au diagnostic d'une tumeur du SNC était de 5 semaines, parmi 2 483 patients diagnostiqués en France au cours de la période 2000–2008 (données non publiées[61]). Cependant, cette valeur excédait 1 an pour 6,0%, 2 ans pour 2,4% et 4 ans pour 0,3% des patients. Bien que le nombre de cas soit faible, le délai au diagnostic apparaissait plus long dans la cohorte qu'en population générale – 11,5% des enfants ayant été diagnostiqués 4 ans ou plus après la survenue de premiers symptômes (voir Chapitre 5.5.1 et Tableau 22). L'exclusion de la cohorte des enfants ayant eu un premier examen par scanographie dans l'année précédant le diagnostic (voir Chapitre 2.1.2) pourrait expliquer l'importance du délai au diagnostic dans la population d'étude par rapport à l'ensemble des cas enregistrés en France.

[60] L'interprétation des résultats fournis pour une période d'exclusion de 4 ans est cependant extrêmement limitée dans la mesure où ces analyses portent sur un nombre de cas très faible : 13 tumeurs du SNC, 7 leucémies et 12 lymphomes (Tableau 17).

[61] Au total, 3 258 tumeurs du SNC ont été diagnostiquées en France au cours de la période 2000-2008. Le délai au diagnostic était connu uniquement pour 2 483 cas – soit 76,2% de l'ensemble des diagnostics de tumeur du SNC. Source : Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant, 2014 (données non publiées).

Ces données suggèrent que certains actes de scanographie enregistrés au cours de la période d'étude ont pu être réalisés pour l'investigation de premiers signes ou symptômes d'une tumeur du SNC diagnostiquée plusieurs mois ou années après l'examen radiologique. Dans l'analyse du risque associé à la scanographie, l'extension de la période d'exclusion diminuait en effet l'ERR estimé, jusqu'à un excès de risque nul avec 3 ou 4 ans d'exclusion (Tableau 23). Dans d'autres études, en particulier la *LSS*, un délai de latence de plusieurs années (≥5 ans) a été estimé entre l'exposition radiologique et le risque de tumeur cérébrale radio-induite (UNSCEAR 2006; Pettorini et al. 2008). D'après ces résultats, le suivi actuel de la cohorte serait donc largement insuffisant pour étudier cette localisation tumorale – ce qui cohérent avec l'ERR estimé avec une période d'exclusion ≥3 ans.

Les résultats obtenus en excluant l'exposition radiologique après la survenue de premiers symptômes de cancer (analyse sur critère secondaire) montraient aussi une diminution de l'ERR par rapport à l'analyse du critère de jugement principal (voir Chapitre 5.5.1). Bien que le suivi de la cohorte soit trop court pour conclure, l'ensemble de ces résultats suggèrent que l'estimation du risque de tumeur du SNC associé à l'exposition radiologique pourrait être surestimée dans les premières années de suivi du fait d'examens réalisés pour une suspicion de cancer ou son diagnostic.

Le délai au diagnostic apparaissait par ailleurs le plus important parmi les enfants avec un FP (délai médian = 31,5 *vs* 5,0 semaines parmi les enfants sans FP – Tableau 22). Ces résultats pourraient suggérer un report plus précoce des premiers signes d'apparition de tumeurs parmi les enfants prédisposés au cancer du fait d'une meilleure surveillance médicale. Une surveillance par scanographie, accrue parmi les enfants avec un FP, pourrait alors occasionner un biais par causalité inverse augmenté parmi ces enfants. Dans la population d'étude, l'hypothèse d'un biais par causalité inverse augmenté parmi les enfants avec FP est néanmoins tout à fait incertaine.

Une diminution de l'ERR avec l'extension de la période d'exclusion était aussi observée parmi les enfants sans FP, de même qu'un coefficient de risque pour le critère de jugement secondaire inférieur à celui de l'analyse principale. L'ensemble de ces résultats reposait néanmoins sur un nombre de cas très limité : 20 et 7 cas respectivement parmi des enfants sans et avec FP.

Tumeurs hématopoïétiques

L'information sur le délai au diagnostic de leucémie et de lymphome, dans la cohorte ainsi qu'en population générale, était manquante dans la majorité des cas. Une analyse de risque prenant en compte la date de survenue de premiers symptômes de cancer n'étaient donc pas réalisable. Cependant, d'après les éléments fournis par le RNCE, la confirmation histologique de ces tumeurs survenait généralement dans un délai de quelques semaines après le début de la prise en charge. Au contraire des résultats obtenus pour les tumeurs du SNC, les ERR de leucémie et de lymphome augmentaient avec l'extension de la période d'exclusion (Tableau 23). Bien que les estimations de risque ne soient pas interprétables avec 4 ans d'exclusion[60], ces analyses suggèrent, par comparaison aux résultats obtenus pour les tumeurs du SNC, que les ERR estimés pour les tumeurs hématopoïétiques n'étaient pas biaisés par causalité inverse[62]. Un excès de risque dans les premières années de suivi est par ailleurs cohérent avec un délai de latence minimal court (<5 ans) entre l'exposition radiologique et le risque de leucémie (UNSCEAR 2006).

Coefficients de risque estimés dans la cohorte par rapport à la littérature

Les ERR par mGy de leucémie et de tumeurs cérébrales estimés pour l'ensemble de la cohorte (critère de jugement principal, estimation non ajustée sur la présence de FP) apparaissent tout à fait compatibles avec les estimations publiées à partir des premières études sur le risque de cancer associé à la scanographie (Pearce et al. 2012b; Mathews et al. 2013) (Tableau 27)[63]. Dans la cohorte, le coefficient de risque de leucémie est légèrement supérieur à ceux issus des autres études – conduites pour des individus plus âgés au premier examen – ce qui est cohérent avec une forte dépendance du risque avec l'âge à l'exposition (Figure 5).

[62] Rappelons que la scanographie n'est pas utilisée pour le diagnostic de leucémie.

[63] Dans les études britannique et australienne, les FP au cancer ne sont pas pris en compte.

D'après les résultats issus de la *LSS*, les durées de suivi variables dans les différentes études sur la scanographie ne seraient pas de nature à produire des différences notables d'excès de risque. Dans la population japonaise, l'ERR par mGy de leucémie était en effet équivalent à 5 et 10 ans après exposition (Figure 5) et celui de tumeur du SNC apparaissait indépendant du temps depuis l'exposition (Preston et al. 2007).

Tableau 27 Excès de risque relatif (ERR) par mGy estimés parmi l'ensemble des enfants de la cohorte et issus des premières études sur l'exposition à la scanographie

Etude/référence	AGE1	TPE	PE	K	ERR par mGy (IC 95%)	
Tumeur du système nerveux central						
Pearce et coll, 2012	0–<22	7	5	135	0,023	(0,010–0,049)
Mathews et coll, 2013	0–<20	9,5	1	162♪	0,029	(0,023–0,037)
		9,5	5	nc	0,021	(0,014–0,029)
Cohorte "Enfant Scanner" (2000–2011)	0–<10	4,4				
• Non ajusté sur la présence de FP			1	27	0,028	(###–0,119)
			2	22	0,022	(###–0,106)
• Ajusté sur la présence de FP			2	22	0,012	(###–0,072)
• A la date de premiers symptômes			1	21	0,007	(###–0,060)
Leucémie + myélodysplasie						
Pearce et coll, 2012	0–<22	10	2	74	0,036	(0,005–0,120)
Mathews et coll, 2013	0–<20	9,5	2	246♪	0,039	(0,014–0,070)
Cohorte "Enfant Scanner" (2000–2011)	0–<10	4,4				
• Non ajusté sur la présence de FP			2	19	0,057	(###–0,924)
• Ajusté sur la présence de FP			2	19	0,047	(###–0,689)

AGE1 : âge à la première exposition (en années) TPE : Temps moyen depuis la 1ère exposition (en années) PE : Période d'exclusion (en années) K : nombre de cas ERR : excès de risque relatif par unité de dose cumulée à la moelle osseuse (leucémies + myélodysplasies) ou au cerveau (tumeurs du système nerveux central) FP : facteurs de prédisposition au cancer IC 95% : intervalle de confiance à 95% estimés à partir du test de rapport de vraisemblance (ces IC diffèrent de ceux estimés par la méthode de Wald - tableau 22) nc : non connu ♪parmi les individus exposés ###borne inférieure non estimable par la méthode du rapport de vraisemblance

Dans la *LSS*, la prévalence de FP devrait être proche des taux observés en population générale, et donc bien inférieure à celle observée dans l'ensemble de la cohorte (Tableau 19). Les résultats issus de la *LSS* sont donc comparés aux coefficients de risque estimés dans la cohorte parmi les enfants sans FP (Tableau 28). L'ERR par mGy de tumeur du SNC apparait alors bien supérieur dans la population exposée à la scanographie que parmi les individus de la *LSS*, y compris lorsque l'on considère uniquement l'exposition avant la date de premiers symptômes tumoraux (estimation basée sur 15 cas).

Parmi les enfants de la cohorte sans FP, les estimations de risque de tumeurs hématopoïétiques apparaissent peu réalistes (Tableau 28). Dans ce sous-groupe, le nombre de cas était très faible : 12 cas de leucémie et 12 cas de lymphome. Les estimations étaient aussi sensibles à la catégorisation de dose retenue pour l'ensemble des tumeurs hématopoïétiques, et peu robustes dans le cas de l'analyse du risque de lymphome (voir Annexe 12). Néanmoins, les ERR par mGy estimés parmi l'ensemble des enfants de la cohorte, ajustés sur la présence de FP, apparaissent proches des estimations issues de la *LSS* (parmi les individus exposés avant l'âge de 10 ans et suivis pendant 20 ans – Tableau 28)[64].

Tableau 28 Excès de risque relatif (ERR) par mGy estimés parmi les enfants de la cohorte sans facteur de prédisposition et à partir de la *Life Span Study*

Etude/référence	AGE1	TPE	PE	K	ERR par mGy (IC 95%)	
Tumeur du système nerveux central						
LSS suivi d'incidence 1950–1965[δ]	0–<20	16	5*		0,006	(###–0,061)
Cohorte "Enfant Scanner" (2000–2011) : enfants sans prédisposition au cancer	0–<10	4,4				
• A la date de diagnostic			2	15	0,028	(###–0,161)
• A la date de premiers symptômes			1	15	0,022	(###–0,140)
Leucémie + myélodysplasie						
LSS suivi de mortalité1950–1960[ʃ]	0–<20	10	5*		0,041	(0,014–0,187)
	0–<10	10	5*		0,055	(0,015–0,367)
Cohorte "Enfant Scanner" (2000–2011) : enfants sans prédisposition au cancer	0–<10	4,4	2	12	0,256	(###–8,749)
Lymphome (Hodgkinien et non Hodgkinien)						
LSS suivi d'incidence 1950–1965[o]	0–<20	16	5*		0,001	(###–0,009)
Cohorte "Enfant Scanner" (2000–2011) : enfants sans prédisposition au cancer	0–<10	4,4	2	12	0,026	(-0,040–1,182)

AGE1 : âge à la première exposition (en années) TPE : Temps moyen depuis la 1ère exposition (en années) PE : Période d'exclusion (en années) K : nombre de cas

LSS : *Life Span Study* ERR : excès de risque relatif par unité de dose cumulée à la moelle osseuse (leucémies + myélodysplasies) ou au cerveau (tumeurs du système nerveux central) FP : facteurs de prédisposition au cancer IC 95% : intervalle de confiance à 95% estimés à partir du test de rapport de vraisemblance (ces IC diffèrent de ceux estimés par la méthode de Wald - tableau 22)

*le suivi de la cohorte débutait 5 ans après l'exposition [§]modèle linéaire d'après Preston et coll, 2007 ; estimation à partir des données de mortalité 1950–2003 http://www.rerf.jp/library/dl_e/lsscvd10.html, accès le 4 juillet 2012 [ʃ]exclus myelodysplasies ; modèle linéaire d'après UNSCEAR 2006 ; estimation à partir des données d'incidence 1950–1998 http://www.rerf.jp/library/dl_e/lssinc07.html, accès le 4 juillet 2012 [δ]modèle linéaire d'après Hsu et coll, 2014 ; estimation à partir des données d'incidence 1950–2001 http://www.rerf.jp/library/dl_e/lsshempy.html, accès le 28 juillet 2014 ###borne inférieure non estimable par la méthode du rapport de vraisemblance

NB : le nombre de cas de tumeurs cérébrales et de lymphomes parmi les individus de la *LSS* exposés avant 10 ans sont trop faibles pour fournir une estimation de risque raisonnable pour cette classe d'âge

[64] Durant les 15 premières années de suivi, seuls 12 cas de lymphome (Hodgkinien et non Hodgkinien) avaient cependant été enregistrés dans la *LSS* parmi les individus exposés avant 20 ans.

Pour tous les sites de cancer, l'effet modifiant de l'âge atteint, de l'âge à l'exposition et du temps depuis l'exposition (Tableau 24) apparaît aussi difficilement interprétable du fait de la durée actuelle de suivi de la cohorte. Néanmoins, l'augmentation (non significative) de risque estimé dans la cohorte parmi les garçons (Tableau 24) apparait cohérente avec les résultats issus de la *LSS*. En effet, dans la cohorte japonaise, seule une augmentation significative du risque de lymphome non-Hodgkinien chez les hommes avait été observée[65], avec un ERR par mGy >0,02 pour un âge atteint inférieur à 25 ans (Hsu et al. 2013).

En résumé, les estimations préliminaires de risque dans la cohorte apparaissent supérieures à celles issues de la *LSS* pour les tumeurs du SNC. Notons que les méthodes de diagnostic et de classification de ces tumeurs, en particulier bénignes, ont évolué au cours des 60 dernières années. Par ailleurs, dans la *LSS*, 94% des cas de tumeurs du SNC avaient été diagnostiquées chez des individus âgés de 40 ans ou plus, et aucun diagnostic n'avait été enregistré avant l'âge de 15 ans[66]. L'étiologie des cas pédiatriques observés dans la cohorte pourrait donc ne pas être comparable à celle des cas survenus dans la population japonaise ; la répartition des cas selon l'histologie différait d'ailleurs dans les deux populations (Preston et al. 2002b). Pour les tumeurs hématopoïétiques, les résultats présentés dans ce chapitre sont difficilement comparables à ceux obtenus pour la population japonaise, notamment en raison de faibles effectifs dans la cohorte.

Spécificités de la population d'étude

Représentativité par rapport à l'ensemble des enfants exposés à la scanographie en France

Les enfants inclus dans la cohorte avaient reçu des examens dans 21 CHU répartis sur l'ensemble du territoire, parmi les importants en termes de volume d'activité en radiologie pédiatrique. Ces centres contribuaient alors pour une part relativement importante de l'activité de scanographie pédiatrique en France (Chapitre 3.3.2).

[65] Le nombre de cas de lymphome Hodgkinien était très faible : 35 cas (*vs* 402 cas de lymphome non Hodgkinien)

[66] Données mises à disposition par la *RERF* (Hiroshima, Japon) [http://www.rerf.jp/library/dl_e/index.html, accès le 4 juillet 2012]

Néanmoins, la prévalence de FP dans la population d'étude pourrait être supérieure à celle parmi l'ensemble des enfants exposés à la scanographie. En effet, certains CHU participant à l'étude étaient des centres de référence pour la prise en charge de pathologies considérées ici comme des FP au cancer. En particulier, le CHU de Necker (APHP) – centre d'inclusion de 17% des enfants de la cohorte (Tableau 5) – était un centre de référence pour des maladies rares telles que des déficits immunitaires héréditaires, des phacomatoses (sclérose tubéreuse de Bourneville), des maladies génétiques à expression cutanée (dont Xeroderma pigmentosum)[67] et des anomalies du développement et des syndromes malformatifs congénitaux. Les CHU de Robert Debré (APHP), de Bordeaux, Lille, Marseille, Montpellier et Lyon (Hôpital Mère-Enfant) étaient aussi des centres de références pour la prise en charge d'anomalies du développement et de syndromes malformatifs.

Les analyses présentées dans ce chapitre ont par ailleurs été restreintes à la population d'enfants pour lesquels le statut vital a pu être obtenu (Figure 9) – soit 64% des enfants inclus dans la cohorte ayant au moins 1 an de recul à la date de point. Le suivi de mortalité dans la cohorte était en effet limité par l'impossibilité d'identifier de certains individus dans le RNIPP. L'obtention de données nominatives précises nécessaires à l'interrogation de ce registre était alors liée à la prise en charge des enfants. Ces données, en particulier le lieu de naissance, étaient en effet les mieux renseignées pour les enfants ayant été hospitalisés (données PMSI disponibles pour 78% des 67 274 enfants identifiés au RNIPP *vs* 60% des 37 419 enfants inclus et suivis >1 an non identifiés au registre).

Dans ce contexte, il apparaissait donc peu pertinent, lors d'analyses sur données groupées, d'appliquer à la population non identifiée dans le RNIPP les taux de mortalité du reste de la cohorte. De même, les taux de référence en population générale ne pouvaient pas être pris en compte, sans élément clinique permettant de connaître l'état de santé d'une population majoritairement hospitalière (60% des enfants sans statut vital avaient tout de même été hospitalisés au moins une fois au cours de la période d'étude).

[67] Le CHU de Bordeaux est aussi un centre de référence de maladies génétiques dermatologiques

Comparabilité à la population générale

Les enfants exposés à la scanographie présentent une morbidité et une mortalité spécifiques par rapport à la population générale. En effet, la mortalité toutes causes, par cancer et non cancer (Chapitre 5.3.3), l'incidence de cancer (Chapitre 5.3.4) et la prévalence de FP (Chapitre 5.4.1) observées dans la population d'étude étaient bien supérieures à celles rapportées en population générale. Parmi les enfants sans FP au cancer, bien que la mortalité par cancer et l'incidence de cancer ne différaient pas de celles de la population générale, le taux de mortalité non cancer était aussi largement supérieur à celui de la population générale[68]. D'après ces résultats, l'analyse du risque de cancer associé à l'exposition radiologique apparaissait donc plus pertinente en référence interne, plutôt qu'en comparaison à la population générale essentiellement non exposée à la scanographie.

Qualité et exhaustivité des données

Exposition radiologique

Les doses aux organes cumulées reçues par les enfants au cours d'un ou plusieurs examens ont été évaluées à partir des protocoles radiologiques utilisés dans les services hospitaliers lors de la réalisation de chaque examen. Cette approche permet de tenir compte, dans l'analyse de risque, de la variabilité des pratiques d'optimisation des protocoles dans les différents services au cours de la période d'étude ainsi que de la variabilité d'exposition en fonction des différents modèles de scanner utilisés dans les services (voir Chapitre 3).

Une évaluation dosimétrique a été réalisée pour 941 protocoles, à l'aide du logiciel NCICT dédié à la scanographie et adapté à la pédiatrie. Le protocole spécifique utilisé pour la réalisation de l'examen était néanmoins manquant pour 17% des actes. Les valeurs de dose attribuées à ces examens, à partir des protocoles utilisés dans les autres services, négligent la variabilité des pratiques entre les différents hôpitaux mais correspondent tout de même à des pratiques radiologiques courantes.

[68] Parmi les enfants sans FP, on estime un *SMR* de décès non cancer de 11,0 (IC 95% 9,9 ; 12,2), un *SMR* de décès par cancer de 1,3 (IC 95% 0,7 ; 2,4) et *SIR* tous cancers de 1,0 (IC 95% 0,8 ; 1,2).

Une limite importante de l'évaluation dosimétrique est, cependant, de ne pas tenir compte de la variabilité individuelle de dose (entre des examens réalisés avec un même protocole) liée à la modification ponctuelle des paramètres d'acquisition d'images par l'opérateur et aux différences de corpulence des enfants (voir Chapitre 3.2.3). L'absence d'évaluation dosimétrique pour l'exploration des membres occasionne par ailleurs une sous-estimation des doses à la moelle osseuse. Néanmoins, ces doses seraient relativement faibles comparativement à d'autres examens – en particulier des examens de la tête – et ces examens étaient peu fréquents.

L'exhaustivité des données d'expositions est aussi limitée par le manque d'information sur les actes réalisés dans certains services pour les années les plus anciennes (non conservation des données *RIS*), en particulier avant 2000 (Figure 7). Les analyses de sensibilité suggèrent d'ailleurs la possibilité d'une légère surestimation de risque parmi les enfants nés entre 1995 et 2000 (Tableau 25). La qualité des données sur le nombre d'acquisitions réalisées, pour une région anatomique donnée, lors d'un examen était aussi limitée dans certains centres.

Aucune information n'était non plus disponible sur l'exposition des enfants à la scanographie dans des centres de radiologie ne participant pas à l'étude ainsi que sur leur exposition à d'autres procédures d'imagerie médicale, en particulier de radiologie conventionnelle. Néanmoins, d'après des données de l'Assurance Maladie (issues de l'EGB), la scanographie représenterait 83% de la dose efficace totale annuelle (tous types d'actes radiologiques) reçue par des enfants exposés à cette procédure (IRSN 2013).

Identification des cas de cancer

L'étude présente l'avantage d'un suivi passif d'incidence de cancer, réalisé principalement à partir du RNCE, excluant la possibilité de perdus de vue. L'exhaustivité du registre pour les individus résidant en France métropolitaine est élevée – au moins supérieure à 97% des cas de lymphome et 99% de cas de leucémie (Lacour et al. 2010)[69]. Les diagnostics de cancer solide sont, cependant, enregistrés de manière systématique uniquement depuis 2000. Il est donc possible que des cas prévalents à l'inclusion dans l'étude n'aient pas été identifiés.

[69] Données non publiées pour les tumeurs solides

De même, certains diagnostics (tous cancers) survenus durant la période de suivi pourraient ne pas avoir été enregistrés pour des enfants résidant/émigrant hors France métropolitaine. Cependant, les analyses de sensibilité montrent que les estimations de risque ne sont pas impactées par ces biais potentiels.

Identification des FP

Les FP au cancer ont été identifiés à partir de diagnostics d'hospitalisation, considérant qu'ils occasionnent généralement une prise en charge hospitalière du fait de la morbidité associée. La sensibilité des données du PMSI pour identifier des FP avait alors été estimée à 0,91 (IC 95% 0,84 ; 0,98) (Bernier et al. 2012a). Les FP étaient cependant méconnus pour des enfants non diagnostiqués au cours de la période d'étude ou n'ayant pas été hospitalisés dans un des CHU participant à l'étude au cours de la période de disponibilité des données du PMSI (22% des enfants). Parmi les enfants affectés par un FP non diagnostiqué (et non symptomatique), on peut néanmoins supposer que l'exposition à la scanographie n'était pas liée au FP mais justifiée par des indications similaires à celle des enfants sans FP. Le sous-diagnostic des FP ne serait donc pas susceptible d'impacter notablement les estimations du risque associé à l'exposition radiologique. Les analyses de risque suggèrent néanmoins la possibilité d'une sous-estimation de la prévalence des PF pour les enfants nés avant 2000 (Tableau 25). L'impact potentiel des FP sur les estimations de risque pourrait donc être aussi sous-estimé en raison de la mise en place tardive (entre 2000 et 2004) du PMSI dans certains CHU. L'information sur les FP demeurait aussi manquante pour les enfants hospitalisés uniquement dans un/des services non participant à l'étude.

Apports et limites de l'étude

Cette étude fournit des estimations préliminaires du risque de cancer associé à des examens par scanographie reçus pendant l'enfance en France, à partir d'un suivi médian de 4 ans. Ces premières estimations apparaissent tout à fait cohérentes avec celles issues des précédentes études réalisées sur ce sujet, bénéficiant d'un suivi plus long (≤10 ans en moyenne) (Pearce et al. 2012b; Mathews et al. 2013).

La limite majeure de l'étude présentée ici était une durée de suivi trop courte compte tenu des délais de latence entre l'exposition radiologique et le risque de cancer, en particulier pour les tumeurs solides, et un nombre de cas trop faible pour apporter une puissance statistique adéquate. Les analyses étaient par ailleurs restreintes aux enfants pour lesquels le statut vital avait pu être obtenu et ne prenaient pas en compte le niveau socio-économique des enfants.

Ce dernier point pourrait en effet constituer un facteur de confusion dans les estimations de risque lié à la scanographie, le nombre et le type d'actes étant potentiellement associés au niveau socio-économique (Pearce et al. 2012c). Dans certaines études, des différences d'incidence de cancers pédiatriques, en particulier de leucémies, en fonction du niveau de défaveur sociale de la zone de résidence ont aussi été rapportées (Kroll et al. 2011; Pan et al. 2010). Cet indicateur de défaveur sociale peut être considéré comme un *proxy* du niveau socio-économique individuel et/ou refléter des facteurs environnementaux, sociaux et le niveau d'accès aux soins dans la zone géographique. Une analyse du risque de cancer prenant en compte cet indicateur pourra, à l'avenir, être réalisée au sein de la cohorte « Enfant Scanner », à partir d'information sur la commune de résidence (taux de complétion actuel : 92%) et des statistiques socio-économiques publiées par l'INSEE.

Un atout de la cohorte française est de bénéficier d'une évaluation dosimétrique des pratiques courantes des services de radiologie participant à l'étude au cours de la période de suivi (voir Chapitre 3). Compte tenu de la variabilité d'exposition dans les services au cours du temps, cet aspect apparaissait important à prendre en compte pour l'estimation de risque associé à l'exposition radiologique.

Par ailleurs, des données sur la date de premiers symptômes de cancer (tumeur du SNC) offrait la possibilité d'analyses prenant en compte uniquement des examens réalisés pour d'autres motifs qu'un diagnostic tumoral ou l'investigation de premiers symptômes. Si la date de confirmation histologique reste le critère de jugement cliniquement pertinent, l'information sur la date de premiers symptômes tumoraux permet, en l'absence de d'information sur l'indication des examens, de contribuer à la définition de périodes d'exclusion pertinentes. Dans la cohorte, plus de 2 ans d'exclusion apparaissaient nécessaires pour l'analyse du risque radio-induit de tumeur du SNC.

Les informations cliniques recueillies permettaient aussi d'identifier les enfants présentant des pathologies les prédisposant au cancer, et d'étudier l'impact potentiel de ces FP sur les estimations du risque associé à la scanographie. Dans les premières années de suivi de la cohorte, les analyses montraient les éléments suivants :

- La présence de FP serait un facteur de confusion occasionnant, en l'absence d'ajustement, une surestimation du risque associé à la scanographie parmi l'ensemble des patients exposés. Dans la cohorte, 3% des enfants présentaient un FP mais plus de 30% des cas incidents avaient été diagnostiqués chez des enfants prédisposés. Ces pathologies étaient associées à des RR de cancer de l'ordre de 30 à 60, et une exposition à la scanographie spécifique, par rapport aux patients sans FP, en termes d'âge à l'examen, de fréquence d'exposition et de types d'examen ;
- La présence de FP pourrait occasionner une modification de l'effet de l'exposition à la scanographie sur le risque de cancer, avec un risque radio-induit moindre parmi les enfants prédisposés au cancer. L'absence de risque radio-induit observée, dans les premières années de suivi, parmi les enfants présentant un FP pourrait être expliquée par un risque de cancer « spontané » élevé (en l'absence d'exposition radiologique) ainsi qu'une mortalité importante du fait de la présence d'un FP – réduisant ainsi la probabilité d'observer un cas de cancer radio-induit dans les premières années après exposition.

L'analyse de l'impact des FP sur l'estimation du risque de cancer associé à la scanographie présente un intérêt important pour l'interprétation de résultats issus d'études ne bénéficiant d'aucune information sur l'indication des examens ainsi que sur les antécédents médicaux des patients. En effet, la principale critique vis-à-vis de telles études est la possibilité d'une surestimation de l'excès de risque associé à l'exposition radiologique du fait de l'absence d'information clinique (voir Chapitres 1.2.6 et 5.1.1). Les résultats présentés ici permettent de caractériser l'impact potentiel des FP sur l'estimation du risque de cancer associé à la scanographie.

Ces résultats devront néanmoins être confirmés lors de l'extension du suivi de la cohorte ainsi que dans d'autres populations d'étude. En effet, dans des populations plus âgées (âge à l'inclusion plus élevé et/ou suivi prolongé), la proportion de patients présentant un FP pourrait diminuer du fait d'une survie relative aux FP réduite par rapport à l'ensemble des individus exposés. Une augmentation avec l'âge de la fréquence de traumatismes et de la morbidité (toutes causes) pourrait aussi occasionner un recours à la scanographie plus fréquent chez des individus sans FP. La prévalence de FP varie également en fonction de la contribution, dans les études, de centres de référence pour la prise en charge d'enfants affectés par des maladies génétiques rares, par le VIH ou bénéficiant d'une greffe d'organe. Par ailleurs, l'extension du suivi de la population d'étude pourrait être associée à une diminution de la proportion de cas attribuable au FP (augmentation de l'excès de risque associé à la scanographie – au-delà des délais de latence) ainsi que du risque de décès non cancer associé à ce facteur (survie des enfants avec les pathologies les moins sévères). Dans d'autres études, le biais d'indication associé à la présence de FP pourrait donc être moindre que pour les analyses présentées dans ce chapitre, et l'excès de risque associé à la scanographie pourrait augmenter parmi les enfants présentant un FP au cancer.

DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Cette thèse s'est intéressée à la caractérisation du risque de cancer associé à des examens diagnostiques par scanographie réalisés en pédiatrie. Elle a été réalisée à partir des données de la cohorte « Enfant Scanner » mise en place par l'IRSN pour le suivi de près de 110 000 enfants exposés avant l'âge de 10 ans dans 21 CHU en France. Les apports principaux de ce travail et les perspectives d'étude sont décrits ci-dessous.

Apports principaux

Caractérisation des expositions associées à la scanographie en pédiatrie

Un manque d'information sur les doses délivrées aux enfants lors d'examens par scanographie était observé dans la littérature. Une évaluation dosimétrique des protocoles d'exploration diagnostique utilisés dans 20 CHU a donc été réalisée (Chapitre 3). Celle-ci a permis de décrire les niveaux d'exposition associés à des pratiques courantes en pédiatrie en France, ainsi que la variabilité de ces expositions dans les services au cours de la période d'étude. Les résultats suggéraient alors une marge d'optimisation des protocoles radiologiques utilisés, en particulier pour des explorations de la tête. Pour ces examens, les plus fréquemment réalisés en pédiatrie, l'introduction, dans certains services, de scanners plus performants apparaissait en effet associée à une augmentation des doses – au-delà des NRD dans 40% des cas. Ces résultats doivent néanmoins être interprétés au regard des pratiques actuelles des radiologues et des doses individuelles reçues par les patients, mais pourraient constituer une base de données utile pour la consolidation des recommandations d'optimisation des procédures en scanographie pédiatrique.

L'étude a aussi permis de caractériser les expositions cumulées, entre 0 et 12 ans, des enfants inclus dans la cohorte (Chapitre 5). En termes de santé publique et pour la recherche en épidémiologie, ces résultats sont pertinents pour la caractérisation des risques radio-induits potentiels. L'étude « Enfant Scanner » a d'ailleurs été une des premières sources d'information sur ces expositions en France (Bernier et al. 2012b).

Prédiction du risque de cancer potentiellement induit par des actes de scanographie réalisés en pédiatrie

A partir des estimations dosimétriques décrites ci-dessus, une synthèse quantitative des connaissances actuelles sur les risques radio-induits – à partir de différentes sources d'exposition aux RI – a permis de fournir une évaluation du risque de cancer potentiellement associé à des examens par scanographie, réalisés en France, pour des patients âgés de moins de 10 ans (Chapitre 4). Les données épidémiologiques actuellement disponibles sur des expositions à la scanographie (Pearce et al. 2012b; Mathews et al. 2013; Huang et al. 2014) ne permettaient pas de fournir une caractérisation complète des risques associés, en particulier de tumeurs solides. Ces études étaient notamment limitées par des durées de suivi inférieures à 10 ans en moyenne. Dans l'attente de résultats complémentaires sur l'effet de ces expositions, l'intérêt d'une démarche d'EQRS était de fournir, rapidement, des résultats permettant d'orienter la décision de recours à la scanographie compte tenu des bénéfices attendus. Les résultats présentés mettaient aussi en évidence la nécessité d'optimisation des procédures radiologiques en fonction de l'âge du patient. Les examens de la région cervicale, en particulier, devraient faire l'objet d'une attention particulière compte tenu des doses, non négligeables, délivrées à la thyroïde et de la sensibilité de cet organe aux radiations chez les enfants.

Compte tenu de la démarche méthodologique et des nombreuses hypothèses sous-jacentes, les prédictions de risque réalisées dans le cadre de cette étude étaient néanmoins associées à un niveau d'incertitudes important. La quantification de ces incertitudes illustrait la nécessité de disposer de données épidémiologiques complémentaires sur des expositions à la scanographie.

Etude épidémiologique sur le risque de cancer associé à des examens par scanographie pendant l'enfance

Le travail de thèse a permis de finaliser la mise en place de la cohorte « Enfant Scanner » et de constituer une base de données correspondant au suivi de la population sur la période 2000–2011 (Chapitre 2). Les analyses du risque de cancer sont des estimations très préliminaires obtenues à partir d'un suivi médian de 4 ans de 67 000 enfants pour lesquels le statut vital avait pu être obtenu à la fin de l'année 2011 (Chapitre 5).

A cette date, la durée de suivi apparaissait très courte, compte tenu des délais de latence entre l'exposition et le risque potentiel de cancer, et le nombre de cas observés trop faible pour apporter une puissance statistique adéquate. Aucune augmentation significative du risque de tumeurs du SNC, de leucémie et de lymphome n'était alors observée en relation avec l'exposition radiologique. Les coefficients de risque estimés étaient cependant très proches de ceux issus des précédentes études réalisées sur ce sujet, bénéficiant d'un suivi de 10 ans en moyenne et d'une puissance statistique suffisante pour montrer des excès de risque significatifs (Pearce et al. 2012b; Mathews et al. 2013). Les excès de risque estimés dans la cohorte apparaissaient néanmoins supérieures (pour les tumeurs du SNC) ou difficilement comparables (pour les leucémies) aux résultats de la *LSS*, utilisés pour les prédictions de risque présentées dans le Chapitre 4.

L'apport des travaux présentés ici était essentiellement méthodologique. Tout d'abord, contrairement aux précédentes études, la cohorte bénéficiait d'une évaluation dosimétrique des protocoles d'exploration diagnostique utilisés dans les services de radiologie à la date de réalisation des examens. Par ailleurs, l'étude disposait d'informations cliniques dont l'absence limitait l'interprétation des résultats antérieurs. La possibilité de causalité inverse était étudiée à partir de données sur la date de report de premiers de symptômes de tumeurs du SNC. L'étude suggérait une surestimation de l'excès de risque associé à la scanographie, au moins dans les 2 premières années de suivi, du fait d'examens réalisés dans le cadre du diagnostic de cancer.

L'information recueillie sur des diagnostics de syndromes génétiques (tels qu'une trisomie 21, une neurofibromatose, une anémie de Fanconi ou encore une ataxie télangiectasie) ou d'immunodéficiences (héréditaires ou acquises) permettait aussi d'investiguer l'impact potentiel de ces FP sur l'estimation du risque de cancer associé à l'exposition radiologique. Les analyses suggéraient l'existence d'un biais de confusion associé à la présence de ces pathologies. Dans les premières années de suivi, on montrait également une absence d'augmentation de risque liée à l'exposition radiologique parmi les enfants prédisposés au cancer. Si ces résultats persistaient lors de l'extension du suivi ainsi que dans d'autres études, l'estimation d'un excès de risque « moyen » pour l'ensemble de la population exposée à la scanographie (ERR ajusté sur la présence de FP) apparaitrait non pertinente en termes de radioprotection.

Cet estimateur serait en effet une sous-estimation de l'effet de l'exposition aux rayons-X pour la population la plus à risque de cancer radio-induit : les enfants sans FP – représentant par ailleurs la majorité de la population exposée (97% des enfants de la cohorte).

L'interprétation de ces résultats reste limitée compte tenu de la durée de suivi et du nombre de cas observés, à ce jour, dans la cohorte. Ils devront être confirmés afin de déterminer une méthode d'estimation (ajustement sur la présence de FP, exclusion des enfants avec FP) pertinente. Des analyses ultérieures devraient aussi préciser le biais associé à des estimations ne prenant pas en compte la possibilité de FP, lorsqu'aucune information clinique n'est disponible, comme c'est le cas pour une majorité des individus exposés faisant actuellement l'objet d'un suivi épidémiologique.

Perspectives d'étude

Résultats attendus ou envisageables à 5 ans au sein de la cohorte « Enfant Scanner »

Le suivi d'incidence de cancers pendant l'enfance et l'adolescence sera poursuivi pour l'ensemble des 110 000 enfants inclus dans la cohorte à partir du RNCE qui est étendu, depuis 2011, aux individus âgés de 0 à 18 ans résidant en France métropolitaine et dans les départements d'outre-mer. Fin 2016, un suivi moyen de 10 ans permettra de fournir des estimations de risque plus consistantes (au-delà des délais de latence), en particulier pour les tumeurs solides. L'extension du suivi permettra aussi d'étudier la persistance, dans une population plus âgée, de l'impact potentiel des FP sur l'estimation du risque radiologique.

La puissance statistique demeurera néanmoins faible pour mettre en évidence des excès de risque potentiellement induits par la scanographie (Journy et al. 2014a). L'exposition faible aux rayons-X, pour la majorité des enfants, requiert en effet d'inclure de très larges populations pour apporter des estimations robustes. Ce point justifie l'intérêt et la nécessité du projet collaboratif européen Epi-CT, auquel participe l'étude française (voir Chapitre 2.1.8). A partir de l'étude conjointe des 9 cohortes nationales intégrées dans ce projet, les résultats de premières analyses de risque sont attendus en 2016.

A sein de la cohorte « Enfant Scanner », des analyses complémentaires sont ou peuvent être envisagées à court ou moyen terme :

➲ Analyse de la variabilité individuelle de dose

Les résultats présentés dans le Chapitre 3 montraient une variabilité des pratiques d'optimisation des procédures en scanographie pédiatrique dans les différents services hospitaliers participant.

A partir de ces données, une étude de la variabilité des doses individuelles autour des protocoles est actuellement en cours dans le cadre du projet Epi-CT, notamment à partir de l'étude française (voir Chapitre 3.3.3). Ces résultats permettront de décrire la variabilité des pratiques individuelles d'optimisation des radiologues. Ils contribueront aussi à l'analyse d'incertitudes associées à la caractérisation des expositions qui sera mise en œuvre pour les analyses de risque conjointes aux différentes études européennes (Thierry-Chef et al. 2013). Au sein de la cohorte française, l'analyse de la variabilité individuelle des doses pourra également permettre des estimations dose-réponse ultérieures prenant en compte les incertitudes sur les mesures d'exposition.

➲ Prise en compte d'un indicateur de défaveur sociale du lieu de résidence

Les données étant déjà disponibles, des analyses peuvent être envisagées à très court terme afin d'étudier, d'une part, la relation entre cet indicateur et l'exposition à la scanographie et, d'autre part, l'impact de la défaveur sociale sur les estimations du risque radiologique (voir Chapitre 5.6.4).

➲ Etude cas-témoin nichée

La collecte d'informations cliniques à partir des compte-rendus radiologiques et/ou dossiers médicaux n'est pas envisageable pour l'ensemble de la cohorte, mais elle serait réalisable pour un nombre limité de patients dans le cadre d'une étude cas-témoin. Ces données permettraient alors de pallier aux limites actuelles du recueil de données sur les FP (absence de données pour les enfants non hospitalisés dans les centres participant à l'étude, manque d'exhaustivité et de spécificité du PMSI pour identifier certaines pathologies d'intérêt – voir Chapitre 5.6.3) et d'obtenir des informations sur l'indication des examens. Cette approche permettrait donc de fournir des estimations de risque exemptes de biais liés aux motifs de recours à la scanographie. La perspective d'une étude de ce type est d'ailleurs envisagée dans le cadre du projet Epi-CT.

En France, la qualité d'enregistrement de l'indication des examens est apparue élevée dans les quelques compte-rendus radiologiques consultés dans le cadre de l'étude présentée ici. Des syndromes malformatifs majeurs étaient aussi renseignés dans ces fichiers. Par ailleurs, l'autorisation donnée par la CNIL en 2008 pour la mise en place de la cohorte couvre déjà la possibilité d'accès aux dossiers médicaux.

- Extension des analyses aux enfants non identifiés au RNIPP

Les analyses présentées ici portaient uniquement sur les enfants avec un statut vital connu au 31 décembre 2011 – soit 64% des individus inclus dans la cohorte. En l'absence de données de mortalité pour une partie de la population, il serait envisageable, dans le cadre du projet Epi-CT, de réaliser des analyses sur données groupées pour l'ensemble de 110 000 enfants inclus dans la cohorte française. Dans ces analyses, les personnes-années à risque seraient « corrigées » à partir des taux de mortalité observés dans les autres cohortes nationales. Cette approche améliorerait la représentativité de la population d'étude et pourrait permettre d'augmenter la puissance statistique des analyses. Elle apparaît néanmoins très partiellement satisfaisante dans la mesure où elle suppose des taux de mortalité transposables d'un pays à l'autre, indépendamment des différences de mortalité en population générale et des procédures de recrutement des patients dans les différentes études nationales.

- Accès au Numéro d'Inscription au Répertoire (NIR – INSEE) et extraction de données du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM)

A partir des sources d'information disponibles à ce jour pour l'étude, aucune donnée complémentaire ne serait susceptible d'améliorer significativement le suivi de mortalité. Compte tenu des limites des données hospitalières (absence de donnée sur le lieu de naissance pour un grand nombre de patients), l'identification au RNIPP des individus non retrouvés en 2011 ne pourrait aboutir que grâce à l'utilisation du NIR des patients inclus. En 2011, la collecte du statut vital avait cependant été autorisée par la CNIL à la condition de ne pas recueillir cet identifiant. L'autorisation d'accès au NIR ne peut en effet être accordée que par un décret en Conseil d'Etat (loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004). L'accès à cet identifiant ouvrirait cependant des perspectives de recherche considérables pour l'étude en cours.

Le suivi épidémiologique pourrait alors être complété pour l'ensemble des 110 000 enfants inclus dans la cohorte grâce à une interrogation directe du RNIPP. Une extraction de la base de données du SNIIRAM (conservées depuis 2006) pourrait aussi être demandée. Ces données permettraient de recueillir l'exposition radiologique complète des enfants suivis (ensemble des actes de scanographie et des autres procédures radiologiques utilisant une source de RI – quel que soit le centre de réalisation des examens) et d'identifier les FP de manière plus exhaustive (ensemble des diagnostics PMSI quel que le lieu d'hospitalisation).

Une demande d'autorisation en Conseil d'Etat est donc actuellement envisagée par l'IRSN pour obtenir la possibilité d'accès à ces informations afin de poursuivre les recherches au sein de la cohorte « Enfant Scanner ». Cette autorisation offrirait aussi la possibilité d'étudier la morbidité hospitalière associée à l'exposition radiologique (incidence de cancer l'âge adulte, pathologies non cancer – notamment cardiovasculaires et neurologiques). A ce jour, le suivi post-RNCE ne peut en effet concerner que les causes de décès, avec un nombre de cas attendu faible dans les 30–40 prochaines années.

Perspectives de recherche épidémiologique à plus long terme

D'un point de vue plus général, les études sur les expositions aux RI reçues par des patients dans le cadre de procédures diagnostiques ou interventionnelles participent à l'amélioration des connaissances sur les risques radio-induits. Elles apportent des estimations de risque pour des expositions durant l'enfance et à des doses comprises entre 1 à 100 mGy, pour lesquelles connaissances restent, à ce jour, limitées (UNSCEAR 2013). De nouvelles perspectives de recherche sur les expositions médicales peuvent aussi être citées ici.

- ➲ Expositions à la scanographie à l'âge adulte

Shuryak et coll. montraient que des études sur des expositions à la scanographie à l'âge adulte seraient susceptibles d'offrir de meilleures performances statistiques que celles réalisées en pédiatrie – en dépit d'une sensibilité aux radiations moindre à l'âge adulte (Shuryak et al. 2014). Les cohortes de patients exposés à la scanographie actuellement mises en place concernent essentiellement des expositions pendant l'enfance et l'adolescence, pour lesquelles les connaissances actuelles sur les effets radio-induits demeurent les plus limitées.

L'extension de ces études à des expositions à l'âge adulte nécessiterait de disposer d'information sur des facteurs de risque majeurs de survenue de cancer après l'âge de 40 ans, liés notamment au mode de vie, *a priori* difficilement accessibles dans ce type d'étude.

➲ Expositions à la cardiologie interventionnelle

Les études actuellement initiées dans ce domaine – notamment la cohorte « Coccinelle » mise par l'IRSN (Baysson et al. 2013) – apporteront des résultats pour des niveaux d'exposition (principalement durant l'enfance) similaires ou un peu supérieurs à celles de la scanographie (Barnaoui et al. 2014). Bien que limitées par le nombre d'individus exposés, ces études présentent l'avantage, comparativement à celles en scanographie, de disposer assez facilement d'informations sur l'indication des procédures et les comorbidités associées.

➲ Effet des syndromes génétiques sur la sensibilité aux radiations

Les analyses présentées ici (Chapitre 5.5.4) suggéraient la possibilité d'une modification de l'effet de l'exposition radiologique sur le risque de cancer selon la présence de FP au cancer. Ces résultats étaient néanmoins plutôt liés à un processus de sélection des patients qu'à une modification biologique de l'effet des rayons-X par des mutations génétiques particulières ou des syndromes d'immunodéficience. Certains patients présentaient cependant des affections génétiques connues, ou suspectées, d'augmenter la radiosensibilité : anémie de Fanconi, ataxie télangiectasie, trisomie 21 (Lindor et al. 2008), dont la prévalence était très supérieure à celle de la population générale (Tableau 19). Little et coll. avaient par ailleurs suggéré la possibilité d'un risque radio-induit de tumeur du SNC diminué en cas de neurofibromatose de type 1, mais pas de modification d'effet lié à la présence de syndrome de Li-Fraumeni ou de mutation du gène RB1 (Little et al. 1998). La cohorte « Enfant Scanner » ne permettait pas, à ce jour, d'envisager des analyses sur des modifications d'effet liées à des syndromes génétiques spécifiques. Cependant, le suivi de populations exposées à la scanographie apparait favorable à l'étude de facteurs de sensibilité individuelle aux radiations. En effet, les études sur ce sujet portent essentiellement sur des expositions pendant l'enfance avec une prévalence élevée, comparativement à la population générale, de syndromes génétiques (ou acquis) de prédisposition au cancer. Dans ce contexte, des recherches sur d'éventuels biomarqueurs de sensibilité aux radiations, pour des expositions <100 mGy, sont actuellement en cours, notamment dans le cadre du projet Epi-CT (Pernot et al. 2012).

En conclusion :

Les connaissances sur les risques de cancer potentiellement induit par l'exposition à la scanographie demeurent, à ce jour, insuffisantes. L'extension du suivi de la cohorte « Enfant Scanner » ainsi que d'autres études épidémiologiques devraient néanmoins constituer, dans les 5 prochaines années, une avancée tout à fait significative sur cette question. Les difficultés méthodologiques relatives à ces études sont à présent identifiées et leur impact sur les estimations de risque apparait quantifiable.

Dans l'attente de ces résultats, les évaluations de risque réalisées à partir de résultats obtenus pour différents contextes d'exposition aux RI restent pertinentes, bien que les premiers résultats sur l'exposition à la scanographie suggèrent la possibilité d'une sous-estimation du risque. En pratique clinique, les niveaux de risque ainsi décrits devraient néanmoins demeurer une aide à la justification du recours à la scanographie en fonction des bénéfices diagnostics attendus.

L'optimisation des procédures radiologiques en scanographie pédiatrique demeure par ailleurs une problématique majeure pour la radioprotection des patients. La mise à disposition d'évaluations dosimétriques et l'analyse des facteurs de variabilité de ces expositions devraient contribuer à standardiser les pratiques afin de réduire les doses délivrées aux enfants.

Références

Adami J, Gabel H, Lindelof B, Ekstrom K, Rydh B, Glimelius B, Ekbom A, Adami HO, Granath F (2003) Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. Br J Cancer 89 (7):1221-1227.

Adams MJ, Dozier A, Shore RE, Lipshultz SE, Schwartz RG, Constine LS, Pearson TA, Stovall M, Winters P, Fisher SG (2010) Breast cancer risk 55+ years after irradiation for an enlarged thymus and its implications for early childhood medical irradiation today. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 19 (1):48-58

Alter BP (2003) Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. Cancer 97 (2):425-440.

Attard TM, Giglio P, Koppula S, Snyder C, Lynch HT (2007) Brain tumors in individuals with familial adenomatous polyposis: a cancer registry experience and pooled case report analysis. Cancer 109 (4):761-766

Barnaoui S, Rehel JL, Baysson H, Boudjemline Y, Girodon B, Bernier MO, Bonnet D, Aubert B (2014) Local reference levels and organ doses from pediatric cardiac interventional procedures. Pediatr Cardiol 35 (6):1037-1045

Baysson H, Etard C, Brisse HJ, Bernier MO (2012) [Diagnostic radiation exposure in children and cancer risk: current knowledge and perspectives]. Arch Pediatr 19 (1):64-73

Baysson H, Rehel JL, Boudjemline Y, Petit J, Girodon B, Aubert B, Laurier D, Bonnet D, Bernier MO (2013) Risk of cancer associated with cardiac catheterization procedures during childhood: a cohort study in France. BMC Public Health 13:266

Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jougla E, Benhamou E, Delafosse P, Guizard AV, Molinie F, Danzon A, Bara S, Bouvier AM, Tretarre B, Binder-Foucard F, Colonna M, Daubisse L, Hedelin G, Launoy G, Le Stang N, Maynadie M, Monnereau A, Troussard X, Faivre J, Collignon A, Janoray I, Arveux P, Buemi A, Raverdy N, Schvartz C, Bovet M, Cherie-Challine L, Esteve J, Remontet L, Velten M (2008) Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. Rev Epidemiol Sante Publique 56 (3):159-175

Bernier M, Journy N, Baysson H, Jacob S, Laurier D (2014) Potential cancer risk associated with CT scans: review of epidemiological studies and ongoing studies. Progress in Nuclear Energy

Bernier MO, Mezzarobba M, Maupu E, Caer-Lorho S, Brisse HJ, Laurier D, Brunelle F, Chatellier G (2012a) [Role of French hospital claims databases from care units in epidemiological studies: the example of the "Cohorte Enfant Scanner" study]. Rev Epidemiol Sante Publique 60 (5):363-370

Bernier MO, Rehel JL, Brisse HJ, Wu-Zhou X, Caer-Lorho S, Jacob S, Chateil JF, Aubert B, Laurier D (2012b) Radiation exposure from CT in early childhood: a French large-scale multicentre study. Br J Radiol 85 (1009):53-60

Berrington de Gonzalez A, Darby S (2004) Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. Lancet 363 (9406):345-351

Berrington de Gonzalez A, Gilbert E, Curtis R, Inskip P, Kleinerman R, Morton L, Rajaraman P, Little MP (2013) Second solid cancers after radiation therapy: a systematic review of the epidemiologic studies of the radiation dose-response relationship. Int J Radiat Oncol Biol Phys 86 (2):224-233

Berrington de Gonzalez A, Iulian Apostoaei A, Veiga LH, Rajaraman P, Thomas BA, Owen Hoffman F, Gilbert E, Land C (2012) RadRAT: a radiation risk assessment tool for lifetime cancer risk projection. J Radiol Prot 32 (3):205-222

Berrington de Gonzalez A, Mahesh M, Kim KP, Bhargavan M, Lewis R, Mettler F, Land C (2009) Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. Arch Intern Med 169 (22):2071-2077

Boice JD, Jr., Preston D, Davis FG, Monson RR (1991) Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. Radiat Res 125 (2):214-222

Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, Oh KS, Imoto K, Inui H, Moriwaki S, Emmert S, Pike KM, Raziuddin A, Plona TM, DiGiovanna JJ, Tucker MA, Kraemer KH (2011) Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. J Med Genet 48 (3):168-176

Brady Z, Cain TM, Johnston PN (2011) Paediatric CT imaging trends in Australia. J Med Imaging Radiat Oncol 55 (2):132-142

Brasme JF, Morfouace M, Grill J, Martinot A, Amalberti R, Bons-Letouzey C, Chalumeau M (2012) Delays in diagnosis of paediatric cancers: a systematic review and comparison with expert testimony in lawsuits. Lancet Oncol 13 (10):e445-459

Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W (2001) Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. Am J Roentgenol 176 (2):289-296

Brenner DJ (2010) Slowing the increase in the population dose resulting from CT scans. Radiat Res 174 (6):809-815

Brenner DJ (2014) What we know and what we don't know about cancer risks associated with radiation doses from radiological imaging. Br J Radiol 87 (1035):20130629

Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, Lubin JH, Preston DL, Preston RJ, Puskin JS, Ron E, Sachs RK, Samet JM, Setlow RB, Zaider M (2003) Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. Proc Natl Acad Sci USA 100 (24):13761-13766

Brenner DJ, Hall EJ (2007) Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. N Engl J Med 357 (22):2277-2284

Brenner DJ, Shuryak I, Einstein AJ (2011) Impact of reduced patient life expectancy on potential cancer risks from radiologic imaging. Radiology 261 (1):193-198

Breslow NE, Day NE (1987) Statistical methods in cancer research. Volume II--The design and analysis of cohort studies. IARC scientific publications (82):1-406

Cardis E, Krewski D, Boniol M, Drozdovitch V, Darby SC, Gilbert ES, Akiba S, Benichou J, Ferlay J, Gandini S, Hill C, Howe G, Kesminiene A, Moser M, Sanchez M, Storm H, Voisin L, Boyle P (2006) Estimates of the cancer burden in Europe from radioactive fallout from the Chernobyl accident. Int J Cancer 119 (6):1224-1235

Chodick G, Ronckers CM, Shalev V, Ron E (2007) Excess lifetime cancer mortality risk attributable to radiation exposure from computed tomography examinations in children. IMAJ 9 (8):584-587

Dang-Tan T, Franco EL (2007) Diagnosis delays in childhood cancer: a review. Cancer 110 (4):703-713

De Sanctis V, Fiscina B, Soliman A, Giovannini M, Yassin M (2013) Klinefelter syndrome and cancer: from childhood to adulthood. Pediatr Endocrinol Rev (1):44-50

Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF (2001) The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut 48 (4):526-535

EC (2014) Referral Guidelines for Medical Imaging - Availability and Use in the European Union. European Commission - Radiation Protection N°178, Luxembourg

Etard C, Bouette A, Rehel JL, Aubert B, Ducou Le Pointe H, Dagou J (2010a) [Optimization in computed tomography in pediatrics]. Radioprotection 45(1): 31-42

Etard C, Sinno Tellier S, Aubert B (2010b) [Exposure of the French population to ionizing radiation from medical diagnostic examinations in 2007] Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), Institut de Veille Sanitaire (InVS). http://www.irsn.fr/FR/Documents/RA2010/IRSN_INVS_Rapport_Expri_032010.pdf. Accessed Jan, 31 2013

Etard C, Sinno Tellier S, Empereur-Bissonnet P, Aubert B (2012) French population exposure to ionizing radiation from diagnostic medical procedures in 2007. Health Phys 102 (6):670-679

Furukawa K, Preston DL, Lonn S, Funamoto S, Yonehara S, Matsuo T, Egawa H, Tokuoka S, Ozasa K, Kasagi F, Kodama K, Mabuchi K (2010) Radiation and smoking effects on lung cancer incidence among atomic bomb survivors. Radiat Res 174 (1):72-82

Galanski M, Hidajat N, Maier W, Nagel HD, Schmidt T (2002) Radiation Exposure in Computed Tomography: Fundamentals, Influencing Parameters, Dose Assessment, Optimisation, Scanner Data, Terminology. 4th Revised and Updated Edition. Ed. Nagel HD. 85 p. Hambourg (Allemagne)

Garber JE, Offit K (2005) Hereditary cancer predisposition syndromes. J Clin Oncol 23 (2):276-292

Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM (2007) Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. Lancet 370 (9581):59-67

Hammer GP, Seidenbusch MC, Regulla DF, Spix C, Zeeb H, Schneider K, Blettner M (2011) Childhood cancer risk from conventional radiographic examinations for selected referral criteria: results from a large cohort study. Am J Roentgenol 197 (1):217-223

Heraud-Bousquet V, Lot F, Esvan M, Cazein F, Laurent C, Warszawski J, Gallay A (2012) A three-source capture-recapture estimate of the number of new HIV diagnoses in children in France from 2003-2006 with multiple imputation of a variable of heterogeneous catchability. BMC Infect Dis 12:251

Hildreth NG, Shore RE, Dvoretsky PM (1989) The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. N Engl J Med 321 (19):1281-1284

Howe GR, McLaughlin J (1996) Breast cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and a comparison with breast cancer mortality in the atomic bomb survivors study. Radiat Res 145 (6):694-707

Hsu WL, Preston DL, Soda M, Sugiyama H, Funamoto S, Kodama K, Kimura A, Kamada N, Dohy H, Tomonaga M, Iwanaga M, Miyazaki Y, Cullings HM, Suyama A, Ozasa K, Shore RE, Mabuchi K (2013) The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950-2001. Radiat Res 179 (3):361-382

Huang WY, Muo CH, Lin CY, Jen YM, Yang MH, Lin JC, Sung FC, Kao CH (2014) Paediatric head CT scan and subsequent risk of malignancy and benign brain tumour: a nation-wide population-based cohort study. Br J Cancer 29;110(9):2354-60

IARC (2000) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Monograph Vol. 75 Ionizing Radiation, Part 1 : X- and Gamma-Radiation and Neutrons. World Health Organization/International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. 491 p

ICRP (2005) Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk. ICRP Publication 99. Ann ICRP 35 (4)

ICRP (2007) The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann ICRP 37 (2-4)

INCa (2014) Les cancers en France en 2013. Collection état des lieux et des connaissances. Institut du Cancer (INCa), Boulogne-Billancourt

IRSN (2010) Doses délivrées aux patients en scanographie et en radiologie conventionnelle - Résultats d'une enquête multicentrique en secteur public. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire - Rapport DRPH/SER N°2010-12, Fontenay-aux-Roses

IRSN (2013) Exposition des enfants aux rayonnements ionisants liée aux actes diagnostiques en 2010 en France. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire - Rapport PRP-HOM N°2013-3, Fontenay-aux-Roses

Jacob P, Ruhm W, Walsh L, Blettner M, Hammer G, Zeeb H (2009) Is cancer risk of radiation workers larger than expected? Occup Environ Med 66 (12):789-796

Jahnen A, Kohler S, Hermen J, Tack D, Back C (2011) Automatic computed tomography patient dose calculation using DICOM header metadata. Radiat Prot Dosimetry 147 (1-2):317-320

Journy N, Ancelet S, Rehel JL, Mezzarobba M, Aubert B, Laurier D, Bernier MO (2014a) Predicted cancer risks induced by computed tomography examinations during childhood, by a quantitative risk assessment approach. Radiat Environ Biophys 53 (1):39-54

Journy N, Rehel JL, Ducou Le Pointe H, Lee C, Brisse H, Chateil JF, Caer-Lorho S, Laurier D, Bernier MO (2014b) Are the studies on cancer risk from CT scans biased by indication? Elements of answer from a large-scale cohort study in France. Br J Cancer Online Oct 14. doi: 10.1038/bjc.2014.526

Kaiser JC, Jacob P, Meckbach R, Cullings HM (2012) Breast cancer risk in atomic bomb survivors from multi-model inference with incidence data 1958-1998. Radiat Environ Biophys 51 (1):1-14
Karalis A, Tischkowitz M, Millington GW (2011) Dermatological manifestations of inherited cancer syndromes in children. Br J Dermatol 164 (2):245-256
Karlsson P, Holmberg E, Lundell M, Mattsson A, Holm LE, Wallgren A (1998) Intracranial tumors after exposure to ionizing radiation during infancy: a pooled analysis of two Swedish cohorts of 28,008 infants with skin hemangioma. Radiat Res 150 (3):357-364
Kellerer AM, Nekolla EA, Walsh L (2001) On the conversion of solid cancer excess relative risk into lifetime attributable risk. Radiat Environ Biophys 40 (4):249-257
Kleijer WJ, Laugel V, Berneburg M, Nardo T, Fawcett H, Gratchev A, Jaspers NG, Sarasin A, Stefanini M, Lehmann AR (2008) Incidence of DNA repair deficiency disorders in western Europe: Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. DNA repair 7 (5):744-750
Kleinerman RA (2009) Radiation-sensitive genetically susceptible pediatric sub-populations. Pediat Radiol 39 Suppl 1:S27-31
Kocher DC, Apostoaei AI, Henshaw RW, Hoffman FO, Schubauer-Berigan MK, Stancescu DO, Thomas BA, Trabalka JR, Gilbert ES, Land CE (2008) Interactive RadioEpidemiological Program (IREP): a web-based tool for estimating probability of causation/assigned share of radiogenic cancers. Health Phys 95 (1):119-147
Kondo H, Soda M, Mine M, Yokota K (2013) Effects of radiation on the incidence of prostate cancer among Nagasaki atomic bomb survivors. Cancer Sci 104 (10):1368-1371
Krille L, Jahnen A, Mildenberger P, Schneider K, Weisser G, Zeeb H, Blettner M (2011) Computed tomography in children: multicenter cohort study design for the evaluation of cancer risk. Eur J Epidemiol 26 (3):249-250
Kroll ME, Stiller CA, Murphy MF, Carpenter LM (2011) Childhood leukaemia and socioeconomic status in England and Wales 1976-2005: evidence of higher incidence in relatively affluent communities persists over time. Br J Cancer 105 (11):1783-1787
Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Desandes E, Clavel J (2010) Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. Eur J Cancer Prev 19 (3):173-181
Larsen Haidle J, Howe JR (1993) Juvenile Polyposis Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K (eds) GeneReviews. ed: Seattle (WA)
Laukoetter MG, Mennigen R, Hannig CM, Osada N, Rijcken E, Vowinkel T, Krieglstein CF, Senninger N, Anthoni C, Bruewer M (2011) Intestinal cancer risk in Crohn's disease: a meta-analysis. J Gastrointest Surg 15 (4):576-583
Laurent O, Ancelet S, Richardson DB, Hemon D, Ielsch G, Demoury C, Clavel J, Laurier D (2013) Potential impacts of radon, terrestrial gamma and cosmic rays on childhood leukemia in France: a quantitative risk assessment. Radiat Environ Biophys 52 (2):195-209
Laurier D, Hill C (2013) [Cancer risk associated to ionizing radiation]. Rev Prat 63 (8):1126-1132
Lee C, Kim KP, Long D, Fisher R, Tien C, Simon SL, Bouville A, Bolch WE (2011) Organ doses for reference adult male and female undergoing computed tomography estimated by Monte Carlo simulations. Med Phys 38 (3):1196-1206
Lee C, Kim KP, Long DJ, Bolch WE (2012) Organ doses for reference pediatric and adolescent patients undergoing computed tomography estimated by Monte Carlo simulation. Med Phys 39 (4):2129-2146
Lee C, Lodwick D, Hurtado J, Pafundi D, Williams JL, Bolch WE (2010) The UF family of reference hybrid phantoms for computational radiation dosimetry. Phys Med Biol 55 (2):339-363
Lee E, Lamart S, Little MP, Lee C (2014) Database of normalised computed tomography dose index for retrospective CT dosimetry. J Radiol Prot 34 (2):363-388
Lehmann AR, McGibbon D, Stefanini M (2011) Xeroderma pigmentosum. Orphanet J Rare Dis 6:70
Lindor NM, Greene MH (1998) The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program. J Natl Cancer Inst 90 (14):1039-1071

Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH (2008) Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. J Natl Cancer Inst Monogr (38):1-93

Linet MS, Kim KP, Rajaraman P (2009) Children's exposure to diagnostic medical radiation and cancer risk: epidemiologic and dosimetric considerations. Pediatr Radiol 39 Suppl 1:S4-26

Little MP (2001) Comparison of the risks of cancer incidence and mortality following radiation therapy for benign and malignant disease with the cancer risks observed in the Japanese A-bomb survivors. Int J Radiat Biol 77 (4):431-464

Little MP (2008) Leukaemia following childhood radiation exposure in the Japanese atomic bomb survivors and in medically exposed groups. Radiat Prot Dosimetry 132 (2):156-165

Little MP, de Vathaire F, Shamsaldin A, Oberlin O, Campbell S, Grimaud E, Chavaudra J, Haylock RG, Muirhead CR (1998) Risks of brain tumour following treatment for cancer in childhood: modification by genetic factors, radiotherapy and chemotherapy. Int J Cancer 78 (3):269-275

Long DJ, Lee C, Tien C, Fisher R, Hoerner MR, Hintenlang D, Bolch WE (2013) Monte Carlo simulations of adult and pediatric computed tomography exams: validation studies of organ doses with physical phantoms. Med Phys 40 (1):013901

Lunn DJ, Thomas A, Best N, Spiegelhalter D (2000) WinBUGS: a Bayesian modelling framework: concepts, structure, and extensibility. Stat Computing 10:325-337

Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Buccianti G, Lowenfels AB, Wolfe RA, Jones E, Disney AP, Briggs D, McCredie M, Boyle P (1999) Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. Lancet 354 (9173):93-99

Malinge S, Izraeli S, Crispino JD (2009) Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. Blood 113 (12):2619-2628

Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, Giles GG, Wallace AB, Anderson PR, Guiver TA, McGale P, Cain TM, Dowty JG, Bickerstaffe AC, Darby SC (2013) Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. BMJ 346:f2360

Mettler FA, Jr., Huda W, Yoshizumi TT, Mahesh M (2008a) Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog. Radiology 248 (1):254-263

Mettler FA, Thomadsen BR, Bhargavan M, Gilley DB, Gray JE, Lipoti JA, McCrohan J, Yoshizumi TT, Mahesh M (2008b) Medical radiation exposure in the U.S. in 2006: preliminary results. Health Phys 95 (5):502-507

Meulepas JM, Ronckers CM, Smets AM, Nievelstein RA, Jahnen A, Lee C, Kieft M, Lameris JS, van Herk M, Greuter MJ, Jeukens CR, van Straten M, Visser O, van Leeuwen FE, Hauptmann M (2014) Leukemia and brain tumors among children after radiation exposure from CT scans: design and methodological opportunities of the Dutch Pediatric CT Study. Eur J Epidemiol 29 (4):293-301

Modan B, Chetrit A, Alfandary E, Katz L (1989) Increased risk of breast cancer after low-dose irradiation. Lancet 1 (8639):629-631

Mothersill C, Seymour C (2013) Uncomfortable issues in radiation protection posed by low-dose radiobiology. Radiat Environ Biophys 52 (3):293-298

NCRP (2012) National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP) Uncertainties in the Estimation of Radiation Risks and Probability of Disease Causation Report No 171. NCRP Bethesda, MD

Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, Yasui Y, Kasper CE, Mertens AC, Donaldson SS, Meadows AT, Inskip PD (2006) New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Natl Cancer Inst 98 (21):1528-1537

NIH (2003) Report of the NCI-CDC Working Group to Revise the 1985 NIH Radioepidemiological Tables. National Institutes of Health (NIH) Publication No. 03-5387. Bethesda, MD

NRC (1983) Risk assessment in the federal government. Managing the process. National Academy of Science, Washington. D.C

NRC (2006) Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, National Research Council (NRC). Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII – Phase 2. National Academy of Sciences, Washington, DC

OMS (2013) Health Risk Assessment from the Nuclear Accident after the 2011 Great East Japan Earthquake and Tsunami—Based on a Preliminary Dose Estimation. Disponible http://www.who.int/ionizing_radiation/pub_meet/fukushima_risk_assessment_2013/en/, accès le 22 août 2014. World Health Organization Press, Genève (Suisse)

Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, Kasagi F, Soda M, Grant EJ, Sakata R, Sugiyama H, Kodama K (2012) Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases. Radiat Res 177 (3):229-243

Pan IJ, Daniels JL, Zhu K (2010) Poverty and childhood cancer incidence in the United States. Cancer Causes Control 21 (7):1139-1145

Pearce MS, Salotti JA, Howe NL, McHugh K, Kim KP, Lee C, Craft AW, Berrington de Gonzalez A, Parker L (2012a) CT Scans in Young People in Great Britain: Temporal and Descriptive Patterns, 1993-2002. Radiol Res Pract 2012:594278

Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, Howe NL, Ronckers CM, Rajaraman P, Sir Craft AW, Parker L, Berrington de Gonzalez A (2012b) Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. Lancet 380 (9840):499-505

Pearce MS, Salotti JA, McHugh K, Kim KP, Craft AW, Lubin J, Ron E, Parker L (2012c) Socio-economic variation in CT scanning in Northern England, 1990-2002. BMC Health Serv Res 12:24

Pernot E, Hall J, Baatout S, Benotmane MA, Blanchardon E, Bouffler S, El Saghire H, Gomolka M, Guertler A, Harms-Ringdahl M, Jeggo P, Kreuzer M, Laurier D, Lindholm C, Mkacher R, Quintens R, Rothkamm K, Sabatier L, Tapio S, de Vathaire F, Cardis E (2012) Ionizing radiation biomarkers for potential use in epidemiological studies. Mutat Res 751 (2):258-286

Pettorini BL, Park YS, Caldarelli M, Massimi L, Tamburrini G, Di Rocco C (2008) Radiation-induced brain tumours after central nervous system irradiation in childhood: a review. Childs Nerv Syst 24 (7):793-805

Preston D, Lubin J, Pierce DA, McConney M (1993) Epicure Users Guide. Hirosoft, Seattle

Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, Boice JD, Jr. (2002a) Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. Radiat Res 158 (2):220-235

Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K (2007) Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. Radiat Res 168 (1):1-64

Preston DL, Ron E, Yonehara S, Kobuke T, Fujii H, Kishikawa M, Tokunaga M, Tokuoka S, Mabuchi K (2002b) Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. J Natl Cancer Inst 94 (20):1555-1563

Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K (2003) Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. Radiat Res 160 (4):381-407

Richardson D, Sugiyama H, Nishi N, Sakata R, Shimizu Y, Grant EJ, Soda M, Hsu WL, Suyama A, Kodama K, Kasagi F (2009) Ionizing radiation and leukemia mortality among Japanese Atomic Bomb Survivors, 1950-2000. Radiat Res 172 (3):368-382

Ron E (2003) Cancer risks from medical radiation. Health Phys 85 (1):47-59

Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, Schneider AB, Tucker MA, Boice JD, Jr. (1995) Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. Radiat Res 141 (3):259-277

Ron E, Modan B, Preston D, Alfandary E, Stovall M, Boice JD, Jr. (1989) Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood. Radiat Res 120 (3):516-531

Ronckers CM, Doody MM, Lonstein JE, Stovall M, Land CE (2008) Multiple diagnostic X-rays for spine deformities and risk of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 17 (3):605-613

Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W (2008) Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. Haematologica 93 (4):511-517

Sadetzki S, Chetrit A, Freedman L, Stovall M, Modan B, Novikov I (2005) Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. Radiat Res 163 (4):424-432

Salavoura K, Kolialexi A, Tsangaris G, Mavrou A (2008) Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies. Anticancer Res 28 (2B):1263-1269

Schneider AB, Ron E, Lubin J, Stovall M, Gierlowski TC (1993) Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. J Clin Endocrinol Metab 77 (2):362-369

Seif AE (2011) Pediatric leukemia predisposition syndromes: clues to understanding leukemogenesis. Cancer Genet 204 (5):227-244

Shore RE, Hildreth N, Dvoretsky P, Andresen E, Moseson M, Pasternack B (1993) Thyroid cancer among persons given X-ray treatment in infancy for an enlarged thymus gland. Am J Epidemiol 137 (10):1068-1080

Shore RE, Moseson M, Harley N, Pasternack BS (2003) Tumors and other diseases following childhood x-ray treatment for ringworm of the scalp (Tinea capitis). Health Phys 85 (4):404-408

Shrimpton PC, Hillier MC, Lewis MA, Dunn M (2006) National survey of doses from CT in the UK: 2003. Br J Radiol 79 (948):968-980

Shuryak I, Lubin JH, Brenner DJ (2014) Potential for adult-based epidemiological studies to characterize overall cancer risks associated with a lifetime of CT scans. Radiat Res 181 (6):584-591

Slovis TL (2003) Children, computed tomography radiation dose, and the As Low As Reasonably Achievable (ALARA) concept. Pediatrics 112 (4):971-972

Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim KP, Mahesh M, Gould R, Berrington de Gonzalez A, Miglioretti DL (2009) Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. Arch Intern Med 169 (22):2078-2086

Smith-Bindman R, Miglioretti DL, Johnson E, Lee C, Feigelson HS, Flynn M, Greenlee RT, Kruger RL, Hornbrook MC, Roblin D, Solberg LI, Vanneman N, Weinmann S, Williams AE (2012) Use of diagnostic imaging studies and associated radiation exposure for patients enrolled in large integrated health care systems, 1996-2010. JAMA 307 (22):2400-2409

Stamm G, Nagel HD (2002) [CT-expo--a novel program for dose evaluation in CT]. Rofo 174 (12):1570-1576

Strahm B, Malkin D (2006) Hereditary cancer predisposition in children: genetic basis and clinical implications. Int J Cancer 119 (9):2001-2006. doi:10.1002/ijc.21962

Tam JS, Routes JM (2013) Common variable immunodeficiency. Am J Rhinol Allergy 27 (4):260-265

Thierry-Chef I, Dabin J, Friberg EG, Hermen J, Istad TS, Jahnen A, Krille L, Lee C, Maccia C, Nordenskjold A, Olerud HM, Rani K, Rehel JL, Simon SL, Struelens L, Kesminiene A (2013) Assessing organ doses from paediatric CT scans--a novel approach for an epidemiology study (the EPI-CT study). Int J Environ Res Public Health 10 (2):717-728

Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S, Sugimoto S, Ikeda T, Terasaki M, Izumi S, et al. (1994) Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987. Radiat Res 137 (2 Suppl):S17-67

Tubiana M, Aurengo A, D. A, Bonnin A, Le Guen B, Masse R, Monier R, Valleron A, De Vathaire F (2005) Relation dose-effet et estimation des risques cancérogènes des faibles doses. Rapport conjoint n°2 (mars 2005), Académie Nationale de Médecine, Institut de France-Académie des sciences. Paris : éditions Nucleon

Tucker MA, Jones PH, Boice JD, Jr., Robison LL, Stone BJ, Stovall M, Jenkin RD, Lubin JH, Baum ES, Siegel SE, et al. (1991) Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. The Late Effects Study Group. Cancer Res 51 (11):2885-2888

UNSCEAR (2000) Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2000 report. United Nations, New York

UNSCEAR (2006) Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2006 report. United Nations, New York

UNSCEAR (2008) Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2008 report. Volume I. Annex A: Medical Radiation Exposures. United Nations, New York

UNSCEAR (2013) Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2013 report. Volume II. Scientific Annex B - Effects of radiation exposure of children. United Nations, New York

Vaeth M, Pierce DA (1990) Calculating excess lifetime risk in relative risk models. Environ Health Perspect 87:83-94

Vajdic CM, Mao L, van Leeuwen MT, Kirkpatrick P, Grulich AE, Riminton S (2010) Are antibody deficiency disorders associated with a narrower range of cancers than other forms of immunodeficiency? Blood 116 (8):1228-1234

Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, Chapman JR, Webster AC, Kaldor JM, Grulich AE (2006) Cancer incidence before and after kidney transplantation. JAMA 296 (23):2823-2831

Villeneuve PJ, Schaubel DE, Fenton SS, Shepherd FA, Jiang Y, Mao Y (2007) Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. Am J Transplant 7 (4):941-948

Wakeford R (2013) The risk of childhood leukaemia following exposure to ionising radiation-a review. J Radiol Prot 33 (1):1-25

Walsh L, Kaiser JC (2011) Multi-model inference of adult and childhood leukaemia excess relative risks based on the Japanese A-bomb survivors mortality data (1950-2000). Radiat Environ Biophys 50 (1):21-35

Walsh L, Shore R, Auvinen A, Jung T, Wakeford R (2014) Risks from CT scans-what do recent studies tell us? J Radiol Prot 34 (1)

Zankl M, Veit R, Williams G, Schneider K, Fendel H, Petoussi N, Drexler G (1988) The construction of computer tomographic phantoms and their application in radiology and radiation protection. Radiat Environ Biophys 27 (2):153-164

ANNEXES

Annexe 1

Journy N, Ancelet S, Rehel JL, Mezzarobba M, Aubert B, Laurier D, Bernier MO (2014) **Predicted cancer risks induced by computed tomography examinations during childhood, by a quantitative risk assessment approach**. *Radiat Environ Biophys* 53 (1):39-54

Radiat Environ Biophys
DOI 10.1007/s00411-013-0491-8

ORIGINAL PAPER

Predicted cancer risks induced by computed tomography examinations during childhood, by a quantitative risk assessment approach

Neige Journy · Sophie Ancelet · Jean-Luc Rehel · Myriam Mezzarobba · Bernard Aubert · Dominique Laurier · Marie-Odile Bernier

Received: 23 May 2013 / Accepted: 8 September 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Abstract The potential adverse effects associated with exposure to ionizing radiation from computed tomography (CT) in pediatrics must be characterized in relation to their expected clinical benefits. Additional epidemiological data are, however, still awaited for providing a lifelong overview of potential cancer risks. This paper gives predictions of potential lifetime risks of cancer incidence that would be induced by CT examinations during childhood in French routine practices in pediatrics. Organ doses were estimated from standard radiological protocols in 15 hospitals. Excess risks of leukemia, brain/central nervous system, breast and thyroid cancers were predicted from dose–response models estimated in the Japanese atomic bomb survivors' dataset and studies of medical exposures. Uncertainty in predictions was quantified using Monte Carlo simulations. This approach predicts that 100,000 skull/brain scans in 5-year-old children would result in eight (90 % uncertainty interval (UI) 1–55) brain/CNS cancers and four (90 % UI 1–14) cases of leukemia and that 100,000 chest scans would lead to 31 (90 % UI 9–101) thyroid cancers, 55 (90 % UI 20–158) breast cancers, and one (90 % UI <0.1–4) leukemia case (all in excess of risks without exposure). Compared to background risks, radiation-induced risks would be low for individuals throughout life, but relative risks would be highest in the first decades of life. Heterogeneity in the radiological protocols across the hospitals implies that 5–10 % of CT examinations would be related to risks 1.4–3.6 times higher than those for the median doses. Overall excess relative risks in exposed populations would be 1–10 % depending on the site of cancer and the duration of follow-up. The results emphasize the potential risks of cancer specifically from standard CT examinations in pediatrics and underline the necessity of optimization of radiological protocols.

Keywords Ionizing radiation · Low doses · Computed tomography · Pediatric · Cancer · Quantitative risk assessment · Uncertainty analysis

Introduction

Computed tomography (CT), which provides substantial medical benefits, is in widespread use in health care (UNSCEAR 2008); for example, 62 million CT scans were performed in the USA in 2006 (Mettler et al. 2008b) and 7.6 million in France in 2007 (Etard et al. 2012). Effective doses of ionizing radiation (IR) from CT scans may be at least 5–20 times higher than those from routine conventional radiology (Shrimpton et al. 1991; Mettler et al. 2008a). Consequently, CT contributes a large portion of overall medical exposure—estimated at 20–70 % depending on country (Mettler et al. 2008b; UNSCEAR 2008; Smith-Bindman et al. 2012). This magnitude of exposure raises concerns about its potential adverse effects, particularly the risks of leukemia and some solid cancers that can be induced by exposure to IR (IARC 2012). These

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00411-013-0491-8) contains supplementary material, which is available to authorized users.

N. Journy · S. Ancelet · M. Mezzarobba · D. Laurier · M.-O. Bernier (✉)
Laboratory of Epidemiology, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay-aux-Roses, France
e-mail: marie-odile.bernier@irsn.fr

J.-L. Rehel · B. Aubert
Medical Radiation Protection Expertise Unit, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay-aux-Roses, France

Published online: 09 October 2013

concerns are stronger for pediatric exposure, because children are more sensitive to radiation than adults and because their longer life expectancy is likely to increase lifetime risks. Children are also more likely to undergo repeated CT scans throughout their lifetime. Moreover, some authors have suggested that the doses may be higher in children than in adults because of the failure to optimize radiological parameters relative to body size (Huda and Vance 2007).

Fractionated exposure to X-rays for close medical surveillance by repetitive fluoroscopy or radiography has been related to an increase in cancer risk after high cumulative doses (Boice et al. 1991; Howe and McLaughlin 1996; Ronckers et al. 2008) as radiotherapy for malignant (Sigurdson et al. 2005; Neglia et al. 2006; Tukenova et al. 2011) and benign conditions (Mattsson et al. 1993; Karlsson et al. 1998; Adams et al. 2010) have been. These results support the existence of a significant dose–response relation between X-ray exposure from medical procedures and the risks of cancer of the breast, central nervous system (CNS), and thyroid gland, a relation that is strongest after exposure during childhood. An extensive literature describes strong associations between IR exposure and leukemia (Wakeford 2013). Nonetheless, these results, including those related to medical monitoring, have mostly been associated with cumulative organ doses [of about 0.1 to units or tens of grays (Gy)] that largely exceed the dose range of CT exposures (Ron 2003; Pettorini et al. 2008). Epidemiological studies of diagnostic radiological examinations at usually low doses (<1 to tens of mGy to organs) have so far provided inconsistent results, and they have often been limited by inaccurate dose reconstruction (Schulze-Rath et al. 2008; Linet et al. 2009; Baysson et al. 2012).

The life span study (LSS) of survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki has provided useful information to help assess radiation-induced risks after acute external exposures (Preston et al. 2007; Richardson et al. 2009; Ozasa et al. 2012; Hsu et al. 2013), from a wide dose range mostly lower than those in the afore mentioned studies of medical high-dose exposure. Up to now, results from the LSS have been the principal source for recommendations for radiation protection. The dose levels from which excess risks have been estimated in this Japanese population (about 100 mGy on average) might still be substantially higher than usual exposures of units to tens of mGy from a single CT. Nevertheless, risk prediction from the LSS suggests that the potential risks of cancer from CT scans may be low for individuals in relation to the expected clinical benefits. It suggests, however, that their collective impact may be substantial, in view of the magnitude of population exposure. Some authors have estimated that in 14 countries with high levels of health care, 0.6–3.2 % of all incident cancers may be attributable to collective exposure to diagnostic X-rays (Berrington de Gonzalez and Darby 2004) and 1.5–2.0 % of US cancer deaths may be attributable to overall CT exposure there (Brenner and Hall 2007).

Accordingly, large cohort studies have been published (Pearce et al. 2012; Mathews et al. 2013) or are underway to assess the risk of cancer related specifically to CT examinations of children and young adults (Bernier et al. 2012b; Krille et al. 2012). The first analyses have showed excess risks of several cancer types such as brain/CNS tumors and leukemia (Pearce et al. 2012; Mathews et al. 2013). However, dealing with the suggested radiation-induced risks in clinical practice requires a more complete understanding of these results over an extended life period, at other sites where cancer may occur after long latency periods and including the investigation into potential confounders such as underlying clinical conditions.

While awaiting these results, a quantitative risk assessment (QRA) approach would enable the prediction of the lifetime cancer risks that CT scans may induce according to characteristics such as the patient's age and the anatomical area explored. From the standard assumption of a no-threshold dose–response relation (NRC 2006) that may not be modified by fractionated exposures (Preston et al. 2002; Little 2001, 2008), risk estimates derived from the LSS dataset and/or medical high-dose studies could be extrapolated to the context of lower doses received from CT scans, providing that the populations and exposures are comparable in other respects (such as genetic and lifestyle factors potentially involved in radiation-related risks, dose rate, etc).

Accordingly, the magnitude of potential lifetime risks of incidence of leukemia and thyroid, breast (in women only), and brain/CNS cancers, which might be induced by childhood CT examinations in France, are predicted here, using a QRA approach (NCRP 2012). The study is based on the standard radiological protocols used in recent routine practices in pediatrics. The localized exposures over patients' bodies required that specific cancer sites were considered rather than an overall measure of cancer risk and relevant organ doses. We focused on the four cancer sites specified because evidence already shows the radiation sensitivity of the associated tissues and because these organs or tissues are frequently exposed to X-rays in children undergoing CT scans. Here, brain/CNS cancers were defined as malignant and benign tumors and leukemia included all histological types.

Materials and methods

Potentially radiation-induced risks of cancer are predicted for children currently undergoing CT scans in France (the target population), based on selected cancer-specific dose–

response models fitted to the Japanese atomic bomb survivors' dataset and on studies of medical exposures. Predicted lifetime excess risks are given, first, per CT scan according to characteristics at examination, so that risks could be added for a child having repeated examinations. Second, predicting the number of cases that would occur in populations exposed to repeated CT scans during childhood allowed the calculation of the overall relative risks that would be observable. Risk predictions are associated with uncertainty intervals (UI) that reflect the dose variability between the hospitals and over the survey period, as well as uncertainties about the parameters of the dose–response models, the assumption of linear dose–response relation for solid cancers, and the method for population-to-population risk transport.

Data about the target population

Exposure in the target population was characterized based on the French *Enfant Scanner* cohort, which is studying the relation between childhood CT and cancer risk in France (Bernier et al. 2012b). CT scans received by children younger than 10 years from 2004 to 2009 in 15 French university hospitals, that examined any of the following anatomical areas: skull/brain, middle ear, cervical spine, chest, and abdomen + pelvis, were considered here, regardless of the child's clinical condition. During this period, the radiology departments used eight single- and 21 multi-detector CT machines. Organ doses were estimated based on the standard radiological protocols drawn up by each department to define the default technical parameters that could be implemented on the available CT equipment for routine examinations according to the patient's age (or body weight). Radiological protocols (specific to anatomical area, patient's age, CT equipment, use period, and department) were collected in all the hospitals, except for cervical spine and middle ear CTs for which data were available in only seven and 13 hospitals, respectively. We used the numerical simulation software CT-expo (Stamm and Nagel 2002) to generate volume CT dose index ($CTDI_{vol}$) values and estimate organ doses for two phantoms, one the size of 7-week-olds and another of 7-year-olds, assigned to represent the two age groups of interest : <1 and 1–10 years. For each type of CT (defined by the explored anatomical area) and age group, empirical organ dose distributions were characterized by the set of dose values, previously calculated for each radiological protocol, by use period, and hospital, for all examinations over the survey period (only one CT equipment was in use in each department at any given time, except in one hospital for which the mean dose values were considered here because it was unknown which CT machine of the two available was used for each examination).

Cancer-free survival and background risks in the unexposed target population were estimated from cancer incidence and mortality rates in the French general population insofar as CT exposure in childhood was infrequent (Etard et al. 2012). We considered the age- and gender-specific rates in the most recent years, i.e., over the 2000–2005 period, estimated from the French regional cancer registries (Belot et al. 2008) (data were available online http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/default.htm, accessed July 4, 2012) and recorded by the national center for cause-of-death statistics and epidemiology (http://www.cepidc.vesinet.inserm.fr/, accessed July 4, 2012). The cancer incidence and mortality rates were assumed to be homogeneously distributed when extrapolating lifetime risks from the period 2000–2005 to the period 2004–2009. Note, however, that leukemia incidence rates included only new diagnoses of acute (all histology codes) and chronic lymphoid leukemia.

Age-specific sex ratios in the general population from 2000 to 2005, estimated from the national census (http://www.ecosante.fr/index2.php?base=FRAN&langh=FRA&langs=FRA&sessionid, accessed July 4, 2012), were used for further gender-averaged calculations and were assumed to be constant over the study period.

Dose–response models and excess risk estimation

Dose–response models, based on Poisson's disease models (Breslow and Day 1987), which were estimated from both the LSS and medically exposed populations, were considered pertinent for risk prediction in our target population. The excess absolute risk (EAR) and the excess relative risk (ERR) models proposed by Preston et al. (2002) and Ron et al. (1995), both previously validated in medical studies and in the LSS dataset, were used for prediction of breast and thyroid cancers risks, respectively. For the other sites of cancer, no such meta-analyses have been published to the best of our knowledge. Thus, both additive and multiplicative risk transfer was considered, and the dose–response models proposed by Preston et al. (2007) and the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR 2006) for describing brain/CNS cancer incidence and leukemia mortality risks, respectively, from the LSS, were considered here.

Table 1 details the dose–response models and the estimated parameters. For breast cancer, the risk coefficient estimates and associated 95 % confidence intervals (CI), published in Preston et al. (2002), were applied directly. For thyroid cancer, risk estimates specific to gender and age at exposure were derived following the approach of the National Research Council (NRC 2006) in the absence of available data. First, an estimate of the unknown coefficient determining the adjustment to the ERR for age

at exposure (considered here as a continuous covariate) was derived, by linearly interpolating the gender-averaged log(ERR) values previously estimated by the US National Institutes of Health (NIH 2003) for age at exposure in increments of 5 years (from Ron et al. (1995)). Next, the probability of a higher radiation-induced effect in females, as emphasized in the primary analysis (Ron et al. 1995) and in a recent report about thyroid cancer incidence in the LSS (Furukawa et al. 2013), was considered. A gender-specific risk coefficient estimate was thus derived by weighting the gender-averaged one by the odds ratio (OR) between genders estimated by Ron et al. (1995) while assuming that the gender and age at exposure effects were independent.

Finally, for leukemia and brain/CNS cancer, the risk coefficients and associated 95 % CIs were estimated by fitting the selected dose–response models to the LSS dataset, available online from the Radiation Effects Research Foundation (RERF) Web site (http://www.rerf.or.jp/library/dl_e/index.html, accessed July 4, 2012) and using Epicure/AMFIT software (Preston et al. 1993). We used both the original dataset of brain/CNS cancer incidence (Preston et al. 2007) and the latest update of leukemia mortality (Ozasa et al. 2012). The dose–response relation between exposure and risk of leukemia incidence was assumed to be relevantly described by mortality data. Indeed, the latter were considered to be a good proxy for the incidence rates, which were not adequately recorded, due to poor prognosis after diagnosis during the follow-up of the LSS cohort members (NRC 2006).

Prediction of cancer risks in the target population

Measures of risk

Lifetime attributable risk (LAR) was defined as the cumulative excess risk potentially induced by any single CT examination, of developing a primary cancer from age at exposure e to a given attained age a. For each cancer site c, gender g, age at exposure e, attained age a, and organ dose d, the following formulation, noted $\mathrm{LAR}^c(g,e,a,d)$, was derived from Kellerer et al. (2001) and Vaeth and Pierce (1990):

$$\mathrm{LAR}^c(g,e,a,d) = \frac{1}{\mathrm{DDREF}} \int_e^a F^c_{\mathrm{lag}}(t-e) M^c(g,e,t,d) S(g, a_{\min} = e, t) \mathrm{d}t$$

LAR^c (g,e,a,d) denotes the integral over attained ages $t = e$ through $t = a$ ($a = 100$ or $a = e+25$ afterward) of excess risks noted M^c (g,e,t,d) and defined as the following weighted arithmetic mean:

Table 1 Excess relative (ERR) and absolute (EAR) risk models, maximum likelihood estimates and associated 95 % confidence intervals (CIs) used for predicting potential risks of radiation-induced cancers

Breast cancer (women only) (Preston et al. (2002) model)	
$\mathrm{EAR}(e,a,d).\mathrm{PY}^{-1} = \beta.d.\exp[\delta.(e-25)].(a/50)^{\gamma}$	
$\beta = 9.9$	(7.1; 14.0)
$\delta = -0.040$	(−0.051; −0.028)
$(a < 50)\ \gamma_1 = 3.5$	(2.4; 4.9)
$(a \geq 50)\ \gamma_2 = 1.1$	(−0.4; 2.4)
Thyroid cancer (model derived from Ron et al. (1995) and NIH (2003) estimations)	
$\mathrm{ERR}(g,e,d) = \beta.d.\exp[\Theta.g + \delta.e]$	
$\beta = 9.449$	(3.937; 22.800)
$\delta = -0.083$	(−0.119; −0.046)
$\Theta = 0.346$	(−0.035; 0.715)
$g = -1$ for male, 1 for female	
Brain/CNS cancer (estimations from the models proposed by Preston et al. (2007) fitted to the LSS data (Preston et al. 2007))	
$\mathrm{ERR}(e,d) = \beta.d.\exp[\delta.[e/25]]$	
$\beta = 2.493$	(0.550; 13.680)
$\delta = -2.304$	(−18.950; −0.147)
$\mathrm{EAR}(d).10^{-4}\ \mathrm{PY} = \beta.d$	
$\beta = 0.508$	(0.120; 1.037)
Leukemia [estimations from the models proposed by UNSCEAR (2006) fitted to the LSS data (Ozasa et al. 2012)]	
$\mathrm{ERR}(a,\mathrm{d}) = (\alpha.\mathrm{d} + \beta.\mathrm{d}^2).\exp[\gamma.\ln[\mathrm{a}/50]]$	
$\alpha = 1.612$	(0.124; 3.558)
$\beta = 1.551$	(0.621; 2.579)
$\gamma = -1.634$	(−2.419; −0.956)
$\mathrm{EAR}(g,e,a,d).10^{-4}\mathrm{PY} = (\alpha.d + \beta.d^2).\exp[\Theta.g + \gamma.\ln[(a-e)/25]]$	
$\alpha = 0.972$	(0.088; 1.982)
$\beta = 0.921$	(0.3495; 1.557)
$\gamma = -0.488$	(−0.856; −0.129)
$\Theta = -0.258$	(−0.464; −0.032)
$g = -1$ for male, 1 for female	

The brain/CNS cancer and leukemia models were here specified as in the original reports (Preston et al. 2007; UNSCEAR 2006) but fitted on centered data to facilitate computation of LRT-based CIs

e age at exposure (in years), *a* attained age (in years), *g* gender, *d* organ dose (Gy), *PY* person-year, *CNS* central nervous system

$$M^c(g,e,t,d) = \omega_{\mathrm{ERR}}\mathrm{ERR}^c(g,e,t,d)\lambda^c(g,t) + (1-\omega_{\mathrm{ERR}})\mathrm{EAR}^c(g,e,t,d)$$

where $\lambda^c(g,t)$ is a cancer-specific incidence rate at zero dose, gender g, and attained age t; ERR^c (g,e,t,d) and EAR^c (g,e,t,d) quantify, respectively, the proportional and additional impact in the cancer risk (at cancer site c) for gender g, age at exposure e, and attained age t in response to an organ dose d; ω_{ERR} is a weighting parameter between 0 and 1 to account, to some extent, for uncertainty in the dose–response model in population-to-population risk projection; F^c_{lag} is a

cancer-specific sigmoid function to describe a smoothed increase in excess cancer risk during a conventional latency period (Kocher et al. 2008; Berrington de Gonzalez et al. 2012); $S(g,a_{\min} = e,t)$ is the gender-specific survival probability: it denotes the conditional probability in the unexposed population alive at the age at exposure e of reaching at least age t cancer-free (Kellerer et al. 2001); the dose and dose-rate effectiveness factor (DDREF) proposed by the International Commission on Radiological Protection (ICRP) (ICRP 2005) is applied here to correct some potential bias induced when extrapolating excess risks under the linear dose–response relation assumption through dose ranges from those of the datasets used for fitting the models to the lower doses of the simulated CT exposures. No DDREF was considered for extrapolation from the linear-quadratic models of leukemia risk, which already describes a curvature in the dose–response relation.

To allow realistic comparisons with cancer risks in individuals not exposed to CT, the lifetime fractional risk (LFR) (Kellerer et al. 2001) was also calculated as follows:

$$\mathrm{LFR}^{c}(g,e,a,d) = \frac{\mathrm{LAR}^{c}(g,e,a,d)}{\mathrm{LBR}^{c}(g,a_{\min} = e,a)}$$

where $\mathrm{LBR}^{c}(g,a_{\min},a)$ is the cancer- and gender-specific lifetime background risk (LBR) of primary cancer incidence, over a specific life period from the age a_{min} (set at e for the LFR calculation) to an attained age a, in individuals unexposed to CT scans (Vaeth and Pierce 1990):

$$\mathrm{LBR}^{c}(g,a_{\min},a) = \int_{a_{\min}}^{a} \lambda^{c}(g,t)S(g,a_{\min},t)\mathrm{d}t$$

Gender-averaged excess and background risks were calculated as mean predictions for both genders weighted by sex ratios at each age.

Finally, overall cumulative excess and background risks were predicted in simulated populations exposed to repeated CT examinations during childhood and supposed to have the same demographic and exposure characteristics as the target population. $\mathrm{LAR}^{c}_{\mathrm{pop}}$ is then a cumulative excess risk of cancer incidence among individuals followed from their birth for P years and undergone one or more CT examinations before the age of 10 years:

$$\mathrm{LAR}^{c}_{\mathrm{pop}} = \sum_{i=1}^{N}\sum_{k=1}^{m_i}\mathrm{LAR}^{c}(g_i, e_{\mathrm{ik},a=P,d_{ik}})$$

where N is the total number of individuals in the simulated population, m_i is the number of CT scans undergone by the individual i (i = 1,…,N), set here at the average number of CT scans per child in the target population (i.e., $m_i = 1.5$) for all i; P is the total duration of follow-up of the population from birth (including the 10-year exposure period); $\mathrm{LAR}^{c}(g_i, e_{\mathrm{ik},a=P,d_{\mathrm{ik}}})$ denotes the cumulative excess risk potentially induced by the kth CT examination—undergone by the child i and related to a specific organ dose d_{ik}—of developing a primary cancer c from age at exposure e_{ik} to attained age a at the end of the time of follow-up P ($P \geq e_{\mathrm{ik}}$ for all i = 1,…,N and k = 1,…,m_i). Excess risks of solid cancer were here predicted only from the examinations leading to direct exposure to the organ or tissue for which the site of cancer was of interest; risks of leukemia were assumed to be potentially induced by all the types of CT considered.

The total number of (background and excess) incident cases of cancer, noted C^{c}_{pop}, that could be observed in the exposed simulated population was predicted as a realization of Poisson's distribution with mean and variance both equal to the sum of $\mathrm{LAR}^{c}_{\mathrm{pop}}$ and $\mathrm{LBR}^{c}_{\mathrm{pop}}$ where

$$\mathrm{LBR}^{c}_{\mathrm{pop}} = \sum_{i=1}^{N}\mathrm{LBR}^{c}(g_i, a_{\min} = 0,\ a = P)$$

Predicted standardized incidence ratios (SIRs), noted $\mathrm{SIR}^{c}_{\mathrm{pop}}$, were then derived as ratios between C^{c}_{pop} and the "expected" number of incident cases of cancer c in the French general population, considered here as unexposed. This expected number of cancers was approximated by the $\mathrm{LBR}^{c}_{\mathrm{pop}}$, which is the sum over N individuals of the age- and gender-specific background rates of incidence of the general population, weighted by the cancer-free survival function $S(g,a_{\min} = 0,t)$. From the predicted C^{c}_{pop} and $\mathrm{SIR}^{c}_{\mathrm{pop}}$, the power to detect statistically significant $\mathrm{SIR}^{c}_{\mathrm{pop}}$ in the simulated population and the minimal detectable true value of SIR were calculated under the assumption that C^{c}_{pop} follows Poisson's distribution with mean and variance both equal to $\mathrm{LBR}^{c}_{\mathrm{pop}}$ under the null hypothesis of SIR equal to 1 (Breslow and Day 1987).

Characterization and propagation of uncertainties

Prediction in the target population of all the above measures of cancer risk (i.e., $\mathrm{LAR}^{c}(g,e,a,d)$, $\mathrm{LBR}^{c}(g,a_{\min},a)$, $\mathrm{LAR}^{c}_{\mathrm{pop}}$, etc.) took into account the variability of the inputs (i.e., organ doses, cancer incidence, and mortality rates) and the uncertainty in each radiation-induced cancer risk model parameter following the large-sample frequency properties of the Bayesian statistics and implicitly assuming a uniform prior density on each parameter (Gelman et al. 2004).

- Organ dose variability—For each type of CT and age group, the variability of the organ doses was characterized by the empirical distribution in the target population over the radiological protocols. For each organ or tissue, a single dose value (not necessarily different from one protocol to another) was computed by protocol (i.e., for specific type of CT, patient's age

group, hospital, and period); the distributions of organ dose were then discrete.

- Background rate variability—The number of background incident cancers and deaths were assumed to follow Poisson's distribution with mean and variance both equal to the average French incidence and mortality rates over the period 2000–2005.
- Latency period—From an approach applied elsewhere (Kocher et al. 2008; Berrington de Gonzalez et al. 2012), the minimal latency period was characterized by a site-specific sigmoid function $F^c_{\text{lag}}(t-e)$ of the time after exposure necessary for expression of a potential radiation-induced effect:

$$F^c_{\text{lag}}(t-e) = \frac{1}{1+\exp(-(t-e-\theta^c)/S^c)}$$

where θ^c is the time since exposure $(t-e)$ at the inflection point (i.e., where the function equals 0.5) and S^c is the shape parameter that defines the steepness of the function. θ^c was defined here as the usual minimal latency time, i.e., for instance, 2 years for leukemia. S^c was defined such that the above sigmoid function attained 0.99 at the minimum time after exposure for which a significant excess risk has been shown in relevant epidemiological studies. For breast cancer, however, an appropriate latency period was defined on goodness-of-fit criteria (Land et al. 2003). The above sigmoid function reached the values 0.50 and 0.99, respectively, at the following times from exposure: for cancers of the brain/CNS, 5 and 9.5 years (Neglia et al. 2006; Pettorini et al. 2008), of the breast, 10 and 15 years (Preston et al. 2002; Land et al. 2003), of the thyroid, 3 and 4 years (Cardis et al. 2006; Cardis and Hatch 2011), and for leukemia, 2 and 3.5 years (Cardis et al. 2006; NRC 2006; UNSCEAR 2006). The uncertainty for each site-specific inflection point θ^c was characterized by Beta–Pert distributions with the following minimal, modal, and maximal values: for cancers of the thyroid, 2.5, 3, 3.5, of the breast, 9.5, 10, 12, and of the brain/CNS 2.5, 5, 7.5, and for leukemia, 1.5, 2, and 2.5.
- High-to-low doses risk extrapolation—Uncertainty in the DDREF, applied for only solid cancers, was characterized by the lognormal density function (mean = log(1.5), SD = 0.09) estimated by the BEIR committee (NRC 2006).
- Population-to-population risk transport—For leukemia and brain/CNS cancer, average lifetime risks were predicted following weighted arithmetic means of LAR^c from additive and multiplicative models. The weight for the relative risk transport (noted w_{ERR}) was assumed to follow a Bernoulli distribution with mean = 0.7 (NRC 2006). The w_{ERR} for breast cancer was equal to 0 and for thyroid cancer, 1 (see Table 1).
- Model parameters—The LSS and medically exposed population datasets were considered large enough that it could be reasonably assumed that, given such data, the uncertainty distribution in most parameters followed an independent normal distribution centered at the maximum likelihood estimate (MLE) and with a standard error (SE) derived from the 95 % CI based on the likelihood ratio test (LRT). Exceptions were for the risk coefficient β of the breast cancer model and the parameters of the ERR model for CNS/brain cancer (see Table 1) for which the asymptotic normality seemed to be improved by log transformation (Gelman et al. 2004), and thus independent lognormal distributions were assumed. For thyroid cancer, the empirical distribution of the MLE for each parameter β and δ was first assessed by making several linear interpolations of sets of random values of log(ERR) simulated from normal distributions with means equal to each point estimate of log(ERR) (by increments of 5 years of exposure) and SEs both estimated by the NIH (2003). This allowed to derive the expected MLE and a 95 %CI for each parameter β and δ (Table 1). Then, the uncertainty distributions for those parameters were assumed to follow independent normal distributions centered at the corresponding expected MLEs and with a SE equal to the empirical SE of the MLE. The uncertainty distribution for gender effect Θ was derived from the OR between genders to which we assigned a lognormal distribution with a mean equal to log(MLE) and a SE derived from the two-sided score test p value (Ron et al. 1995). Considering an asymptotically equivalent Wald test, we estimated that $\text{OR}_{\text{male:female}} = 0.50$ 95 % CI [0.24;1.07].

Uncertainties in all the above parameters and variability in the inputs were propagated through the dose–response models and the risk measures by standard Monte Carlo simulations (Phillips 2003) to derive uncertainty distributions of the outcomes of interest: the predicted cancer risks by type of CT and for each gender, age at exposure, and site of cancer. Basically, 10,000 random sets of values for inputs and parameters were generated with WinBUGS 1.4 (Lunn et al. 2000), here used as a simulation tool, to provide an empirical uncertainty distribution of the predicted cumulative excess (and background) risks of each cancer.

Results

Description of the CT exposures in the target population

Between 2004 and 2009, 65,675 children younger than 10 years underwent 105,558 CT scans in the 15 participating hospitals; 24.5 % of the examinations were in

Table 2 Number of radiological protocols and computed tomography (CT) examinations and summary statistics of the empirical distributions of organ doses from CT examinations in the target population of children exposed before the age of 10 years

CT type	Number of radiological protocols (hospitals)[a]	Number of examinations	Median, minimum–maximum organ dose (mGy) according to age at examination							
			<1 year				1–10 years			
			Bone marrow	Brain	Thyroid	Breasts	Bone marrow	Brain	Thyroid	Breasts
Skull/brain	27 (15)	49,024	6	21			4	27		
			2–15	8–55			1–8	6–56		
Middle ear	22 (13)	5,503	8	18			2	9		
			2–14	4–29			1–6	2–20		
Cervical spine	9 (7)	3,521	8		28		3		21	
			1–10		3–36		1–3		6–22	
Chest	27 (15)	23,018	2		8	8	1		7	7
			1–6		3–25	2–23	<0.5–4		3–25	3–25
Abdomen +pelvis	27 (15)	6,849	2			5	3			2
			1–4			1–10	1–4			1–10

[a] Each radiological department (hospital) drew up one radiological protocol for a defined anatomical area, a CT machine and a given use period according to the patients' age (or body weight) class

children younger than 1 year old and 42.4 % in girls. The five types of CT of interest here accounted for 84.5 % of the 100,332 examinations for which the anatomical area imaged was known: 57.9 % scans were of the skull/brain, 6.5 % the middle ear, 4.2 % the cervical spine, 27.2 % the chest, and 8.1 % the abdomen + pelvis (one examination could involve several anatomical areas).

Table 2 describes the organ doses by CT type and age group at examination. For given CT type and age group, the ratio between the highest and the lowest doses ranged from 3 to 15 and was about 10 in most cases.

Lifetime cancer risk attributable to a single CT examination

Table 3 presents summary statistics of the predictive distributions obtained for the gender-averaged LBR^c and LAR^c values by age at exposure and type of CT. Because the LBR^c values were essentially equivalent whether measured from age 1 month or age 10 years through age 100, only estimations from birth are shown. For all types of CT, the predictive medians of LAR^c were highest for the youngest ages at exposure and the width of the associated 90 % UIs decreased along with age at exposure. For leukemia and brain/CNS cancer, the LAR^c were similar between genders despite differences in background risks (Online Resource 1—Suppl. Table 2 gives LBR^c and LAR^c to age 100 by gender). For thyroid cancer, however, the LAR^c were 6–7 times higher in females than those in males. For instance, chest scans in 5-year-olds would lead to LBR^c and LAR^c of thyroid of 1,189 (90 % UI 1,136–1,242) and 51 (90 % UI 15–175) $\times 10^{-5}$, respectively, in females, and 371 (90 % UI 344–400) and 8 (90 % UI 2–27) $\times 10^{-5}$, respectively, in males. In comparison with LBR^c, the potential excess risks of thyroid cancer were then twice as high for females, whatever the time since exposure (see the values of LFR^c in Online Resource 1—Suppl. Tables 3 and 4).

Figure 1 displays the gender-averaged LAR^c per 100,000 children exposed to one CT examination at age 5, and LFR^c per 1,000 background cancers from age at exposure 5 to 100 year -old (Online Resource 1—Suppl. Table 4 shows values of LFR^c to age 100 by gender and age at exposure). It illustrates the decrease in LFR^c, though increase in LAR^c, with attained age, with different shapes for each cancer site due to the increase in the background risks, while the potential radiation-induced risks either remained constant or decreased with attained age or time since exposure after the latency period. A purely multiplicative risk model for thyroid cancer, not dependent on time since exposure, would result, however, in a constant LFR^c throughout life.

Cumulative excess risks of cancer 20 years after a single CT examination

Table 4 presents summary statistics of the predictive distribution of gender-averaged LAR^c per 100,000 children exposed to one CT examination at 5 year old (see Online Resource 1—Suppl. Table 1 for other ages at exposure) and gender-averaged LFR^c per 1,000 background cancers (if unexposed to CT), 20 years after a CT exposure. Although the LAR^c were lower at 20 years after a CT examination than throughout life, they were highest

Table 3 Predictive medians and associated 90 % uncertainty intervals of gender-averaged lifetime background risks (LBR^c) of primary cancers incidence, from birth to age 100, per 100,000 unexposed children, and gender-averaged lifetime attributable risks (LAR^c) per 100,000 children exposed to one computed tomography (CT) examination by type of CT, from several ages at exposure to age 100

CT type from birth to age 100	Site of cancer c	$LBR^c \times 10^{-5}$	$LAR^c \times 10^{-5}$ to age 100 according to age at exposure			
			1 month	1 year	5 years	10 years
Skull/brain	Brain and CNS	500 (478–522)	12 (2–83)	11 (2–73)	8 (1–55)	6 (0.2–41)
	Leukemia	779 (754–806)	17 (1–138)	13 (1–82)	4 (1–14)	3 (0.5–9)
Middle ear	Brain and CNS	500 (478–522)	8 (2–55)	7 (1–48)	2 (0.3–18)	2 (<0.1–13)
	Leukemia	779 (754–806)	16 (1–150)	13 (1–87)	2 (0.4–9)	2 (0.3–6)
Cervical spine	Thyroid	800 (769–830)	152 (26–474)	141 (24–440)	65 (17–196)	43 (11–134)
	Leukemia	779 (754–806)	17 (1–140)	13 (1–82)	3 (0.4–8)	2 (0.4–5)
Chest	Thyroid	800 (769–830)	46 (12–158)	43 (12–146)	31 (9–101)	20 (6–69)
	Breast[a]	11,380 (11,240–11,530)	62 (17–173)	60 (17–167)	55 (20–158)	45 (16–129)
	Leukemia	779 (754–806)	5 (0.4–41)	4 (0.4–25)	1 (<0.1–4)	1 (<0.1–2)
Abdomen + pelvis	Breast[a]	11,380 (11,240–11,530)	36 (7–107)	35 (7–103)	17 (5–79)	14 (4–64)
	Leukemia	779 (754–806)	5 (0.4–38)	4 (0.4–22)	3 (0.4–9)	2 (0.4–5)

CNS central nervous system

[a] In girls only

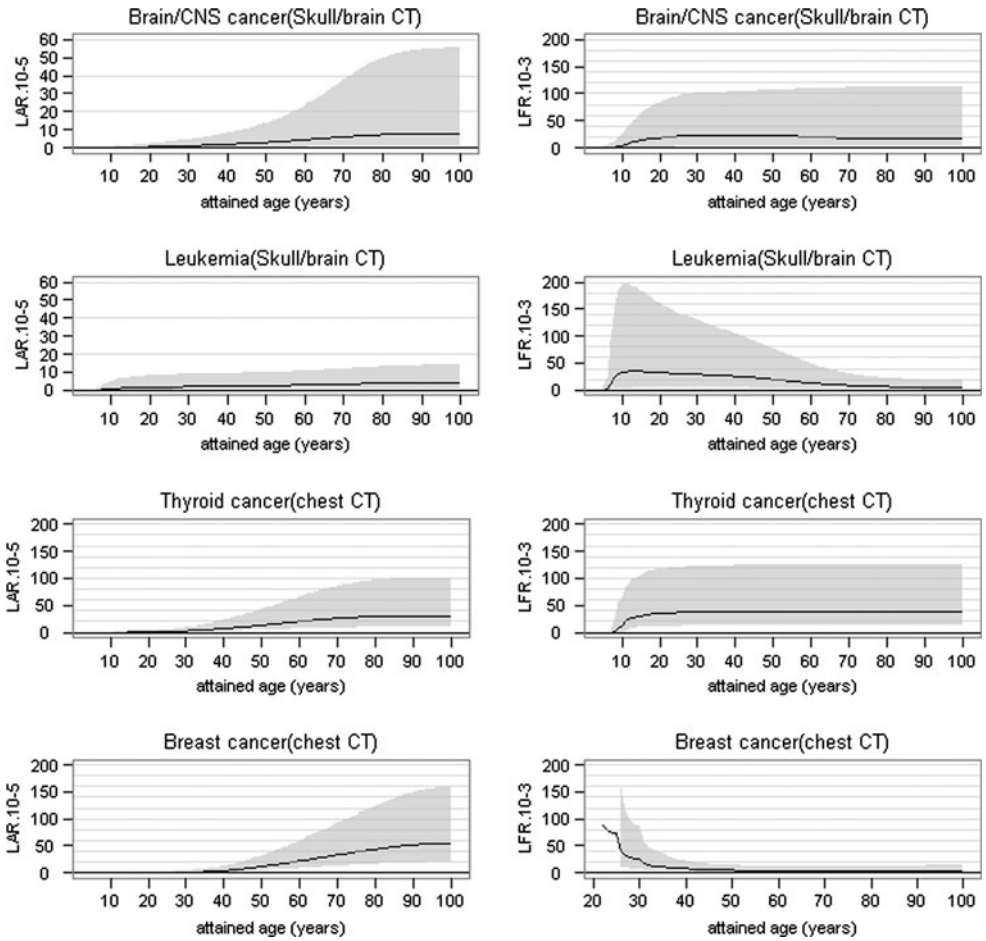


Fig. 1 Gender-averaged lifetime attributable risks (LAR^c) of cancer c incidence per 100,000 children exposed to one computed tomography (CT) examination at the age of 5 years (*left*) and gender-averaged lifetime fractional risks (LFR^c) per 1,000 background cancers (*right*), from age at exposure to 100 year old in a cancer-free population, for the most frequent CT types. *Black lines* represent the predictive medians of LAR^c and *gray areas* the associated 90 % uncertainty intervals. *CNS* central nervous system

relative to the background risks in the first decades after exposure, except for thyroid cancer, as illustrated also in Fig. 1 (see the LFR^c). In contrast to LAR^c to age 100, the cumulative excess risks of thyroid and breast cancer at 20 years after exposure increased slightly with age at exposure due to the strong increase in the background risks

Table 4 Predictive medians and associated 90 % uncertainty intervals of gender-averaged lifetime attributable risks (LAR^c) of primary cancers incidence per 100,000 children exposed to one computed tomography (CT) examination at the age of 5 years and gender-averaged lifetime fractional risk (LFR^c) of primary cancers incidence per 1,000 background cancers, by type of CT and age at exposure, 20 years after CT exposure

CT type	Site of cancer *c*	$LAR^c \times 10^{-5}$	$LFR^c \times 10^{-3}$ 20 years after exposure by age at exposure			
			1 month	1 year	5 years	10 years
Skull/brain	Brain and CNS	1 (0.1–3)	29 (6–126)	25 (4–109)	21 (2–95)	17 (0.3–87)
	Leukemia	2 (0.2–9)	165 (8–1,748)	111 (7–960)	31 (4—144)	23 (4–68)
Middle ear	Brain and CNS	0.2 (<0.1–1)	19 (3–84)	17 (3–71)	7 (0.5–32)	5 (0.1–28)
	Leukemia	1 (0.2–6)	162 (7–1,877)	109 (7–1022)	18 (3–94)	13 (2–46)
Cervical spine	Thyroid	3 (1–8)	183 (31–568)	169 (29–529)	78 (20–236)	51 (13–160)
	Leukemia	1 (0.2–5)	159 (5–1,772)	107 (4–961)	19 (3–84)	14 (3–39)
Chest	Thyroid	1 (0.4–4)	56 (15–188)	52 (14–174)	37 (11–120)	24 (7–82)
	Breast[a]	0.5 (0.1–2)	583 (41–nc)	148 (24–nc)	75 (19–332)	18 (6–60)
	Leukemia	0.5 (<0.1–2)	50 (2–528)	33 (2–290)	8 (< 0.1–38)	6 (< 0.1–19)
Abdomen + pelvis	Breast[a]	0.2 (<0.1–0.9)	345 (18–nc)	86 (10–nc)	25 (5–162)	6 (1–30)
	Leukemia	1 (0.2–5)	50 (2–480)	34 (2–266)	20 (3–90)	14 (3–42)

CNS central nervous system, *nc* not computed because lower bound of cumulative background risk of breast cancer incidence was 0 before the age of 22 years

[a] In girls only

from the age of 25 and even more from 30 years (Online Resource 1—Suppl. Table 1). No such trend was observed for either leukemia or CNS/brain cancer, for which the annual incidence rates remained essentially constant for all ages.

Variability of lifetime excess risk across the radiological protocols

Figure 2 shows gender-averaged LAR^c from age at exposure 5 to age 100 per 100,000 children (y-axis) in relation to the cumulative frequency, in the target population, of skull/brain or chest CT examinations associated with the given organ doses for which the LAR^c were predicted (x-axis). It illustrates the variability in potential excess risks, for a given CT type, subsequent to dose variability in the target population. In particular, while 50 % of the 5-year-old girls who had one chest scan would have been subjected to a LAR^c of breast cancer equal to or <54 (90 % UI 27–109) $\times 10^{-5}$, 5 % of them received a dose associated with a potential excess risk equal to or more than 124 (90 % UI 63–249) $\times 10^{-5}$. The LAR^c of thyroid cancer similarly varied from <30 (90 % UI 11–76) $\times 10^{-5}$ for 50 % of the children exposed to one chest scan to 68 (90 % UI 26–173) $\times 10^{-5}$ or more for the 95th percentile. Uncertainties in predictions did not allow to highlight the risk variability for brain/CNS cancer and leukemia as clearly, but the dose ranges between the radiological protocols were also wide (Table 2).

Overall cancer risks in populations having childhood CT examinations

Table 5 reports the predicted total (background and excess) number of incident cases of cancer that would be observed when following simulated exposed population, assuming the demographic and exposure characteristics of the target population, the power to detect $SIR^c_{pop} > 1$, and the minimal detectable true value of SIR according to survey scenarios. In a fictitious population of 100,000 exposed individuals, the power to detect significant SIR^c_{pop} was 20 % for leukemia and thyroid cancer by 20 and 50 years of follow-up, respectively, but would not exceed 10 % for CNS/brain and breast cancers even through 50 years of follow-up. Following such a population of one million individuals made a power of 80 % achievable for leukemia and thyroid cancer. For CNS/brain and breast cancer, a low performance was once more predicted, but the minimal detectable SIR decreased notably with increasing the duration of follow-up.

Discussion

Risk predictions here describe the potential radiation-induced risks of cancer specifically from standard CT scans in pediatrics. The QRA approach applied emphasizes that, although the potential lifetime excess risks induced by childhood CT were expected to be low, they would be noticeable during the first decades of life in comparison

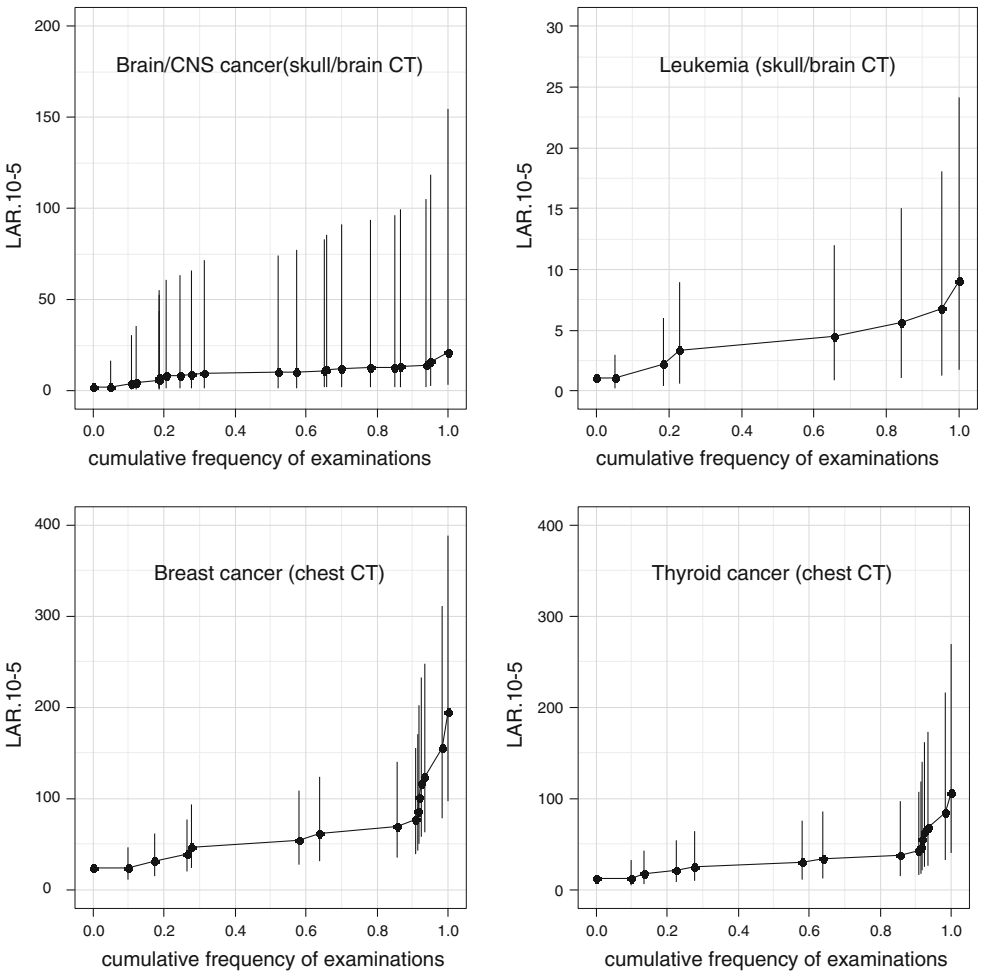


Fig. 2 Gender-averaged lifetime attributable risks (LAR^c) of cancer *c* incidence per 100,000 children exposed at 5 years of age to one examination of the most frequent types of computed tomography (CT) according to the cumulative frequency in the target population of such examinations associated with a given organ dose. For each specific value of organ dose *d* in the target population (related to one or several radiological protocols) from examinations at 5 years of age, the *y-axis* presents the associated predictive gender-averaged median of LAR^c (*black points*) and 90 % uncertainty intervals (*vertical lines*), and the *x-axis* indicates the cumulative frequency of such examinations associated with an organ dose less or equal to *d*. *CNS* central nervous system

with the background risks which remain low (Table 4; Fig. 1). In addition, the excess risks to children with scans at the age of 1 year could be 1.3–2.5 times higher for breast cancer and 2–3 times higher for thyroid cancer, compared with children exposed at the same doses at the age of 10 years (Table 3). On the whole, the results showed that 11 and 2 excess thyroid cancers, respectively, would be induced by 10,000 cervical spine examinations in 5-year-old girls and boys (i.e., 1 radiation-induced cancer in 1,500 scans for both genders, see Online Resource 1—Suppl. Table 5). Chest CT would lead to risks of breast cancer similar to those of thyroid cancer in females—about 6 excess cases per 10,000 scans in 5-year-old girls (i.e., 1 in 1,800 scans). The risk of breast cancer from abdominal imaging would be only one half to one-third the risk from chest CT (i.e., 1 in 2,800–7,100 scans according to age at exposure). The risk of brain/CNS tumors from head CT would be low (2–12 per 100,000 according to age at examination), but the frequency of these examinations (Table 2) might induce a noticeable collective impact. Despite the low doses, 1–5 cases of radiation-induced leukemia per 100,000 scans would occur in children exposed at the age of 5 years, regardless of the CT type, and those risks would be substantially higher in younger children. These results must nevertheless be interpreted cautiously in view of the acute uncertainty in the estimation of the bone marrow doses due to diffused exposure (Lechel et al. 2009). Slight differences between genders were predicted in excess risks of leukemia and brain/CNS cancer. For thyroid cancer, however, the background and radiation-related risks, each about twice as high for females than males, implied a substantially higher excess risk for girls exposed to CT who would have, moreover, a longer life expectancy (Tables 1 and 3).

Previous major risk assessments for CT exposure (Brenner et al. 2001; Berrington de Gonzalez and Darby 2004, 2009 Brenner and Hall 2007; Chodick et al. 2007; Smith-Bindman et al. 2009) have focused mainly on the risks of incidence of all cancers or cause-specific mortality for all ages at exposure. The present work aimed, on the contrary, at predicting cancer risk according to the characteristics of childhood exposures, and targeted the cancer sites which would appear as relevant for predicting the incident cases that could occur in the reference

Table 5 Medians and associated 90 % uncertainty intervals of predicted numbers of incident cancers (C^c_{pop}) in fictitious populations of individuals exposed to CT examinations before the age of 10 years, medians of predicted standardized incidence ratios (SIR^c_{pop}) and the associated power to detect significant differences to 1 at the 0.05 level, and minimal detectable SIR with a power of 80 %, according to the size and the duration of follow-up of the simulated exposed population

Site of cancer	Survey duration (in years)	C^c_{pop}		SIR^c_{pop}	Power (%) to detect $SIR^c_{pop} > 1$		Minimal detectable SIR with power of 80 %	
		Size of the exposed population ($\times 10^5$)						
			10		1	10	1	10
CNS/brain cancer	10	212	(156–274)	1.01	4	7	1.65	1.18
	20	368	(292–450)	1.02	6	9	1.47	1.14
	30	570	(472–677)	1.03	7	16	1.37	1.11
	50	1,428	(1,275–1,617)	1.03	10	29	1.23	1.07
Leukemia	10	564	(447–906)	1.10	17	70	1.39	1.11
	20	818	(676–1,192)	1.09	22	84	1.33	1.09
	30	1,010	(853–1,374)	1.09	22	85	1.29	1.08
	50	1,599	(1,409–1,979)	1.06	18	74	1.21	1.07
Thyroid cancer	10	16	(3–36)	1.01	2	5	4.30	1.73
	20	133	(90–183)	1.05	5	14	1.86	1.23
	30	683	(576–800)	1.05	11	34	1.34	1.10
	50	3,293	(3,033–3,625)	1.05	21	86	1.15	1.04
Breast cancer	10	0	(0–0)	–	–	–	–	–
	20	7	(0–27)	1.01	2	5	5.60	1.94
	30	469	(357–589)	1.01	5	8	1.41	1.12
	50	22,990	(22,210–23,800)	1.00	6	9	1.05	1.02

CNS central nervous system. The exposed population was considered here as individuals undergone one or more CT scans whatever the type of examination. Cumulative doses (mGy) to brain, bone marrow, thyroid gland, and breast (in girls only) per individual were 24 (13–36), 6 (4–8), 8 (4–11), 4 (2–8), respectively. Survey duration is the total duration of follow-up from birth to the end of the survey (it thus includes the 10-year period of exposure). Power to detect $SIR^c_{pop} > 1$ and minimal detectable SIR are related to the median values of SIR^c_{pop} and C^c_{pop}, respectively, and derived from one-sided exact tests with $\alpha = 0.05$ and the usual assumption that, under the null hypothesis of SIR = 1, the observed number of incident cancers, predicted as, is Poisson distributed with mean and variance both equal to the "expected" number of cancers in the general population (Breslow and Day 1987), approximated here by the LBR^c_{pop}

population—the *Enfant Scanner* cohort. Our predictions are therefore in most cases not directly comparable to the previous estimations. Brenner and Hall (2007) nevertheless reported, based on other risk models, slightly higher potential excess risks of leukemia mortality from head CT at 5–10 years of age for organ doses similar to those considered here, and similar risks from abdominal CT despite higher doses. QRA for all-cancer incidence as a single endpoint attributable to head CT scans have, however, yielded substantially higher risk predictions than those we could obtain by adding predicted risks of leukemia and brain/CNS cancer (Berrington de Gonzalez et al. 2009; Smith-Bindman et al. 2009).

In our view, targeted exposure to specific organs and limitations of models for all cancers and for some rare cancers did not allow, however, relevant predictions for providing a single measure of the risk of all cancers. Unlike previous predictions, the current risk assessment focused here on cancer sites for which significant associations have been shown and consistent estimations provided across several studies (breast and thyroid cancers). The potential risk of leukemia was also studied because of its strong association with the exposure of bone marrow to IR (Preston et al. 2004; Wakeford 2013), and intracranial cancers because pediatric CT involves mainly head examinations (Etard et al. 2010; Bernier et al. 2012b) even though the estimated risk models involve large degrees of uncertainty. These four cancer sites contribute to approximately 50 % of women's and 5 % of men's overall lifetime risk of cancer in the French general population (Belot et al. 2008). Prostate, colon, and lung cancers play a major role in the background risk, especially among men, but there is not yet sufficient evidence that IR affects prostate cancer (UNSCEAR 2006; Ozasa et al. 2012), pelvic CT was not frequent in children (Bernier et al. 2012b), and it would be difficult to predict the impact of tobacco intake on the relation between lung cancer and IR (Furukawa et al. 2010). A more complete overview of the potential risks associated with frequent types of CT in children will require taking into account other cancer sites, particularly

lung, liver, gastrointestinal tract, and skin (other than melanoma), based on an appropriate characterization of the dose–response relations and of the absorbed doses to the tissues.

The current QRA aimed to assess the magnitude of potential cancer risks from routine CT examinations in children without underlying conditions likely to reduce their cancer-free life expectancy. This limitation is related to the estimation of the cancer-free survival in the unexposed target population from which the excess risks were predicted. Although one can appropriately consider that the general population was almost entirely unexposed to CT in childhood (Etard et al. 2012), specific clinical conditions that result in CT imaging may well modify the children's probability of cancer-free survival (unknown in the current state of knowledge) in comparison with children who never receive such medical care, regardless of the potential effects of CT radiation. Thus, the probability of survival and of subsequent potential risks from CT radiation might be somewhat overestimated for some exposed children. The radiation-induced risks are otherwise not of significant concern for children at high risk of death due to their primary clinical conditions (Brenner et al. 2011). Thanks in part to improved diagnoses and medical monitoring by high-quality radiological imaging, many children who underwent CT scans might nonetheless have a long cancer-free life expectancy. Although specific mortality risks for them are difficult to assess, the high primary risk of cancer related to the underlying medical conditions likely concerns only a small percentage of the exposed patients (Hammer et al. 2009; Bernier et al. 2012a).

In a step beyond that of previous works on this topic, in the present work, current practices in routine care in pediatrics were taken into account in predicting lifetime cancer risks potentially induced by CT scans. The empirical organ dose distribution in the target population can be viewed as representative of radiological practices in French University hospitals during the survey period: the facilities were among those with the highest volume of activity and represented a wide geographical area. The frequency of examinations per hospital varied from 1.5 to 10 %, while one hospital accounted for more than 20 %. Doses in that hospital were nevertheless similar to the median values in the other facilities. The empirical organ dose distributions for cervical spine CT was built, however, from the protocols available in only seven hospitals among which two facilities accounted for almost 70 % of the examinations. For this type of CT, the risk predictions were thus essentially based upon the protocols in use in the two mentioned radiological units and associated otherwise with the highest doses. Median (minimum–maximum) effective doses (mSv) from examinations in children aged 1–10 years were 1 (<0.5–3) for the skull/brain, 1 (<0.5–1) for the middle ear, 2 (1–2) for the cervical spine, 3 (1–9) for chest scans, and 6 (2–12) for abdominal/pelvic CT scans. These results are similar to those from previous surveys in pediatric CT (McLean et al. 2003; Shrimpton et al. 2006).

Data from routine practices highlight here the variability in doses and thus in potential cancer risks across the radiological protocols implemented in 15 major hospitals in France. The predictive distributions of cancer risk did not, however, reflect uncertainties about the computational method for estimating organ doses and the inter-individual variability (related to the radiological parameters actually used at each examination and the heterogeneity in body and organ size compared with the characteristics of the phantoms used in the dose calculations) likely to explain some of this cross-protocol dose variability. We assumed that the dose values calculated for each protocol approximated the means of individual dose values for specific CT equipment, periods, and hospitals. Although these limitations on dose estimation led to an underestimation of the uncertainty in risk prediction, the results presented here show that 5–10 % of the examinations were carried out according to radiological protocols that resulted in much higher potential excess risks, 1.4–3.6 times higher than the 50th percentile of examinations. This variability in doses and subsequent potential cancer risks between the hospitals, resulting only from CT equipment and the specified technical parameters, suggests that the protocols for routine CT scans should be optimized to reduce doses.

Another important source of uncertainty in the QRA was the extrapolation of risk from the dose ranges in epidemiological studies to lower doses from simulated CT exposures and risk projection to the French population, which might have different background risks. The uncertainty factor applied to take into account the probability of a sublinear dose–response relation at low doses may lead to sizeable differences in risk predictions of solid cancers. If we had not applied any DDREF, the central estimations would indeed be 50 % higher and the UIs 20–35 % lower. In addition, a large uncertainty remained about the appropriate method for population-to-population risk transport, especially when the dose–response models were estimated from only one epidemiological dataset. The median values of LAR^c were here 2–10 times higher when we applied a multiplicative model at 10 mGy for predicting leukemia risks instead of considering an additive risk transport, and 1–4 times higher for CNS/brain cancer, depending on gender and age at exposure (Online Resource 2). Comparison of excess risks estimated from the LSS with those after repetitive exposures at high doses from radiotherapy has nevertheless supported the appropriateness of multiplicative risk transport, for leukemia at least, even though those medical studies do not yield results directly relevant for predicting risks from CT (Little 2001, 2008). Further,

the first results on risk of leukemia after CT exposures in childhood and early adulthood (Pearce et al. 2012; Mathews et al. 2013) reported consistent ERR estimates with the LSS data during the first years after exposure. At quite close level of exposure to CT, Karlsson et al. (1998) estimated also a risk of intracranial tumor incidence (ERR.Gy $-$ 1 = 0.0027 (95 % CI 0.0010.0–0.0056), mean follow-up 32 years) after radiotherapy for skin hemangioma (mean cumulative brain dose 70 mGy) in young children (0–7 years) consistent with that one we could estimate from the LSS dataset (ERR.Gy $-$ 1 = 0.0042 (95 % CI 0.0009–0.0131), mean follow-up 32 years) in children exposed before the age of 5 years up to 50 years after exposure. Other studies on risk of brain/CNS cancer after high-dose exposures (Shore et al. 2003; Sadetzki et al. 2005; UNSCEAR 2006; Schulze-Rath et al. 2008) or CT examinations (Pearce et al. 2012; Mathews et al. 2013), however, have produced very different estimates. In view of large uncertainties about the dose–response relation for CNS/brain cancer, a quantitative comparison of the available results may be worthwhile, particularly to better characterize the potential risks in children and infants for whom most data could be available.

Our study indicates a large degree of uncertainty attached to risk prediction, especially when multiplicative risk models were considered, that is, for leukemia, CNS/brain and thyroid cancers, and for the patients who were youngest at the time of examination. The characterization of uncertainties was nevertheless limited by subjective distribution assignments to the model parameters based on the results from specific contexts of exposure, as well as by uncharacterized measurement errors in dose estimation. Questions also remain about the modeling of the effects modifying the dose–response relation. For thyroid cancer, the risk prediction was based on a gender-specific risk coefficient, derived a posteriori from the results by Ron et al. (1995) and took the lack of significance of this parameter in the pooled analysis into account through the uncertainty analysis. The differences in central values of prediction risk between genders must nevertheless be interpreted very carefully as such a sex ratio was inconsistent in the original studies (Ron et al. 1995). Furthermore, assuming that the effects of gender and age at exposure were independent without validating the derived dose–response model against the unavailable original dataset may have led to use biased estimates for predicting excess risks according to characteristics at exposure. A previous QRA used another approach, based on the BEIR's methodology, for modeling the modifying effects of leukemia and CNS/brain cancer risks in the LSS (NRC 2006; Berrington de Gonzalez et al. 2012). The excess risks given at 10 mGy for the US population (Berrington de Gonzalez et al. 2012) were then mostly of a same order of magnitude as those from the methodology presented here (the risk predictions at exposure of 10 mGy are given in Online Resource 2). Our predictions, as the attached uncertainties, were nevertheless higher up to 1 year of age at exposure for leukemia (+30–60 %), and also in females for CNS/brain cancer as we did not consider any effect of gender on radiation-induced risks.

Specific epidemiological studies on childhood CT exposures should result in better characterization of the radiation-induced cancer risk, especially in terms of the uncertainties in risk prediction from other contexts of exposure. Several nationwide cohorts are thus underway or continuing to follow children and young adults exposed to CT scans (Bernier et al. 2012b; Krille et al. 2011; Pearce et al. 2012). Based on the QRA assumptions, low overall relative risks would be predictable, from 1 to 10 % depending on the site of cancer we consider and the duration of follow-up (Table 5). As stated above, the predictive risk of leukemia was consistent with the estimates from studies on CT exposures [SIR^{c}_{pop} = 1.09 here *vs* incidence rate ratio (excluding myelodysplasias) = 1.19 (95 % CI 1.03–1.37) (Mathews et al. 2013)]. The uncertainties in prediction of observable numbers of cases, which we detail above, may nevertheless substantially modify the predictable powers to detect such excess risks. Accordingly, very large populations should be followed during extended periods to characterize accurately the dose–response relation for childhood exposures and to confirm or invalidate the usual assumptions for extrapolation of risks from the LSS and high-dose medical studies to low-dose exposures such as routine CT examinations. For this purpose, the International Agency for Research on Cancer has set up the European project Epi-CT (Thierry-Chef et al. 2013) to gather national cohorts in nine countries and provide powerful results.

While further epidemiological results from ongoing cohorts are awaited, the results from QRAs emphasize that the expected clinical benefits of CT scans should be considered in light of their potential lifetime adverse risks. This issue is of special concern in children because most have a long-life expectancy and potential radiation-induced risks of cancer related to pediatric examinations may not be negligible in comparison with the background risks in the first decades of life. In clinical practice, management of those potential risks should be supported by optimization of the radiological protocols for routine examinations.

Acknowledgments We are particularly grateful to the radiologists working in the participating hospitals (France) who provided us with information about the radiological protocols used in their department: Pr N Boutry (CHU de Lille), Pr F Brunelle (CHU Necker-Enfants-Malades–Paris), Pr JF Chateil (CHU Pellegrin–Bordeaux), Pr E Dion (CHU Louis Mourier – Colombes), Pr H Ducou Le Pointe (CHU Armand Trousseau – Paris), Dr S Franchi (CHU de Bicêtre), Dr MF

Galloy (CHU de Nancy), Pr JM Garcier and Dr J Guersen (CHU de Clermont-Ferrand), Pr G Khalifa (CHU Saint-Vincent de Paul – Paris), Dr D Loisel (CHU d'Angers), Pr D Musset (CHU Antoine Béclère – Clamart), Pr D Pariente (CHU de Bicêtre), Pr P Petit (CHU de Marseille), Dr E Schmitt (CHU de Nancy), Pr G Sebag (CHU Robert Debré – Paris), Pr D Sirinelli (CHU Clocheville – Tours), Dr J Vial (CHU de Toulouse). We also thank Olivier Laurent (IRSN, France) very much for helpful discussions on methods at early stages of the work. This report makes use of data obtained from the Radiation Effects Research Foundation (RERF) in Hiroshima, Japan. RERF is a private foundation funded equally by the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare and the US Department of Energy through the US National Academy of Sciences. The data include information obtained from the Hiroshima City, Hiroshima Prefecture, Nagasaki City, and Nagasaki Prefecture Tumor Registries and the Hiroshima and Nagasaki Tissue Registries. The conclusions in this report are those of the authors and do not necessarily reflect the scientific judgment of RERF or its funding agencies. This work was funded by *La Ligue contre le cancer* (PRE09/MOB) and the French National Cancer Institute (*INCa*) (2011-1-PL-SHS-01-IRSN-1).

References

Adams MJ, Dozier A, Shore RE, Lipshultz SE, Schwartz RG, Constine LS, Pearson TA, Stovall M, Winters P, Fisher SG (2010) Breast cancer risk 55 + years after irradiation for an enlarged thymus and its implications for early childhood medical irradiation today. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 19(1):48–58

Baysson H, Etard C, Brisse HJ, Bernier MO (2012) Diagnostic radiation exposure in children and cancer risk: current knowledge and perspectives. Arch Pediatr 19(1):64–73

Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jougla E, Benhamou E, Delafosse P, Guizard AV, Molinie F, Danzon A, Bara S, Bouvier AM, Tretarre B, Binder-Foucard F, Colonna M, Daubisse L, Hedelin G, Launoy G, Le Stang N, Maynadie M, Monnereau A, Troussard X, Faivre J, Collignon A, Janoray I, Arveux P, Buemi A, Raverdy N, Schvartz C, Bovet M, Cherie-Challine L, Esteve J, Remontet L, Velten M (2008) Cancer incidence and mortality in France over the period 1980–2005. Rev Epidemiol Sante Publique 56(3):159–175

Bernier MO, Mezzarobba M, Maupu E, Caer-Lorho S, Brisse HJ, Laurier D, Brunelle F, Chatellier G (2012a) Role of French hospital claims databases from care units in epidemiological studies: the example of the "Cohorte Enfant Scanner" study. Rev Epidemiol Sante Publique 60(5):363–370

Bernier MO, Rehel JL, Brisse HJ, Wu-Zhou X, Caer-Lorho S, Jacob S, Chateil JF, Aubert B, Laurier D (2012b) Radiation exposure from CT in early childhood: a French large-scale multicentre study. Br J Radiol 85(1009):53–60

Berrington de Gonzalez A, Darby S (2004) Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. Lancet 363(9406):345–351

Berrington de Gonzalez A, Mahesh M, Kim KP, Bhargavan M, Lewis R, Mettler F, Land C (2009) Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. Arch Intern Med 169(22):2071–2077

Berrington de Gonzalez A, Apostoaei JA, Veiga LH, Rajaraman P, Thomas BA, Owen Hoffman F, Gilbert E, Land C (2012) RadRAT: a radiation risk assessment tool for lifetime cancer risk projection. J Radiol Prot 32(3):205–222

Boice JD Jr, Preston D, Davis FG, Monson RR (1991) Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. Radiat Res 125(2):214–222

Brenner DJ, Hall EJ (2007) Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. N Engl J Med 357(22):2277–2284

Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W (2001) Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. Am J Roentgenol 176(2):289–296

Brenner DJ, Shuryak I, Einstein AJ (2011) Impact of reduced patient life expectancy on potential cancer risks from radiologic imaging. Radiology 261(1):193–198

Breslow NE, Day NE (1987) Statistical methods in cancer research. Volume II–The design and analysis of cohort studies. IARC Sci Publ 82:1–406

Cardis E, Hatch M (2011) The Chernobyl accident-an epidemiological perspective. Clin Oncol 23(4):251–260

Cardis E, Howe G, Ron E, Bebeshko V, Bogdanova T, Bouville A, Carr Z, Chumak V, Davis S, Demidchik Y, Drozdovitch V, Gentner N, Gudzenko N, Hatch M, Ivanov V, Jacob P, Kapitonova E, Kenigsberg Y, Kesminiene A, Kopecky KJ, Kryuchkov V, Loos A, Pinchera A, Reiners C, Repacholi M, Shibata Y, Shore RE, Thomas G, Tirmarche M, Yamashita S, Zvonova I (2006) Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on. J Radiol Prot 26(2):127–140

Chodick G, Ronckers CM, Shalev V, Ron E (2007) Excess lifetime cancer mortality risk attributable to radiation exposure from computed tomography examinations in children. Isr Med Assoc J 9(8):584–587

Etard C, Sinno Tellier S, Aubert B (2010) [Exposure of the French population to ionizing radiation from medical diagnostic examinations in 2007] Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), Institut de Veille Sanitaire (InVS). http://www.irsn.fr/FR/Documents/RA2010/IRSN_INVS_Rapport_Expri_032010.pdf. Accessed Jan, 31 2013

Etard C, Sinno Tellier S, Empereur-Bissonnet P, Aubert B (2012) French population exposure to ionizing radiation from diagnostic medical procedures in 2007. Health Phys 102(6):670–679

Furukawa K, Preston DL, Lonn S, Funamoto S, Yonehara S, Matsuo T, Egawa H, Tokuoka S, Ozasa K, Kasagi F, Kodama K, Mabuchi K (2010) Radiation and smoking effects on lung cancer incidence among atomic bomb survivors. Radiat Res 174(1):72–82

Furukawa K, Preston D, Funamoto S, Yonehara S, Ito M, Tokuoka S, Sugiyama H, Soda M, Ozasa K, Mabuchi K (2013) Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure. Int J Cancer 132(5):1222–1226

Gelman A, Carlin JB, Stern HS, Rubin DB (2004) Bayesian data analysis (second ed). CRC/Chapman & Hall, Boca Raton

Hammer GP, Seidenbusch MC, Schneider K, Regulla DF, Zeeb H, Spix C, Blettner M (2009) A cohort study of childhood cancer incidence after postnatal diagnostic X-ray exposure. Radiat Res 171(4):504–512

Howe GR, McLaughlin J (1996) Breast cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and a comparison with breast cancer mortality in the atomic bomb survivors study. Radiat Res 145(6):694–707

Hsu WL, Preston DL, Soda M, Sugiyama H, Funamoto S, Kodama K, Kimura A, Kamada N, Dohy H, Tomonaga M, Iwanaga M, Miyazaki Y, Cullings HM, Suyama A, Ozasa K, Shore RE, Mabuchi K (2013) The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950–2001. Radiat Res 179(3):361–382

Huda W, Vance A (2007) Patient radiation doses from adult and pediatric CT. Am J Roentgenol 188(2):540–546

IARC (2012) International agency for research on cancer (IARC). IARC monographs volume 100D—a review of human carcinogens: Radiation. Lyon, France

ICRP (2005) Low-dose extrapolation of radiation-related cancer risk. ICRP Publication 99. Ann ICRP 35(4)

Karlsson P, Holmberg E, Lundell M, Mattsson A, Holm LE, Wallgren A (1998) Intracranial tumors after exposure to ionizing radiation during infancy: a pooled analysis of two Swedish cohorts of 28,008 infants with skin hemangioma. Radiat Res 150(3): 357–364

Kellerer AM, Nekolla EA, Walsh L (2001) On the conversion of solid cancer excess relative risk into lifetime attributable risk. Radiat Environ Biophys 40(4):249–257

Kocher DC, Apostoaei JA, Henshaw RW, Hoffman FO, Schubauer-Berigan MK, Stancescu DO, Thomas BA, Trabalka JR, Gilbert ES, Land CE (2008) Interactive radio epidemiological program (IREP): a web-based tool for estimating probability of causation/assigned share of radiogenic cancers. Health Phys 95(1):119–147

Krille L, Jahnen A, Mildenberger P, Schneider K, Weisser G, Zeeb H, Blettner M (2011) Computed tomography in children: multicenter cohort study design for the evaluation of cancer risk. Eur J Epidemiol 26(3):249–250

Krille L, Zeeb H, Jahnen A, Mildenberger P, Seidenbusch M, Schneider K, Weisser G, Hammer G, Scholz P, Blettner M (2012) Computed tomographies and cancer risk in children: a literature overview of CT practices, risk estimations and an epidemiologic cohort study proposal. Radiat Environ Biophys 51(2):103–111

Land CE, Tokunaga M, Koyama K, Soda M, Preston DL, Nishimori I, Tokuoka S (2003) Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950–1990. Radiat Res 160(6):707–717

Lechel U, Becker C, Langenfeld-Jager G, Brix G (2009) Dose reduction by automatic exposure control in multi detector computed tomography: comparison between measurement and calculation. Eur Radiol 19(4):1027–1034

Linet MS, Kim KP, Rajaraman P (2009) Children's exposure to diagnostic medical radiation and cancer risk: epidemiologic and dosimetric considerations. Pediatr Radiol 39(Suppl 1):S4–26

Little MP (2001) Comparison of the risks of cancer incidence and mortality following radiation therapy for benign and malignant disease with the cancer risks observed in the Japanese A-bomb survivors. Int J Radiat Biol 77(4):431–464

Little MP (2008) Leukaemia following childhood radiation exposure in the Japanese atomic bomb survivors and in medically exposed groups. Radiat Prot Dosimetry 132(2):156–165

Lunn DJ, Thomas A, Best N, Spiegelhalter D (2000) WinBUGS: a Bayesian modelling framework: concepts, structure, and extensibility. Stat Comput 10:325–337

Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, Giles GG, Wallace AB, Anderson PR, Guiver TA, McGale P, Cain TM, Dowty JG, Bickerstaffe AC, Darby SC (2013) Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. Br Med J 346:f2360

Mattsson A, Ruden BI, Hall P, Wilking N, Rutqvist LE (1993) Radiation-induced breast cancer: long-term follow-up of radiation therapy for benign breast disease. J Natl Cancer Inst 85(20):1679–1685

McLean D, Malitz N, Lewis S (2003) Survey of effective dose levels from typical paediatric CT protocols. Australas Radiol 47(2):135–142

Mettler FA Jr, Huda W, Yoshizumi TT, Mahesh M (2008a) Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog. Radiology 248(1):254–263

Mettler FA, Thomadsen BR, Bhargavan M, Gilley DB, Gray JE, Lipoti JA, McCrohan J, Yoshizumi TT, Mahesh M (2008b) Medical radiation exposure in the U.S. in preliminary results. Health Phys 95(5):502–507

NCRP (2012) National council on radiation protection and measurements (NCRP) uncertainties in the estimation of radiation risks and probability of disease causation report No 171. NCRP Bethesda, MD

Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, Yasui Y, Kasper CE, Mertens AC, Donaldson SS, Meadows AT, Inskip PD (2006) New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. J Natl Cancer Inst 98(21): 1528–1537

NIH (2003) Report of the NCI-CDC working group to revise the 1985 NIH radioepidemiological tables. National Institutes of Health (NIH) Publication No. 03-5387. Bethesda, MD

NRC (2006) Committee to assess health risks from exposure to low levels of ionizing radiation, national research council (NRC). Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII—Phase 2. National Academy of Sciences, Washington, DC

Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, Kasagi F, Soda M, Grant EJ, Sakata R, Sugiyama H, Kodama K (2012) Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950–2003: an overview of cancer and noncancer diseases. Radiat Res 177(3):229–243

Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, Howe NL, Ronckers CM, Rajaraman P, Sir Craft AW, Parker L, Berrington de Gonzalez A (2012) Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. Lancet 380(9840):499–505

Pettorini BL, Park YS, Caldarelli M, Massimi L, Tamburrini G, Di Rocco C (2008) Radiation-induced brain tumours after central nervous system irradiation in childhood: a review. Childs Nerv Syst 24(7):793–805

Phillips CV (2003) Quantifying and reporting uncertainty from systematic errors. Epidemiology 14(4):459–466

Preston D, Lubin J, Pierce DA, McConney M (1993) Epicure users guide. Hirosoft, Seattle

Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, Boice JD Jr (2002) Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. Radiat Res 158(2):220–235

Preston DL, Pierce DA, Shimizu Y, Cullings HM, Fujita S, Funamoto S, Kodama K (2004) Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. Radiat Res 162(4):377–389

Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K (2007) Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. Radiat Res 168(1):1–64

Richardson D, Sugiyama H, Nishi N, Sakata R, Shimizu Y, Grant EJ, Soda M, Hsu WL, Suyama A, Kodama K, Kasagi F (2009) Ionizing radiation and leukemia mortality among Japanese atomic bomb survivors, 1950–2000. Radiat Res 172(3):368–382

Ron E (2003) Cancer risks from medical radiation. Health Phys 85(1):47–59

Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, Schneider AB, Tucker MA, Boice JD Jr (1995) Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. Radiat Res 141(3):259–277

Ronckers CM, Doody MM, Lonstein JE, Stovall M, Land CE (2008) Multiple diagnostic X-rays for spine deformities and risk of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 17(3): 605–613

Sadetzki S, Chetrit A, Freedman L, Stovall M, Modan B, Novikov I (2005) Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. Radiat Res 163(4):424–432

Schulze-Rath R, Hammer GP, Blettner M (2008) Are pre- or postnatal diagnostic X-rays a risk factor for childhood cancer? A systematic review. Radiat Environ Biophys 47(3):301–312

Shore RE, Moseson M, Harley N, Pasternack BS (2003) Tumors and other diseases following childhood x-ray treatment for ringworm of the scalp (Tinea capitis). Health Phys 85(4):404–408

Shrimpton PC, Jones DG, Hillier MC (1991) Survey of CT practice in the UK; Part 2: dosimetric aspects. London, UK

Shrimpton PC, Hillier MC, Lewis MA, Dunn M (2006) National survey of doses from CT in the UK: 2003. Br J Radiol 79(948):968–980

Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, Stovall M, Smith SA, Liu Y, Berkow RL, Hammond S, Neglia JP, Meadows AT, Sklar CA, Robison LL, Inskip PD (2005) Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. Lancet 365(9476): 2014–2023

Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim KP, Mahesh M, Gould R, Berrington de Gonzalez A, Miglioretti DL (2009) Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. Arch Intern Med 169(22):2078–2086

Smith-Bindman R, Miglioretti DL, Johnson E, Lee C, Feigelson HS, Flynn M, Greenlee RT, Kruger RL, Hornbrook MC, Roblin D, Solberg LI, Vanneman N, Weinmann S, Williams AE (2012) Use of diagnostic imaging studies and associated radiation exposure for patients enrolled in large integrated health care systems, 1996–2010. JAMA 307(22):2400–2409

Stamm G, Nagel HD (2002) CT-expo–a novel program for dose evaluation in CT. Rofo 174(12):1570–1576

Thierry-Chef I, Dabin J, Friberg EG, Hermen J, Istad TS, Jahnen A, Krille L, Lee C, Maccia C, Nordenskjold A, Olerud HM, Rani K, Rehel JL, Simon SL, Struelens L, Kesminiene A (2013) Assessing organ doses from paediatric CT scans–a novel approach for an epidemiology study (the EPI-CT study). Int J Environ Res Public Health 10(2):717–728

Tukenova M, Guibout C, Hawkins M, Quiniou E, Mousannif A, Pacquement H, Winter D, Bridier A, Lefkopoulos D, Oberlin O, Diallo I, de Vathaire F (2011) Radiation therapy and late mortality from second sarcoma, carcinoma, and hematological malignancies after a solid cancer in childhood. Int J Radiat Oncol Biol Phys 80(2):339–346

UNSCEAR (2006) Report of the United Nations scientific committee on the effects of atomic radiation. UNSCEAR 2006 report. Volume I. Annex A: epidemiological studies of radiation and cancer United Nations, New York

UNSCEAR (2008) Report of the United Nations Scientific committee on the effects of atomic radiation. UNSCEAR 2008 report. Volume I. Annex A: medical radiation exposures. United Nations, New York

Vaeth M, Pierce DA (1990) Calculating excess lifetime risk in relative risk models. Environ Health Perspect 87:83–94

Wakeford R (2013) The risk of childhood leukaemia following exposure to ionising radiation—a review. J Radiol Prot 33(1):1–25

– ONLINE RESOURCE 1 –

The supplementary Tables 1 and 2 give summary statistics of the predictive distributions of Lifetime Background Risks (LBR^c) of primary cancer *c* incidence, from birth to age 20 and 100 respectively, per 100,000 unexposed children, and Lifetime Attributable Risks (LAR^c) of primary cancers incidence per 100,000 children exposed to one computed tomography (CT) examination, from several ages at exposure to 20 years after the exposure and to age 100 respectively.

The supplementary Tables 3 and 4 provide summary statistics of LAR^c per 100,000 children exposed to one CT examination at the age of 5 years to age 25 and 100 respectively, and Lifetime Fractional Risk (LFR^c) of primary cancers incidence per 1,000 background cancers, from several ages at exposure to 20 years after the exposure and to age 100 respectively.

Supplementary Tables 2 and 3 show the same risk measures as in Table 3 and 4 of the paper but here according to the gender; Supplementary Tables 1 and 4 give those results with different times after exposure

Supplementary Table 5 gives the numbers of scans that would induce one excess cancer, by type of CT and age at examination, for both genders. Those values are equivalent to those of Lifetime Attributable Risks (LAR^c) presented in Table 3 of the paper.

Supplementary Table 1 Predictive medians and associated 90% uncertainty intervals of Lifetime Background Risks (LBR^c) of primary cancers *c* incidence by gender, from birth to age 20, per 100,000 unexposed children, and Lifetime Attributable Risks (LAR^c) 20 years after exposure per 100,000 children exposed to one computed tomography (CT) examination, by type of CT, age at exposure and gender

		female					male				
CT type	site of cancer *c*	$LBR^c \times 10^{-5}$ from birth to age 20	$LAR^c \times 10^{-5}$ 20 years after exposure, age at exposure				$LBR^c \times 10^{-5}$ from birth to age 20	$LAR^c \times 10^{-5}$ 20 years after exposure, age at exposure			
			1 month	1 year	5 years	10 years		1 month	1 year	5 years	10 years
skull/brain	brain & CNS	34	1	1	1	1	37	1	1	1	1
		25-44	0.2-4	0.2-4	0.1-3	<0.1-3	28-48	0.2-5	0.2-4	0.1-3	<0.1-3
	leukemia	67	11	8	2	1	79	13	9	2	1
		55-82	0.4-120	0.4-66	0.2-8	0.1-3	65-94	0.7-137	0.7-76	0.3-9	0.2-4
middle ear	brain & CNS	34	1	1	0.2	0.2	37	1	1	0.2	0.2
		25-44	0.1-3	0.1-3	<0.1-1	<0.1-1	28-48	0.1-3	0.1-3	<0.1-1	<0.1-1
	leukemia	67	11	8	1	0.5	79	12	9	1	1
		55-82	0.4-130	0.4-73	0.1-5	0.1-2	65-94	1-145	1-82	0.2-6	0.1-2
cervical spine	thyroid	21	4	5	4	6	7	1	1	1	2
		14-28	1-14	1-17	1-14	2-20	3-11	0.1-3	0.1-3	0.2-2	0.2-3
	leukemia	67	11	7	1	1	79	12	9	1	1
		55-82	0.3-123	0.3-68	0.1-5	0.1-2	65-94	0.4-138	0.4-77	0.2-5	0.1-2
chest	thyroid	21	1	2	2	3	7	0.2	0.2	0.3	0.5
		14-28	0.3-5	0.4-6	1-7	1-10	3-11	<0.1-1	0.1-1	0.1-1	0.1-2
	breast [a]	1	0.2	0.2	0.5	1	na	na	na	na	na
		0-2	<0.1-1	0.1-1	0.1-2	0.3-3					
	leukemia	67	3	2	0.4	0.2	79	4	3	0.5	0.3
		55-82	0.1-36	0.1-20	<0.1-2	<0.1-1	65-94	0.2-40	0.2-23	<0.1-2	<0.1-1
abdomen+pelvis	breast [a]	1	0.1	0.1	0.2	0.3	na	na	na	na	na
		0-2	<0.1-0.6	<0.1-0.6	<0.1-0.9	0.1-1					
	leukemia	67	3	2	1	1	79	4	3	1	1
		55-82	0.1-33	0.1-19	0.1-5	0.1-2	65-94	0.2-38	0.2-21	0.2-6	0.1-2

na not applicable *CNS* central nervous system [a] In girls only

Supplementary Table 2 Predictive medians and associated 90% uncertainty intervals of Lifetime Background Risks (LBR^c) of primary cancers incidence by gender, from birth to age 100, per 100,000 unexposed children, and Lifetime Attributable Risks (LAR^c) per 100,000 children exposed to one computed tomography (CT) examination by type of CT and gender, from several ages at exposure to age 100

CT type	site of cancer *c*	Female					male				
		$LBR^c \times 10^{-5}$ from birth to age 100	$LAR^c \times 10^{-5}$ to age 100				$LBR^c \times 10^{-5}$ from birth to age 100	$LAR^c \times 10^{-5}$ to age 100			
			age at exposure					age at exposure			
			1 month	1 year	5 years	10 years		1 month	1 year	5 years	10 years
skull/brain	brain & CNS	460	11	10	8	6	538	12	11	8	6
		429-492	2-76	2-67	1-51	0.1-37	506-571	2-90	2-78	1-60	0.2-44
	leukemia	706	15	12	4	3	854	18	14	5	4
		671-742	1-128	1-76	0.5-13	0.4-7	817-891	2-147	2-87	1-15	0.6-10
middle ear	brain & CNS	460	7	7	2	2	538	8	7	2	2
		429-492	1-50	1-44	0.3-17	<0.1-12	506-571	1-59	1-52	0.3-20	0.1-14
	leukemia	706	15	12	2	2	854	17	14	3	2
		671-742	1-138	1-82	0.3-9	0.2-5	817-891	1-156	1-94	0.5-10	0.4-7
cervical spine	thyroid	1189	251	233	107	70	371	39	36	17	11
		1,136-1,242	43-805	40-752	28-334	18-231	344-400	7-127	6-118	4-53	3-36
	leukemia	706	16	12	2	2	854	18	14	3	2
		671-742	1-131	1-76	0.3-7	0.3-4	817-891	1-147	1-87	0.5-9	0.4-5
chest	thyroid	1,189	77	72	51	33	371	12	11	8	5
		1,136-1,242	20-264	19-245	15-175	10-118	344-400	3-40	3-38	2-27	2-19
	breast [a]	11,380	62	60	55	45	na	na	na	na	na
		11,240 -11,530	17-173	17-167	20-158	16-129					
	leukemia	706	5	3	1	1	854	5	4	1	1
		671-742	0.3-39	0.3-23	<0.1-3	<0.1-2	817-891	0.5-44	0.5-26	<0.1-4	<0.1-3
abdomen+pelvis	breast [a]	11,380	36	35	17	14	na	na	na	na	na
		11,240 -11,530	7-107	7-103	5-79	4-64					
	leukemia	706	5	4	2	2	854	6	4	3	2
		671-742	0.3-36	0.3-21	0.3-8	0.3-5	817-891	1-41	0.5-24	0.5-10	0.4-6

na not applicable, *CNS* central nervous system [a] In girls only

Supplementary Table 3 Predictive medians and associated 90% uncertainty intervals of Lifetime Attributable Risks (LAR^c) of primary cancers incidence per 100,000 children exposed to one computed tomography (CT) examination at the age of 5 years, and Lifetime Fractional Risk (LFR^c) of primary cancers incidence per 1,000 background cancers (if unexposed to CT), by type of CT, age at exposure and gender, 20 years after CT exposure

CT type	site of cancer *c*	Female					male				
		$LAR^c \times 10^{-5}$ from age 5 to 25	$LFR^c \times 10^{-3}$ 20 years after exposure				$LAR^c \times 10^{-5}$ from age 5 to 25	$LFR^c \times 10^{-3}$ 20 years after exposure			
			age at exposure					age at exposure			
			1 month	1 year	5 years	10 years		1 month	1 year	5 years	10 years
skull/brain	brain & CNS	1	29	25	22	17	1	29	25	21	16
		0.1-3	5-125	4-108	2-101	0.3-93	0.1-3	6-129	5-110	2-94	0.3-83
	leukemia	2	167	112	30	22	2	162	109	32	24
		0.2-8	6-1783	6-970	4-149	3-68	0.3-9	9-1714	8-944	4-142	4-69
middle ear	brain & CNS	0.2	19	17	7	5	0.2	19	17	6	5
		<0.1-1	3-83	2-72	0.5-34	0.1-31	<0.1-1	3-84	3-72	0.5-32	0.1-28
	leukemia	1	165	111	18	12	1	160	107	18	13
		0.1-5	5-1950	5-1050	2-96	2-46	0.2-6	8-1826	8-999	3-83	2-47
cervical spine	thyroid	4	207	191	88	57	1	102	94	43	29
		1-14	35-665	33-618	23-273	15-188	0.2-2	17-334	16-310	11-137	7-94
	leukemia	1	161	109	18	13	1	156	106	19	14
		0.1-5	4-1824	4-987	3-87	2-39	0.2-5	5-1738	5-942	3-83	3-39
chest	thyroid	2	63	59	41	27	0.3	31	29	21	14
		1-7	17-213	16-201	12-143	8-96	0.1-1	8-107	8-98	6-72	4-49
	breast [a]	0.5	583	148	75	18	na	na	na	na	na
		0.1-2	41-+	24-+	19-332	6-60					
	leukemia	0.4	50	34	8	6	0.5	48	32	8	6
		<0.1-2	2-534	2-292	<0.1-39	<0.1-19	<0.1-2	3-524	3-284	<0.1-38	<0.1-19
abdomen+pelvis	breast [a]	0.2	345	86	25	6	na	na	na	na	na
		<0.1-0.9	18-+	10-+	5-162	1-30					
	leukemia	1	51	34	19	14	1	49	33	20	15
		0.1-5	2-497	2-272	3-92	2-42	0.2-6	3-475	3-260	3-89	3-43

na not applicable, *CNS* central nervous system [a] In girls only, lower bound of cumulative background risk of breast cancer incidence was 0 before the age of 22 years

Supplementary Table 4 Predictive medians and associated 90% uncertainty intervals of Lifetime Attributable Risks (LAR^c) of primary cancers incidence per 100,000 children exposed to one computed tomography (CT) examination at the age of 5 years, and Lifetime Fractional Risk (LFR^c) of primary cancers incidence per 1,000 background cancers (if unexposed to CT), by type of CT and gender, from several age at exposure to age 100

		female					male				
CT type	site of cancer	$LAR^c \times 10^{-5}$ from age at exposure 5 to age 100	$LFR^c \times 10^{-3}$ to age 100 age at exposure 1 month	1 year	5 years	10 years	$LAR^c \times 10^{-5}$ from age at exposure 5 to age 100	$LFR^c \times 10^{-3}$ to age 100 age at exposure 1 month	1 year	5 years	10 years
skull/brain	brain & CNS	8	25	22	17	13	8	23	20	15	11
		1-51	5-165	4-145	2-113	0.3-83	1-60	4-165	4-146	2-112	0.3-84
	leukemia	4	22	17	5	4	5	21	16	6	4
		0.5-13	1-182	1-107	1-18	1-11	1-15	2-171	2-101	1-18	1-12
middle ear	brain & CNS	2	16	15	5	4	3	15	13	5	3
		0.3-17	3-110	2-95	1-37	0.1-27	0.3-22	2-110	2-96	0.5-37	0.1-27
	leukemia	2	22	16	3	3	3	21	16	3	3
		0.3-9	1-196	1-116	0.4-12	0.4-8	0.5-10	2-183	2-110	1-13	0.5-8
cervical spine	thyroid	107	210	195	89	59	17	105	97	45	29
		28-334	36-677	33-632	23-279	15-194	4-53	18-342	17-317	11-142	7-96
	leukemia	2	22	17	3	2	3	21	16	3	3
		0.3-7	1-184	1-107	0.5-10	0.4-6	0.5-9	1-173	1-101	1-10	1-7
chest	thyroid	51	65	60	42	28	8	32	30	21	14
		15-175	17-221	16-205	13-147	8-99	2-27	9-109	8-101	6-74	4-65
	breast [a]	55	5	5	5	4	na	na	na	na	na
		20-158	2-15	2-15	2-14	1-11					
	leukemia	1	7	5	1	1	1	6	5	1	1
		<0.1-4	0.4-55	0.4-32	<0.1-5	<0.1-3	<0.1-4	1-51	1-30	<0.1-5	<0.1-3
abdomen+pelvis	breast [a]	17	3	3	2	1	na	na	na	na	na
		5-79	1-9	1-9	0.4-7	0.3-6					
	leukemia	2	7	5	3	3	3	6	5	4	3
		0.3-8	0.5-50	0.4-30	0.5-11	0.4-7	0.5-10	1-47	0.6-28	1-12	1-7

na not applicable *CNS* central nervous system [a] In girls only

Supplementary Table 5 Predictive medians and associated 90% uncertainty intervals of numbers of CT scans ($\times 10^2$) that would induce one excess case of primary cancer, by type of CT and age at examination, for both genders

CT type	age at examination	leukemia		brain & CNS cancer		thyroid cancer		breast cancer[a]	
skull/brain	1 month	56	(6-616)	84	(12-463)				
	1 year	73	(10-633)	93	(14-491)				
	5 years	232	(64-1,322)	126	(18-2,346)				
	10 years	309	(107-1,614)	172	(24-+)				
middle ear	1 month	56	(5-665)	128	(18-822)				
	1 year	74	(9-688)	142	(21-895)				
	5 years	398	(92-2,051)	407	(54-3,479)				
	10 years	542	(146-2,445)	570	(75-+)				
cervical spine	1 month	55	(6-869)			7	(2-39)		
	1 year	72	(10-931)			7	(2-42)		
	5 years	385	(115-1,938)			15	(5-59)		
	10 years	510	(194-2,312)			23	(7-90)		
chest	1 month	186	(20-1,964)			22	(6-81)	16	(6-58)
	1 year	244	(34-2,011)			23	(7-87)	17	(6-60)
	5 years	900	(226-+)			33	(10-106)	18	(6-51)
	10 years	1,211	(365-+)			49	(15-166)	22	(8-62)
abdomen+pelvis	1 month	183	(21-1,859)					28	(9-141)
	1 year	241	(38-1,923)					29	(10-146)
	5 years	370	(104-186)					58	(13-209)
	10 years	496	(171-220)					71	(16-253)

CNS central nervous system. [a] In girls only. Upper bounds are noted + when they exceed 10,000 ($\times 10^2$)

– ONLINE RESOURCE 2 –

Summary statistics of the predictive distributions of Lifetime Attributable Risks (LAR^c) of primary cancer incidence to age 100 per 100,000 children exposed to an organ dose of 10 mGy

This supplementary table describes Lifetime Attributable Risks (LAR^c) of cancer *c* incidence to age 100 from an acute exposure to a constant organ dose value of 10 mGy, in a population of cancer-free surviving individuals. The potential cancer risks were predicted according to the methods mentionned in the paper but here distinguished by the risk transport method (from Excess Absolute Risk (EAR), Excess Relative Risk (ERR) or "weighted" models) when appropriate.

Gender	Site of cancer	age at exposure (in years)	EAR model				ERR model				"weighted" model			
			mean	median	5th percentile	95th percentile	mean	median	5th percentile	95th percentile	mean	median	5th percentile	95th percentile
female	Breast cancer	0.08	103	93	47	192	na	na	na	na	103	93	47	192
		1	99	90	45	185	na	na	na	na	99	90	45	185
		5	84	77	39	157	na	na	na	na	84	77	39	157
		10	69	63	32	126	na	na	na	na	69	63	32	126
	Thyroid cancer	0.08	na	na	na	na	125	106	40	272	125	106	40	272
		1	na	na	na	na	116	98	38	254	116	98	38	254
		5	na	na	na	na	84	71	27	186	84	71	27	186
		10	na	na	na	na	56	46	17	128	56	46	17	128
	Brain/CNS cancer	0.08	3	2	1	5	11	7	2	32	8	5	1	27
		1	2	2	1	4	10	6	1	28	7	4	1	24
		5	2	2	1	4	6	4	0.3	20	5	3	0.4	17
		10	2	2	1	4	4	2	<0.1	15	4	2	0.1	13
	Leukemia	0.08	5	4	1	9	65	40	7	193	48	26	2	165
		1	4	4	1	9	41	29	6	110	30	20	2	96
		5	4	4	1	8	15	14	3	29	12	10	2	27
		10	4	4	1	8	9	9	2	17	8	7	1	16
male	Thyroid cancer	0.08	na	na	na	na	19	17	6	42	19	17	6	42
		1	na	na	na	na	18	15	6	39	18	15	6	39
		5	na	na	na	na	13	11	4	29	13	11	4	29
		10	na	na	na	na	9	7	3	20	9	7	3	20
	Brain/CNS cancer	0.08	2	2	1	4	13	9	2	38	10	5	1	32
		1	2	2	1	4	11	7	2	34	9	4	1	28
		5	2	2	1	4	7	5	0.4	24	6	3	0.5	20
		10	2	2	1	4	5	3	<0.1	18	4	2	0.1	15
	Leukemia	0.08	7	7	2	12	75	47	8	222	55	30	3	190
		1	7	7	2	12	47	35	7	126	36	23	3	111
		5	7	7	2	12	18	17	4	35	15	12	2	33
		10	6	6	2	11	12	12	3	21	10	10	2	20

na not appropriate *CNS* central nervous system

Annexe 2

Journy N, Rehel JL, Ducou Le Pointe H, Lee C, Brisse H, Chateil JF, Caer-Lorho S, Laurier D, Bernier MO. **Are the studies on cancer risk from CT scans biased by indication? Elements of answer from a large-scale cohort study in France.** *Br J Cancer* 2014 Publié en ligne le 14 octobre 2014 doi:10.1038/bjc.2014.526

FULL PAPER

BJC

British Journal of Cancer (2014), 1–9 | doi: 10.1038/bjc.2014.526

Keywords: cancer risk; computed tomography; radiation protection; radiology; paediatrics; indication bias; cohort study

Are the studies on cancer risk from CT scans biased by indication? Elements of answer from a large-scale cohort study in France

N Journy[1], J-L Rehel[2], H Ducou Le Pointe[3], C Lee[4], H Brisse[5], J-F Chateil[6], S Caer-Lorho[1], D Laurier[1] and M-O Bernier*[,1]

[1]Laboratory of Epidemiology, Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety, BP 17, 92262 Fontenay-aux-Roses, France; [2]Medical Radiation Protection Expertise Unit, Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety, BP 17, 92262 Fontenay-aux-Roses, France; [3]Department of Paediatric Radiology, Trousseau University Hospital, 26 avenue du Docteur Arnold-Netter, 75012 Paris, France; [4]Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, National Institute of Health, 9000 Rockville Pike, 20892 Bethesda, MD, USA; [5]Department of Radiology, Institut Curie, 11–13 rue Pierre et Marie Curie, 75005 Paris, France and [6]Department of Paediatric Radiology, Pellegrin University Hospital, Place Amélie Raba-Léon, 33000 Bordeaux, France

Background: Recent epidemiological results suggested an increase of cancer risk after receiving computed tomography (CT) scans in childhood or adolescence. Their interpretation is questioned due to the lack of information about the reasons for examination. Our objective was to estimate the cancer risk related to childhood CT scans, and examine how cancer-predisposing factors (PFs) affect assessment of the radiation-related risk.

Methods: The cohort included 67 274 children who had a first scan before the age of 10 years from 2000 to 2010 in 23 French departments. Cumulative X-rays doses were estimated from radiology protocols. Cancer incidence was retrieved through the national registry of childhood cancers; PF from discharge diagnoses.

Results: During a mean follow-up of 4 years, 27 cases of tumours of the central nervous system, 25 of leukaemia and 21 of lymphoma were diagnosed; 32% of them among children with PF. Specific patterns of CT exposures were observed according to PFs. Adjustment for PF reduced the excess risk estimates related to cumulative doses from CT scans. No significant excess risk was observed in relation to CT exposures.

Conclusions: This study suggests that the indication for examinations, whether suspected cancer or PF management, should be considered to avoid overestimation of the cancer risks associated with CT scans.

Computed tomography (CT) is a valuable imaging technique to help diagnosis and medical management of some medical conditions. Nonetheless, its increasingly widespread use has raised concerns about potential risks of subsequent cancer, for CT leads to effective doses 5–20 times higher than conventional radiology (Shrimpton *et al*, 1991; Mettler *et al*, 2008)—corresponding to organ doses of some units to tens of milligrays (mGy) from each scan. In 2007, there were 7.6 million CT examinations in France, overall, and 0.3 examinations per child aged younger than 10 years (Etard *et al*, 2012).

*Correspondence: Dr M-O Bernier; E-mail: marie-odile.bernier@irsn.fr

Received 4 June 2014; revised 8 September 2014; accepted 9 September 2014

© 2014 Cancer Research UK. All rights reserved 0007 – 0920/14

A reasonable quantitative assessment of potential risks induced by radiation exposure is required to enable physicians to make appropriate decisions about radiology examinations and to provide patients and families with adequate information. One initial approach to such an assessment is to use robust epidemiological results obtained at higher doses to predict the cancer risks related to these low-dose exposures. Although this approach makes it possible to estimate an expected magnitude of potential risks (Brenner and Hall, 2007; Ivanov *et al*, 2012; Krille *et al*, 2012; Calandrino *et al*, 2013; Miglioretti *et al*, 2013; Journy *et al*, 2014), its validity has been widely debated in view of hypotheses underlying those extrapolations, in particular of a no-threshold relation between cancer risk and radiation exposure (Brenner and Sachs, 2006; Mothersill and Seymour, 2013; Preston *et al*, 2013).

Thus, recent studies have been conducted (Pearce *et al*, 2012; Mathews *et al*, 2013; Huang *et al*, 2014) or are underway (Krille *et al*, 2012; Meulepas *et al*, 2014) to provide direct risk estimates, from large populations exposed to CT scans. The UK study showed a risk of intracranial tumours and leukaemia three times higher in children and young adults who received mean organ doses of 50 and 60 mGy, respectively, in comparison with patients exposed to doses <5 mGy, after 7–10 years of follow-up on average (Pearce *et al*, 2012). The Australian study, with a mean follow-up of 9.5 years, reported excess risks of cancer at several sites, and an increase of about 20% in the risk of all cancers, compared with individuals not exposed to CT scans (Mathews *et al*, 2013). Finally, the Taiwan study suggested a risk of brain tumours in children and adolescents who had head CT scans 2.6 times higher than among unexposed individuals, after 8 years of follow-up (Huang *et al*, 2014). The leukaemia results were consistent with those expected by extrapolation from previous epidemiological results at higher doses (Hall and Brenner, 2012). However, the risk estimates for tumours of the central nervous system (CNS) were substantially higher than those estimated per unit of dose from moderate- and high-dose studies. The interpretation of these recent results is nevertheless limited by the lack of information about the reasons for scans (UNSCEAR, 2013; Walsh *et al*, 2014). Overestimates could easily have resulted if these examinations were performed either because of suspected cancer (reverse causation) or for diagnosis or monitoring of conditions themselves related to increased cancer risk (confounding bias). In the absence of information about the indication for the examination, delaying the estimation of cancer incidence beyond various periods of exclusion is one way to assess the consistency of the results when the probability of reverse causation is reduced. The only way to address the confounding bias, however, is to collect data about predisposing factors (PFs) to cancer, such as genetic syndromes and immune deficiencies.

A French retrospective cohort study ('*Cohorte Enfant Scanner*') is currently assessing cancer risks after CT scans during childhood (Bernier *et al*, 2012b). To obtain estimates of radiation-related risks not biased by potential confounding factors, it is identifying major PFs among the exposed children. This paper presents preliminary estimates of the risks of CNS cancers, leukaemia and lymphoma, and examines both the possibility of reverse causation and the effect of some genetic defects and other cancer-predisposing conditions on the assessment of the risks attributable to CT scans.

SUBJECTS AND METHODS

Inclusion of children. The cohort includes children born after 1 January 1995 who had a first CT scan before the age of 10 years from 1 January 2000 to 31 December 2010, and had no cancer diagnosis at the first scan. Scans took place in 21 French university hospitals—corresponding to 23 radiology departments with a high volume of paediatric patients—throughout the country, including one in an overseas district. Patients living outside the territory covered by the French national registry of childhood cancers (*Registre National des Cancers de l'Enfant* (RNCE)) (or who had a CT scan in the overseas department before 2004), even for a limited period, were excluded to ensure correct identification of cancer diagnoses.

Data on CT exposure. Information about exposures to CT scans was retrieved through the electronic radiology information system (RIS) of each department. In one hospital, that information was collected, however, from the hospital discharge database of the *Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information Médicale* (PMSI), which also furnished information for another facility to complete the exposure data for the last year of follow-up. Data were also extracted from the Picture Archiving and Communication System of a third hospital, which had not stored RIS data for the entire study period; agreement between the two sources of information was good for the 4 years of overlap. The following data were collected: patient identifiers, sex, birth date, postal code of birth place, postal code of residence (92% complete), date and type of examination (anatomical area explored, number of sequences of image acquisition for each body part). Linkage of patient identifiers through the different sources of information enabled identification of children who were examined in several departments.

Follow-up. The children were followed from the date of their first CT scan until their exit date, which was the earliest of 31 December 2011, death, first cancer diagnosis, or their 15th birthday. Those whose exit date came before the end of the exclusion period were thus removed from the analyses. Vital status was obtained by linkage with the national registry for the identification of individuals (*Registre National d'Identification des Personnes Physiques* (RNIPP)).

Case ascertainment. The RNCE has recorded all diagnoses of haematological malignancies, including lymphomas, since 1990, and of solid tumours (all malignancies as well as some borderline/benign tumours, especially of the CNS) since 2000, for the residents of metropolitan (European) France younger than 15 years (Lacour *et al*, 2010). Linkage with the RNCE enabled us to find diagnoses preceding the first CT scan (to exclude those children) and all incident cases to 31 December 2011. Patients with only a diagnosis of a second tumour recorded in the registry were systematically excluded from the study. For the children living in the overseas department, who were not covered by the national registry, cancer diagnoses were retrieved through the PMSI of the hospital (the only oncology department in the area; some data were available from 1995, with coverage exhaustive starting in 2004), each confirmed afterwards by checking the patients' medical records. Most of the cancer diagnoses for children who lived in this district were nevertheless registered in the RNCE after they were transferred to a hospital in metropolitan France for diagnostic confirmation and/or cancer treatment. Cases of cancer were defined as malignant diseases or CNS tumours regardless of the histology. Topography codes 70–71, 722–729, 751–753 of the International Classification of Diseases (ICD) for Oncology—3rd revision-defined CNS tumours; the morphology codes used for leukaemia (including myelodysplasia) and lymphoma are detailed in Supplementary Table 1. The RNCE also provided the time to diagnosis, defined as the time from the onset of the first symptoms reported by the parents and the date of diagnosis (histological confirmation) (Dang-Tan and Franco, 2007).

Identification of PFs. The list of syndromes or diseases predisposing children to CNS cancer, leukaemia, and lymphoma (Table 1) was determined by experts in paediatric oncology after a literature review. The PF of interest were retrieved among

Table 1. Predisposing factors for CNS cancer, leukaemia, and lymphoma identified by diagnoses in hospital discharge databases and their frequency in 67 274 children included in the cohort

	Predisposing factor for cancer				Frequency in the cohort	
	CNS tumours	Leukaemia	Lymphoma	ICD-10 codes	No children	(Per 1000)
Genetic defects						
Familial adenomatous polyposis	X			D12.6	20	(0.3)
Retinocytoma	X			D31	62	(0.9)
Multiple endocrine neoplasia (MEN1, MEN2)	X			D44.8	3	(<0.1)
Fanconi anaemia[a]		X		D61.0	63	(0.9)
Ataxia telangiectasia[a]		X	X	G11.3	8	(0.1)
Xeroderma pigmentosum	X	X		Q82.1	10	(0.1)
Bloom syndrome		X	X	Q82.8	30	(0.4)
Neurofibromatosis (NF1, NF2)	X			Q85.0	106	(1.6)
Other phacomatoses	X			Q85.1–Q85.9	192	(2.9)
Noonan syndrome		X		Q87.1	94	(1.4)
Down syndrome		X		Q90	202	(3.0)
Klinefelter syndrome			X	Q98	15	(0.2)
Immune deficiencies						
HIV/AIDS			X	B20–B24, R75, Z21 F02.4, O98.7	245	(3.6)
Severe combined immune deficiency (SCID)		X	X	D81.0–D81.2	64	(1.0)
Wiskott-Aldrich syndrome		X	X	D82.0	17	(0.3)
Common variable immune deficiency (CVID)		X	X	D83	57	(0.8)
Transplantation		X	X	N16.5, T86 Y83.0, Z94	749	(11.1)

Abbreviations: AIDS = acquired immunodeficiency syndrome; CNS = central nervous system; HIV = human immunodeficiency virus; ICD-10 = International Classification of Diseases—10th revision.
[a]Genetic variant known to increase radiation sensitivity.

children hospitalised at least once in the hospitals involved in the study, from discharge diagnoses (coded according to ICD—10th revision) recorded in the hospitals' PMSI (discharge database). Those diagnoses were collected regardless of the date of hospitalisation or the performance of any radiology examination at that time. The use of discharge diagnoses to identify PF has previously been assessed (Bernier *et al*, 2012a). Diagnoses in the RNCE with morphology codes 9384/1 (topography code 692) and 9540/1 (all sites) were also considered to identify, respectively, children with retinocytoma and neurofibromatosis.

Assessment of organ doses. Dose reconstruction was based on the radiological protocols defined by each department—941 protocols for the most common procedures defining image-acquisition parameters for several patient age (or weight) categories. Effective, brain and red bone marrow (RBM) doses were estimated using a dosimetry method, where a series of computational human phantoms were coupled with a reference CT scanner model simulated within a Monte Carlo transport code, MCNPX2.7 (Lee *et al*, 2012). The dosimetry method was experimentally validated using paediatric and adult physical phantoms (Long *et al*, 2013). Estimated organ doses are based on an original library of anatomically realistic computational reference phantoms for: newborns, and 1-, 5- and 10-year-olds (Lee *et al*, 2010), and interpolated for intermediate ages at examination. For all protocols, the scan ranges were standardised over each phantom. Doses from scans of the limbs and shoulders were set at 0; those from scans of the femur were considered equal to doses for the pelvic region. When no protocol was available in the department for a specific procedure, the median dose values estimated for the other departments using the same CT machine were applied; if not available, the median dose values for the other single-detector CT or multi-detector CT machines were assigned. Because very few protocols were available for spine and cervical region scans, median doses for all machines were used. Overall, for 86.8% of the examinations, the doses were estimated according to the specific protocol used at examination.

Data analysis. Analyses were restricted to the cancer sites for which we considered the number of incident cases as sufficient, that is, CNS cancer, leukaemia, and lymphoma. Potential risks of cancer were assessed, first, according to the presence of PF and, then, according to cumulative CT X-ray doses to the brain (for CNS cancer) and to the RBM (for leukaemia and lymphoma). The RBM dose here was considered as a surrogate for exposure to various haematopoietic tissues. For CNS tumours, the dose–response analysis was conducted for two end points: the diagnosis confirmed by histology (the primary end point), and the onset of first signs or symptoms of cancer (the secondary end point). The second criterion ensures that the estimated cumulative doses did not result from CT scans performed for a suspected tumour diagnosed later. For haematopoietic tumours, frequent missing data on time to diagnosis prevented the performance of secondary analyses; only the primary end point was considered.

Relative risks (RRs) for PF were estimated by Poisson models (Breslow and Day, 1987) adjusted for the following covariates: sex, period of birth (1995–2001, 2002–2010), attained age (in years), and time since entry into the cohort (in years). Excess RRs (ERRs) per unit of cumulative organ dose were also estimated with Poisson models, where the background risk of cancer incidence (without exposure to CT scans) was described by the same covariates and the presence of any PF (yes/no) (or the presence of a specific PF in further analyses) (see Supplementary Table 2 for detailed risk models). To investigate the possibility that children were scanned because of a suspected cancer diagnosed later, exclusion periods—during which cancer incidence was not counted—and cumulative dose lagging of, both, 1–4 years were applied. For the analysis of the secondary end point (the onset of first symptoms of CNS tumours), the exclusion period and dose lagging were both set at 1 year. To assess the consistency of the principal results in relation to the ascertainment of cases, sensitivity analyses were conducted by removing children born before 1 January 2000, with at least one CT scan in the overseas district or without any residential data.

Risk estimates were computed by the maximum likelihood method; the confidence intervals (CIs) of the RRs were determined from the likelihood profiles (LPs). For ERR estimates, (left biased)

Wald CIs are presented here because of usual computational problems in defining LP-based CIs when the number of cases and the potential excess risk are small. We used SAS software (SAS Institute, Cary, NC, USA, Version 9.2) to build data sets with exact computation of person-years (PY) and Epicure software (HiroSoft International Corporation, Seattle, WA, USA, Version 1.4, module AMFIT) (Preston *et al*, 1993) to perform risk analyses.

RESULTS

Study population. Among children eligible for the study and traced in the RNIPP, 1.5% were excluded because missing information on the body part scanned at all examinations prevented dose estimation, and 13.4% because their follow-up did not exceed 1 year. After these prior exclusions, 67 274, 58 620, 50 134, and 41 926 children were included for analyses with exclusion periods of, respectively, 1, 2, 3, and 4 years. Girls accounted for 42.9% of all included children. In the overall study population, 366 (0.5%) patients were identified as at risk of CNS cancer, 1162 (1.7%) at risk of leukaemia, and 1091 (1.6%) at risk of lymphoma. Detailed frequencies are given in Table 1. The overall duration of follow-up was 4.4 years in average (median: 4.1 years); it did not substantially differ according to the presence of PF (Table 2). The annual mortality rate was 128 per 100 000 children with no PF but substantially higher for the children predisposed to CNS tumours (252 per 100 000 PY), leukaemia (1543 per 100 000 PY) or lymphoma (1259 per 100 000 PY).

Computed tomography scan exposures according to PFs. Depending on the exclusion period, the analyses considered 93 640 (1 year), 81 261 (2 years), 68 847 (3 years), and 57 057 (4 years) CT scans. The examinations were of the brain/skull (56.9%), chest (23.1%), sinus and/or middle ear (11.7%), abdomen and/or pelvis (9.1%), cervical region (3.0%), limbs (1.7%), and spine (1.4%) (one CT scan could have explored several body parts). For the overall study period (1-year exclusion), children were exposed to median doses of 18.3 mGy to the brain and 6.9 mGy to the RBM (Table 2). Overall 32.3 and 40.5%, respectively, received cumulative tissue doses to the brain and the RBM <5 mGy, whereas 2.1 and 0.2%, respectively, were exposed to doses >100 mGy.

Children at risk of CNS cancer received a first examination at almost the same ages as children without PF (3.2 years *vs* 3.4 in average) but received more scans (1.8 *vs* 1.4 in average) and higher cumulative brain doses (33 mGy *vs* 23 mGy in average) (Table 2). The proportion of highly exposed children was also larger in the presence of PF; 12.0% of the patients predisposed to CNS cancer received cumulative brain doses >95th percentile (68.0 mGy).

Children with PF for leukaemia or lymphoma were younger at the first examination (2.9 years in average) and underwent more

Table 2. Characteristics of CT scan exposures in the study population according to the presence of PFs for cancer

		Predisposing factors for cancer			
	Overall	**None**	**CNS cancer**	**Leukaemia**	**Lymphoma**
Number of children	**67 274**	**65 512**	**366**	**1162**	**1091**
Person-years	296 863	288 747	1585	4990	5402
Mean follow-up in years (s.d.)	4.4 (2.9)	4.4 (2.9)	4.3 (2.8)	4.3 (2.8)	5.0 (2.9)
Mean age at the 1st CT scan in years (s.d.)	3.4 (2.9)	3.4 (2.9)	3.2 (2.9)	2.9 (2.7)	2.9 (2.7)
Age at the 1st CT scan (%)					
<1 month	6.0	6.0	6.0	3.3	5.0
$\geqslant 1$ month—<1 year	24.8	24.6	29.2	31.4	29.0
1–4 years	40.1	40.1	37.2	42.5	42.7
5–9 years	29.1	29.3	27.6	22.8	23.3
Total number of CT scans					
Mean (s.d.)	1.4 (1.2)	1.4 (1.2)	1.8 (1.9)	2.4 (2.6)	2.5 (2.7)
Median	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0
Cumulative effective dose (mSv)[a]					
Mean (s.d.)	4.1 (5.2)	3.9 (4.8)	5.7 (6.6)	10.0 (14.5)	10.6 (14.9)
Median	2.6	2.6	3.1	5.8	6.2
Cumulative brain dose (mGy)					
Mean (s.d.)	23.1 (31.8)	23.2 (31.5)	33.0 (51.3)	18.7 (40.5)	19.7 (37.8)
Median	18.3	18.6	22.4	0.9	1.6
Cumulative RBM dose (mGy)					
Mean (s.d.)	8.9 (10.7)	8.8 (10.5)	12.5 (16.5)	10.4 (15.4)	10.9 (14.6)
Median	6.9	6.9	8.4	5.8	6.2
Number of CT scans	**93 640**	**89 722**	**672**	**2822**	**2747**
Anatomical region explored (%)[b]					
Brain/skull	56.9	57.9	63.8	23.8	25.4
Sinus and/or middle ear	11.7	11.8	10.3	8.8	8.0
Cervical region (except spine)	3.0	3.0	3.0	2.7	2.5
Chest	23.1	22.5	15.6	44.1	43.2
Abdomen and/or pelvis	9.1	8.2	13.2	37.8	38.8
Spine	1.4	1.4	1.6	1.0	0.7
Limbs	1.7	1.7	1.6	0.9	0.8

Abbreviations: CNS = central nervous system; CT = computed tomography; RBM = red bone marrow. The categories of predisposing factors (defined for each specific site of cancer) are not exclusive, as children may be at risk of cancer at several sites. The results are given for an exclusion period of 1 year.
[a]Conversion factors from the ICRP 103.
[b]Each single CT scan could have explored several body parts.

scans (2.5 in average) than patients without PF (Table 2). They were mainly exposed for scanning of the thoracic or the abdominal region (43.6 *vs* 22.4% of the CT scans performed in patients without PF or having PF for CNS tumours only) resulting in the highest effective doses. Despite of the total number of scans, patients with PF for leukaemia or lymphoma received similar cumulative RBM doses than patients without PF due to a lower proportion of head scans. The patterns of CT exposures varied, however, according to each PF (Supplementary Table 3).

Cancer incidence and risks associated with PFs. During the overall study period, 106 children were diagnosed with a primary tumour, including 27 with CNS cancer (of which 14 malignant diseases), 25 with leukaemia, and 21 with lymphoma. Supplementary Table 4 details the incidence of CNS cancer, leukaemia, and lymphoma by histological subgroups for various exclusion periods. Other incident cases were neuroblastoma ($n=8$), kidney tumours ($n=8$), liver tumours ($n=3$), retinoblastoma ($n=2$), and tumours of other sites ($n=12$). Incidence rates (IRs) of CNS cancer (about 9–10 per 100,000 PY) did not vary substantially with the exclusion period; for leukaemia, however, IR decreased from 8.4 to 5.3 per 100 000 PY, and for lymphoma, it increased from 7.1–9.0 per 100 000 PY, for 1–4 years of exclusion (Supplementary Table 4). Median time from first symptoms to diagnosis of CNS cancer was 8 weeks but varied depending on the histology (Table 3). It exceeded 1 year for 9 (34.6%) children and 3 years for 4 (15.4%) (the time to diagnosis was unknown for one case). On the basis of a 2-year exclusion period, the RRs were 86.8 (95% CI 33.1–205.9) for CNS cancer, 24.2 (95% CI 7.7–65.2) for leukaemia, and 31.7 (95% CI 13.9–68.4) for lymphoma in patients with PF compared with children without them (Table 4).

Table 3. Time from first symptoms to diagnosis of tumours of the CNS

		Time to diagnosis (weeks)	
	Number of cases	Median	Value for each case
Overall	27	8	
Pilocytic astrocytoma	2	35	5, 64
Other astrocytic and oligodendroglial tumours	5	3	1, 1, 4, 8, NA*
Neuronal and mixed neuronal-glial tumours	4	65	30, 65, 67, NA*
Medulloblastoma	7	4	1, 2, 4, 4, 8, 17, NA
Meningioma	2	92	27, 156
Other	7	25	2, 4, 13, 36, 104, 260, NA*

Abbreviations: NA = not available. NA* = not exactly known but > 156 weeks.

Computed tomography scans-related risks of cancer. For all the outcomes, the adjustment for PF lowered the estimates of ERR associated with the cumulative organ doses from CT scans (Table 5). The adjustment for each single PF led to different estimates of the ERR per mGy.

For an exclusion period of 2 years after the first CT scan and adjusting for all PFs, the ERR per mGy was 0.012 (95% CI −0.013 to 0.037) for CNS cancer, 0.047 (95% CI −0.065 to 0.159) for leukaemia, and 0.008 (95% CI −0.057 to 0.073) for lymphoma. Although a dose–response trend was suggested for the risk of CNS cancer (but not for haematopoietic cancers) (Supplementary Table 5), no significant effect was actually observed.

For haematopoietic tumours, the ERR increased with the exclusion period (Table 6). Inversely, for CNS cancer, the ERR tended towards 0 when the exclusion period was 3 years or longer. The adjusted ERR of CNS cancer per mGy up to the onset of the first symptoms (the secondary end point), that is, 0.007 (95% CI −0.017 to 0.032), was lower than the estimate for the primary end point with a 2-year exclusion period, even after adjusting for PF (Table 5). The modifying effects of characteristics at exposure, attained age, and time since examination on the estimates of ERR (for the primary end points) are presented in Supplementary Table 6. Supplementary Table 7 reports the results of the sensitivity analyses.

DISCUSSION

This paper reports the frequency of different PF in children who underwent CT scans in France and examines the impact of those predisposing conditions on preliminary estimates of radiation-related risks in the *Cohorte Enfant Scanner*. In this population, 0.5, 1.7, and 1.6% of children, respectively, had medical conditions known to predispose them to CNS cancer, leukaemia, and lymphoma. Subsequently to RRs of 87 (95% CI 33–206) (CNS

Table 4. Number of cases (*N*) of primary CNS tumours of the CNS, leukaemia, and lymphoma, incidence rates (IRs) per 100 000 PY, and relative risks (RRs) of cancers associated with PFs

	CNS cancer				Leukaemia				Lymphoma			
Predisposing factors	**N**	**IR**	**RR**	**(95% CI)**	**N**	**IR**	**RR**	**(95% CI)**	**N**	**IR**	**RR**	**(95% CI)**
None	15	6	1	Reference	12	5	1	Reference	12	5	1	Reference
All specific PF	7	566	86.8	(33.1; 205.9)	5	128	24.2	(7.7; 65.2)	7	160	31.7	(13.9; 68.4)
NF1, NF2	5	1389	206.0	(67.2; 526.8)	NA				NA			
Other phacomatoses	3	493	59.2	(13.9; 174.2)	NA				NA			
Retinocytoma	1	448	45.8	(2.5; 219.9)	NA				NA			
Down syndrome	NA				1	175	24.4	(1.3; 120.5)	NA			
CVID, SVID	NA				1	252	36.9	(2.0; 181.2)	0	0	0.0	—
Transplantation	NA				4	152	26.8	(7.5; 75.8)	5	190	31.4	(10.1; 82.3)
Ataxia telangiectasia	NA				0	0	0.0	—	2	5717	597.1	(91.7; 2241)

Abbreviations: 95% CI = likelihood profile-based 95% confidence intervals; CNS = central nervous system; CVID = common variable immune deficiency; IR = incidence rate per 100 000 person-years; NA = not applicable (the disease does not particularly predispose the affected individuals to cancer at that site; NF1, NF2 = neurofibromatosis type 1, type 2; PF = factors predisposing specifically to cancer at that site; RR = relative risk; SVID = severe combined immune deficiency. RRs are estimated by Poisson models (maximum likelihood estimates) adjusted for gender, period of birth (1995–2001, 2002–2010), attained age (in years), and time since entry into the cohort (in years). The results are given for an exclusion period of 2 years. No cancer was diagnosed in the patients affected by the other predisposing factors considered in the study.

Table 5. Excess relative risks (ERRs) of CNS tumour, leukaemia, and lymphoma related to cumulative organ doses in mGy, adjusted or not for the presence of PFs for cancer for the primary and secondary end points

	CNS cancer		Leukaemia		Lymphoma	
	ERR	(95% CI)	ERR	(95% CI)	ERR	(95% CI)
Primary end point (2-year exclusion period)						
Not adjusted for any PF	0.022	(−0.016; 0.061)	0.057	(−0.079; 0.193)	0.018	(−0.068; 0.104)
Adjusted for all specific PF	0.012	(−0.013; 0.037)	0.047	(−0.065; 0.159)	0.008	(−0.057; 0.073)
Adjusted for one specific PF						
NF1, NF2	0.019	(−0.016; 0.053)	NA		NA	
Other phacomatoses	0.014	(−0.015; 0.042)	NA		NA	
Retinocytoma	0.020	(−0.016; 0.057)	NA		NA	
Down syndrome	NA		0.068	(−0.087; 0.222)	NC	
CVID, SVID	NA		0.054	(−0.076; 0.184)	NC	
Transplantation	NA		0.045	(−0.065; 0.155)	0.008	(−0.057; 0.073)
Ataxia telangiectasia	NA		NA		−0.010	(−0.035; 0.014)
Secondary end point						
Not adjusted for any PF	0.015	(−0.022; 0.052)	Not available		Not available	
Adjusted for all specific PF	0.007	(−0.017; 0.032)				

Abbreviations: 95% CI = Wald-based 95% confidence intervals; CNS = central nervous system; CVID = common variable immune deficiency; NA = not applicable (the disease does not particularly predispose the affected individuals to cancer at that site); NC = not computed (no cancer was diagnosed in patients with that PF); NF1, NF2 = neurofibromatosis type 1, type 2; PF = factors predisposing specifically to cancer at that site; SVID = severe combined immune deficiency. ERRs are estimated by Poisson models (maximum likelihood estimates) adjusted for gender, period of birth (1995–2001, 2002–2010), attained age (in years), time since entry into the cohort (in years), as well as the presence of PF (yes/no), unless stated otherwise. No sufficient cases allowed providing risk estimates for other predisposing factors considered in the study. For the primary end points, the results are given for a 2-year exclusion period; for the secondary end point, the exclusion period is 1 year. The analysis for the secondary end point is performed from 296 831 persons-years and 21 cases of CNS tumours (one case with a missing time to diagnosis was removed).

Table 6. Number of cases (*N*) and excess relative risks (ERRs) of primary tumours of the CNS, leukaemia, and lymphoma related to cumulative organ doses in mGy, adjusted for the presence of PFs for specific cancers, for exclusion periods of 1, 2, 3, and 4 years

	1			2			3			4		
Exclusion period (years)	***N***	**ERR**	**(95% CI)**	***N***	**ERR**	**(95% CI)**	***N***	**ERR**	**(95% CI)**	***N***	**ERR**	**(95% CI)**
CNS cancer	27	0.017	(−0.010; 0.044)	22	0.012	(−0.013; 0.037)	17	0.000	(−0.014; 0.014)	13	−0.004	(−0.011; 0.001)
Leukaemia	25	0.014	(−0.037; 0.065)	17	0.047	(−0.065; 0.159)	12	0.056	(−0.101; 0.214)	7	0.510	(−2.129; 3.149)
Lymphoma	21	−0.002	(−0.050; 0.046)	19	0.008	(−0.057; 0.073)	14	0.062	(−0.102; 0.227)	12	0.048	(−0.108; 0.205)

Abbreviations: CNS = central nervous system; 95% CI = Wald-based 95% confidence intervals. ERRs are estimated by Poisson models (maximum likelihood estimates) adjusted for gender, period of birth (1995–2001, 2002–2010), attained age (in years), time since entry into the cohort (in years), and the presence of PF (yes/no).

cancer), 24 (95% CI 8–65) (leukaemia), and 32 (95% CI 14–68) (lymphoma), children with PF accounted for 32% of all tumours diagnosed during the study period (Table 4). Specific patterns of CT exposures were observed according to the PFs. In particular, children with PF for hematopoietic tumours received a first examination at younger ages than children with no PF, and those predisposed to CNS tumours received higher cumulative brain doses. These results confirm the need to consider the existence of these PF in estimating the cancer risks potentially induced by CT scans. Indeed, the preliminary estimates of ERR associated with CT exposures were reduced by 17–56% (based on a 2-year exclusion period), depending on the site of cancer, after adjusting the risk estimates for PF (Table 5).

Adjusted ERR per mGy was 0.012 (95% CI −0.013 to 0.037) for CNS cancer, 0.047 (95% CI −0.065 to 0.159) for leukaemia, and 0.008 (95% CI −0.057 to 0.073) for lymphoma at the end of a median follow-up of 4 years (median attained age = 9 years, 2-year exclusion period) (Table 5). Extending the exclusion period beyond 2 years substantially reduced the risk estimates of CNS cancer, a finding suggesting that an indication bias persists even after adjustment for PF. A mean duration of follow-up of 4 years was nevertheless too short to provide any conclusive results about radiation-induced risks in the study. Indeed, a long latency period (at least 5 years) is usually assumed for radiation-induced CNS cancer, and excess risk of leukaemia may be expressed >25 years after exposure (UNSCEAR, 2013). For hematopoietic tumours, the estimates were also limited by the small range of cumulative RBM doses. In addition, the interpretation of the lymphoma results remains uncertain as inconsistent estimates were obtained in the sensitivity analyses (Supplementary Table 7).

The ERR estimated here for leukaemia, without any adjustment for PF (Table 5), appears compatible with the estimates from the UK study (Pearce *et al*, 2012) for children under 10 years of age at the first scan. Our results for CNS cancer are also very similar to those obtained from the Australian study with a 1-year exclusion period (Mathews *et al*, 2013). Here, however, the excess risks diminished markedly as the exclusion period increased, resulting in estimates much lower than those published from the UK study after a 5-year exclusion period (Pearce *et al*, 2012). The excess risk of lymphoma is compatible with the most recent findings for survivors of the Hiroshima and Nagasaki atom bombs (ERR per mGy for non-Hodgkin lymphoma (NHL) was >0.02 in men when attained age at exposure was <25 years (Hsu *et al*, 2013)). The increased risk among boys observed in our study (Supplementary Table 6) is also consistent with all previous estimations, although there is little evidence so far that NHL may be radiation induced, and none for Hodgkin disease (UNSCEAR, 2013).

This study made it possible to assess for the first time the cancer risks associated with exposures to CT scans while taking into

account major PF, including rare genetic defects and acquired immune deficiencies. The results emphasise that these factors affected the estimation of radiation-related risks during the first years after childhood CT scans. Adjusting the analyses for only one single-risk factor showed that none of them alone explained the decrease in ERRs. Conditions other than principal risk factors such as NF1 and Down syndrome should be therefore considered, although they were rarer. Furthermore, the results may suggest a lower radiation-related risk in children with PF (Supplementary Table 6). The very small cases observed in each group of PF prevent nevertheless the interpretation of a potential modification of effect in the current study. In addition, a similar pattern observed for each outcome associated with various PF may not support a potential biological effect. Finally, quantifying the effect of adjustment of the estimated excess risk should provide useful information to support the interpretation of results from studies without medical diagnoses or history. It should, however, be noted that the indication bias is likely to be less important among populations exposed at older ages than it is here, or when the duration of follow-up would be increased. There would be indeed a lower prevalence of PF in such populations and a more frequent use of CT scans for other reasons than PF.

Reverse causation may have biased the estimates of excess risk of CNS cancer from CT scans. The decrease in the ERR as the exclusion period increased (Table 6) and for time since first examination >5 years (Supplementary Table 6) suggests that the excess risk was due to situations where signs of cancer initiation ultimately explained, rather than followed, the use of CT scans. Nonetheless, no such trends were observed for leukaemia or lymphoma when the exclusion period was extended. A major issue in the interpretation of results of studies of CT scans is therefore to be able to provide risk estimates that are not affected by the scans performed due to cancers only diagnosed later (UNSCEAR, 2013; Walsh *et al*, 2014). As observed here, numerous studies have reported short mean times from symptom onset to diagnosis of CNS tumours (except for ganglioglioma), as short as 4–20 weeks depending on histology (Brasme *et al*, 2012). However, the time to diagnosis may exceed several years; for instance, 15% of the cases reported here had a time to diagnosis >3 years. After removing CT exposures after the date of the first symptoms, the ERR per mGy (adjusted for PF) of CNS tumours was 0.007 (95% CI -0.013 to 0.028), which suggests that a 2-year exclusion period would not be sufficient for estimating unbiased radiation-induced risk. This estimate is consistent with the excess risk found for the Hiroshima and Nagasaki survivors exposed before the age of 15 years (ERR mGy-1 $=0.003$ (95% CI 0.001–0.007) through the age of 50 years, according to the data used in (Preston *et al*, 2007), especially when considering the decrease in excess risk with attained age (Preston *et al*, 2002). Analyses restricted to exposures before the onset of first symptoms may thus provide estimates free of indication bias and thus help to determine appropriate exclusion periods to compensate for the unavailability of data about the indication of examinations.

Here, we devoted substantial effort to the estimation of the cumulative organ doses using >900 radiology protocols from the participating departments. The risk estimation is thus based on detailed French practices in paediatrics and reflects their variability over time among 23 radiology departments. From those protocols, organ dose were estimated using a CT dosimetry method based on Monte Carlo radiation transport (Lee *et al*, 2012), which is reported to provide more accurate estimations than older numerical tools, as the body contour and internal anatomy of patients are described by realistic paediatric phantoms (Lee *et al*, 2010). Dose estimation is thus thought to be as accurate as possible, although the technical parameters actually used at each image acquisition may vary from the protocol. Note that doses may have been reduced since the early 2000s, thanks to technological advances in CT and better optimisation of procedures. Uncertainties in exposure assessment remain, however, because of missing doses for CT examinations with unknown anatomical areas (3.4% of all examinations in the participating departments), their performance in radiology departments not involved in the study, or because of incomplete storage of radiology data. In addition, assessment of the cohort's exposure to other diagnostic examinations was not possible. A previous study showed, however, that CT accounted for 83% of the dose from all diagnostic examinations of children exposed to CT scans in France (Etard *et al*, 2014). Although undefined doses would account for only a limited proportion of the total exposure from diagnostic procedures, we cannot rule out their possible effect on risk estimates. Sensitivity analyses show that a bias in risk estimation due to under-ascertainment of cases is unlikely (Supplementary Table 7).

Overall, the results reported here showed that studies estimating cancer risks after CT scans should consider the reason for these examinations to obtain convincing risk estimates. By extending the follow-up, the *Cohorte Enfant Scanner* should be able to provide more robust risk estimates in the future and to investigate whether a confounding bias related to the PFs persists at older ages. This cohort, as well as the UK study mentioned above, is participating in the Epi-CT collaborative project that includes nine national cohorts intended to obtain powerful results about cancer risks after CT scans and aims at enhancing strategies to optimise CT procedures. The Epi-CT project is focusing especially on exposure assessment and consideration of the uncertainties in dose estimation for risk analyses (Thierry-Chef *et al*, 2013). Valuable information (although for higher exposure levels) could also be obtained by studies on interventional procedures that use X-rays to treat benign conditions, especially as the indication for treatment is generally known with precision (Baysson *et al*, 2013). In clinical practice, all of those results should help to determine the situations in which the expected benefits do not outweigh the risks and clarify the information given to patients and parents. So far, no evidence has invalidated the risk predictions extrapolated from studies at high doses under the linear dose–response assumption. The promotion of the optimisation of CT procedures and the use, as often as possible, of non-irradiating techniques such as magnetic resonance imaging must continue, especially in paediatrics.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to the radiologists, clinicians, physicists and administrators working in the participating hospitals who took so much of their time to provide us with the necessary radiology and clinical data: N Andreu, F Clémenceau, D Loisel, B Ory, D Weil (CHU Angers), J-M Garcier, J Guersen, S Mangin (CHU Clermont-Ferrand), S Baron, J Charbonnier, C Gaborit, D Sirinelli (CHU Tours), J-M Chave, E Chirpaz, O Fels, JF Rouanet (CHU La Réunion), N Boutry, A Bruandet, G Potier (CHU Lille), D Defez, Perrot, M Teisseire (CHU Lyon), B Bourlière, P Petit, C Seyler (CHU Marseille), M Saguintaah (CHU Montpellier), M Balde, F Collignon, M-A Galloy, E Pozza, E Schmitt (CHU Nancy), B Dupas, T Lefrançois, M Salaud, N Surer (CHU Nantes), C Barat, C Bertini, M Hajjar (CHU Bordeaux), N Baray, M-A Perrier, H Daubert, L Froment (CHU Rouen), S Dupont, B Giachetto, L Molinier, J Vial (CHU Toulouse), A Bouette, P Chambert (CHU Armand Trousseau—Paris), F Brunelle (CHU Necker-Enfants-Malades—Paris), E Dion (CHU Louis Mourier—Colombes), J Costa, G Sebag (CHU Robert Debré—Paris), G Khalifa (CHU Saint-Vincent de Paul—Paris), J Betout, E Maupu (APHP Siège), D Musset (CHU Antoine Béclère—Clamart), C Adamsbaum, S Franchi, D Pariente (CHU Bicêtre), N Sellier (CHU Jean

Verdier—Bondy). We also warmly thank E N'Guyen, N Simon, B Lacour and J Clavel (*Registre National des Cancers de l'Enfant*) for their valuable help in providing data about cancer diagnoses. The research leading to these results has received funding from *La Ligue contre le cancer* (PRE09/MOB), the French National Cancer Institute (*INCa*) (2011–1-PL-SHS-01-IRSN-1), and the European Union's Seventh Programme for research, technological development and demonstration under Grant Agreement No 269912—EPI-CT: epidemiological study to quantify risks for paediatric-computerised tomography and to optimise doses. As the methodology for dose assessment applied for the present study differs to this one defined within the Epi-CT project (http://epi-ct.iarc.fr/), this paper does not necessarily reflect the results that will be obtained in the collaborative project from the use of French exposure data. The use of the personal data for this study was approved by the *Commission Nationale Informatique et Libertés*, responsible for enforcement of data privacy laws in France (approval ID 908354).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

Baysson H, Rehel JL, Boudjemline Y, Petit J, Girodon B, Aubert B, Laurier D, Bonnet D, Bernier MO (2013) Risk of cancer associated with cardiac catheterization procedures during childhood: a cohort study in France. *BMC Public Health* **13**: 266.

Bernier MO, Mezzarobba M, Maupu E, Caer-Lorho S, Brisse HJ, Laurier D, Brunelle F, Chatellier G (2012a) [Role of French hospital claims databases from care units in epidemiological studies: the example of the "Cohorte Enfant Scanner" study]. *Rev Epidemiol Sante Publique* **60**(5): 363–370.

Bernier MO, Rehel JL, Brisse HJ, Wu-Zhou X, Caer-Lorho S, Jacob S, Chateil JF, Aubert B, Laurier D (2012b) Radiation exposure from CT in early childhood: a French large-scale multicentre study. *Br J Radiol* **85**(1009): 53–60.

Brasme JF, Morfouace M, Grill J, Martinot A, Amalberti R, Bons-Letouzey C, Chalumeau M (2012) Delays in diagnosis of paediatric cancers: a systematic review and comparison with expert testimony in lawsuits. *Lancet Oncol* **13**(10): e445–e459.

Brenner DJ, Hall EJ (2007) Computed tomography–an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* **357**(22): 2277–2284.

Brenner DJ, Sachs RK (2006) Estimating radiation-induced cancer risks at very low doses: rationale for using a linear no-threshold approach. *Radiat Environ Biophys* **44**(4): 253–256.

Breslow NE, Day NE (1987) Statistical methods in cancer research. Volume II–the design and analysis of cohort studies. *IARC Sci Publ* **82**: 1–406.

Calandrino R, Ardu V, Corletto D, del Vecchio A, Origgi D, Signorotto P, Spinelli A, Tosi G, Bolognesi A, Cariati M, Kluzer A, Muscarella S (2013) Evaluation of second cancer induction risk by CT follow-up in oncological long-surviving patients. *Health Phys* **104**(1): 1–8.

Dang-Tan T, Franco EL (2007) Diagnosis delays in childhood cancer: a review. *Cancer* **110**(4): 703–713.

Etard C, Sinno Tellier S, Empereur-Bissonnet P, Aubert B (2012) French population exposure to ionizing radiation from diagnostic medical procedures in 2007. *Health Phys* **102**(6): 670–679.

Etard C, Aubert B, Mezzarobba M, Bernier MO (2014) Exposure of the French paediatric population to ionising radiation from diagnostic medical procedures in 2010. *Pediatric Radiol*; e-pub ahead of print 17 July 2014; doi:10.1007/s00247-014-3065-2.

Hall EJ, Brenner DJ (2012) Cancer risks from diagnostic radiology: the impact of new epidemiological data. *Br J Radiol* **85**(1020): e1316–e1317.

Hsu WL, Preston DL, Soda M, Sugiyama H, Funamoto S, Kodama K, Kimura A, Kamada N, Dohy H, Tomonaga M, Iwanaga M, Miyazaki Y, Cullings HM, Suyama A, Ozasa K, Shore RE, Mabuchi K (2013) The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950-2001. *Radiat Res* **179**(3): 361–382.

Huang WY, Muo CH, Lin CY, Jen YM, Yang MH, Lin JC, Sung FC, Kao CH (2014) Paediatric head CT scan and subsequent risk of malignancy and benign brain tumour: a nation-wide population-based cohort study. *Br J Cancer* **110**(9): 2354–2360.

Ivanov VK, Tsyb AF, Mettler FA, Menyaylo AN, Kashcheev VV (2012) Methodology for estimating cancer risks of diagnostic medical exposure: with an example of the risks associated with computed tomography. *Health Phys* **103**(6): 732–739.

Journy N, Ancelet S, Rehel JL, Mezzarobba M, Aubert B, Laurier D, Bernier MO (2014) Predicted cancer risks induced by computed tomography examinations during childhood, by a quantitative risk assessment approach. *Radiat Environ Biophys* **53**(1): 39–54.

Krille L, Zeeb H, Jahnen A, Mildenberger P, Seidenbusch M, Schneider K, Weisser G, Hammer G, Scholz P, Blettner M (2012) Computed tomographies and cancer risk in children: a literature overview of CT practices, risk estimations and an epidemiologic cohort study proposal. *Radiat Environ Biophys* **51**(2): 103–111.

Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Desandes E, Clavel J (2010) Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev* **19**(3): 173–181.

Lee C, Kim KP, Long DJ, Bolch WE (2012) Organ doses for reference pediatric and adolescent patients undergoing computed tomography estimated by Monte Carlo simulation. *Med Phys* **39**(4): 2129–2146.

Lee C, Lodwick D, Hurtado J, Pafundi D, Williams JL, Bolch WE (2010) The UF family of reference hybrid phantoms for computational radiation dosimetry. *Phys Med Biol* **55**(2): 339–363.

Long DJ, Lee C, Tien C, Fisher R, Hoerner MR, Hintenlang D, Bolch WE (2013) Monte Carlo simulations of adult and pediatric computed tomography exams: validation studies of organ doses with physical phantoms. *Med Phys* **40**(1): 013901.

Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, Giles GG, Wallace AB, Anderson PR, Guiver TA, McGale P, Cain TM, Dowty JG, Bickerstaffe AC, Darby SC (2013) Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* **346**: f2360.

Mettler FA, Thomadsen BR, Bhargavan M, Gilley DB, Gray JE, Lipoti JA, McCrohan J, Yoshizumi TT, Mahesh M (2008) Medical radiation exposure in the U.S. in 2006: preliminary results. *Health Phys* **95**(5): 502–507.

Meulepas JM, Ronckers CM, Smets AM, Nievelstein RA, Jahnen A, Lee C, Kieft M, Lameris JS, van Herk M, Greuter MJ, Jeukens CR, van Straten M, Visser O, van Leeuwen FE, Hauptmann M (2014) Leukemia and brain tumors among children after radiation exposure from CT scans: design and methodological opportunities of the Dutch Pediatric CT Study. *Eur J Epidemiol* **29**(4): 293–301.

Miglioretti DL, Johnson E, Williams A, Greenlee RT, Weinmann S, Solberg LI, Feigelson HS, Roblin D, Flynn MJ, Vanneman N, Smith-Bindman R (2013) The use of computed tomography in pediatrics and the associated radiation exposure and estimated cancer risk. *JAMA Pediatr* **167**(8): 700–707.

Mothersill C, Seymour C (2013) Uncomfortable issues in radiation protection posed by low-dose radiobiology. *Radiat Environ Biophys* **52**(3): 293–298.

Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, Howe NL, Ronckers CM, Rajaraman P, Sir Craft AW, Parker L, Berrington de Gonzalez A (2012) Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* **380**(9840): 499–505.

Preston D, Lubin J, Pierce DA, McConney M (1993) *Epicure Users Guide*. Hirosoft: Seattle, WA, USA.

Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K (2007) Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res* **168**(1): 1–64.

Preston DL, Ron E, Yonehara S, Kobuke T, Fujii H, Kishikawa M, Tokunaga M, Tokuoka S, Mabuchi K (2002) Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *J Natl Cancer Inst* **94**(20): 1555–1563.

Preston RJ, Boice Jr JD, Brill AB, Chakraborty R, Conolly R, Hoffman FO, Hornung RW, Kocher DC, Land CE, Shore RE, Woloschak GE (2013) Uncertainties in estimating health risks associated with exposure to ionising radiation. *J Radiol Prot* **33**(3): 573–588.

Shrimpton PC, Jones DG, Hillier MC (1991) *Survey of CT practice in the UK; Part 2: Dosimetric aspects*. National Radiological Protection Board: London, UK.

Thierry-Chef I, Dabin J, Friberg EG, Hermen J, Istad TS, Jahnen A, Krille L, Lee C, Maccia C, Nordenskjold A, Olerud HM, Rani K, Rehel JL, Simon SL, Struelens L, Kesminiene A (2013) Assessing organ doses from paediatric CT scans–a novel approach for an epidemiology study (the EPI-CT study). *Int J Environ Res Public Health* **10**(2): 717–728.

UNSCEAR (2013) *Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2013 Report. Volume II. Scientific Annex B—Effects of Radiation Exposure of Children*. United Nations: New York, NY, USA.

Walsh L, Shore R, Auvinen A, Jung T, Wakeford R (2014) Risks from CT scans-what do recent studies tell us? *J Radiol Prot* **34**: 1.

This work is published under the standard license to publish agreement. After 12 months the work will become freely available and the license terms will switch to a Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share Alike 3.0 Unported License.

Supplementary Information accompanies this paper on British Journal of Cancer website (http://www.nature.com/bjc)

– ONLINE RESOURCES –

Supplementary Table 1: Topography and histology codes of the International Classification of Diseases (ICD) for Oncology - 3rd revision – recorded during the study period for the incident cases of primary tumors of the central nervous system (CNS), leukemia, and lymphoma

	Histology/Behaviour
CNS cancer (topography codes: 70–71, 723, 752)	
Pilocytic astrocytoma	9421/1
Other astrocytic and oligodendroglial tumours	9381/3, 9384/1, 9401/3, 9420/3
Neuronal and mixed neuronal-glial tumours	9413/0, 9505/1
Medulloblastoma	9470/3, 9471/3
Meningioma	9530/0
Other	9150/1, 9380/3, 9473/3 9380/1, 9380/3, 9351/1
Leukemia (topography code: 421)	
Acute lymphoblastic leukaemia	9836/3, 9837/3
Acute myeloid leukaemia	9866/3, 9897/3, 9910/3
Juvenile myelomonocytic leukemia	9946/3
Burkitt cell leukemia	9826/3
Myelodysplastic syndrome	9983/3
Lymphoma (topography codes: 220, 268, 349, 739, 380, 421, 481, 494, 772, 778)	
Hodgkin disease	9663/3
Non-Hodgkin lymphoma	9687/3, 9714/3, 9729/3
Other	9590/3, 9680/3

Supplementary 2: Detailed risk models

In Poisson disease models, the expected number of cases, noted μ_{jk}, in each strata j with sex s, birth period (p_1=1995–2001, p_2=2002–2010), attained age a (<3, 3–<5, 5–<7, 7–<9, ≥9 years), and age at exposure (<1, 1–<3, 3–<5, ≥5 years), for an exposure category k, is defined by

$$\mu_{jk} = PY_{jk}\, \lambda_j\, (1 + ERR_{jk})$$

where PY_{jk} is the number of persons-years, λ_j denotes the "background" risk (without CT scan exposure), and ERR_{jk} is the excess relative risk in relation to the cumulative organ dose. Exposure categories k were defined as <5, 5–24, 25–49, ≥50 mGy to the brain (for CNS cancer), <5, 5–9, 10–14, ≥15 mGy to the red bone marrow (RBM) (for leukaemia), and <5, 5–9, ≥10 mGy to the RBM (for lymphoma).

The "background" risk λ_j, adjusted for the presence of predisposing factors (PF) specific to the outcome (CNS cancer, leukaemia, or lymphoma), is defined by

$$\lambda_j = \exp(\alpha_1 s_j + \alpha_2 p_{2j} + \alpha_3 \log(\frac{a_j}{7}) + \alpha_4 \log(\frac{t_j}{4}) + \gamma PF_{1j})$$

where a_j is the exact attained age (in years) in the stratum j, t_j the exact time since the first exposure (in years), and PF_j denotes the presence of PF (coded 1 if at least one PF, 0 otherwise). Attained age and time since the first exposure are centered on their mean values in the cohort to improve the stability of the models. Interactions between the covariates are not included because such models do not fit the data better than those with only main effects.

The relative risk (RR) associated with the PF is

$$RR_{FP} = \exp(\gamma FP_{1j})$$

The excess relative risk ERR_{jk} is defined by

$$ERR_{jk} = \beta_1 d_{jk} \exp(\delta Z_j)$$

where d_{jk} is the mean dose in the stratum j and the exposure category k, Z_j denotes alternatively the modifying effect of the following covariates: sex s, presence of PF FP_{1j}, age at the first exposure (<5, 5–9 years), time since exposure (<5, 5–11 years), and attained age (<7, 7–14 years).

Supplementary Table 3: Characteristics of CT scan exposures for each predisposing factor considered in the study

	Number of children	Age at the 1st CT scan (years)	Total number of CT scans	Cumulative effective dose (mSv)	Cumulative brain dose (mGy)	Cumulative RBM dose (mGy)
		mean (sd)				
No predisposing factors	65 512	3.4 (2.9)	1.4 (1.2)	3.9 (4.8)	23.2 (31.5)	8.8 (10.5)
Genetic defects						
Familial adenomatous polyposis	20	4.5 (2.9)	3.2 (3.4)	12.9 (9.1)	36.2 (76.7)	16.4 (25.1)
Retinocytoma	62	2.4 (2.7)	1.6 (1.6)	3.6 (5.0)	32.8 (58.1)	11.0 (16.2)
Multiple endocrine neoplasia (MEN1, MEN2)	3	0.8 (0.9)	3.0 (2.6)	14.7 (14.2)	15.0 (25.5)	11.6 (14.1)
Fanconi anaemia*	63	4.3 (3.0)	2.7 (2.6)	9.6 (12.8)	19.1 (28.4)	10.4 (11.3)
Ataxia telangiectasia*	8	5.6 (2.8)	3.3 (4.1)	10.2 (10.9)	68.2 (161.0)	19.6 (35.3)
Xeroderma pigmentosum	10	2.7 (3.6)	1.5 (1.0)	4.5 (4.0)	8.5 (16.5)	4.6 (5.5)
Bloom syndrome	30	3.3 (3.0)	2.1 (1.6)	8.0 (8.2)	22.6 (33.7)	10.8 (12.3)
Neurofibromatosis (NF1, NF2)	106	4.1 (3.0)	1.6 (1.5)	6.2 (7.6)	25.4 (39.1)	10.3 (12.4)
Other phacomatoses	192	2.8 (2.8)	1.9 (2.0)	5.3 (5.2)	37.5 (50.8)	14.0 (17.1)
Noonan syndrome	94	2.0 (2.4)	2.0 (2.6)	5.9 (9.7)	25.9 (75.8)	11.2 (26.3)
Down syndrome	202	2.6 (2.8)	1.4 (0.8)	4.4 (4.5)	11.0 (18.9)	5.8 (6.7)
Klinefelter syndrome	15	2.9 (2.9)	2.2 (3.1)	10.7 (12.3)	19.0 (28.7)	10.4 (12.1)
Immune deficiencies						
HIV/AIDS	245	2.4 (2.6)	1.9 (1.9)	6.5 (9.3)	20.5 (34.7)	9.4 (12.2)
Pimary immune deficiency (SCID, CVID)	112	2.8 (2.7)	2.9 (2.8)	11.6 (12.9)	13.1 (28.1)	9.6 (12.3)
Wiskott-Aldrich syndrome	17	2.1 (1.8)	3.7 (3.1)	13.7 (14.0)	37.7 (45.3)	18.6 (16.7)
Transplantation	749	3.0 (2.7)	2.7 (2.9)	12.2 (16.6)	19.2 (35.6)	11.4 (14.9)

CT: computed tomography; HIV: human immunodeficiency virus: AIDS: acquired immunodeficiency syndrome; ICD-10: International Classification of Diseases - 10th revision; CNS: central nervous system *genetic variant increasing radiation sensitivity

Supplementary Table 4: Number of incident cases (N) of primary tumors of the central nervous system (CNS), leukemia and lymphoma, and incidence rates (IR) per 100,000 person-years for various exclusion periods

	Number of cases				**Incidence rates (100,000 PY)**			
	Exclusion period (years)				Exclusion period (years)			
	1	2	3	4	1	2	3	4
CNS cancer	*27*	*22*	*17*	*13*	*9.1*	*9.4*	*9.5*	*9.8*
Pilocytic astrocytoma	2	1	0	0	0.7	0.4	0.0	0.0
Other astrocytic and oligodendroglial tumours	5	5	4	4	1.7	2.1	2.2	3.0
Neuronal and mixed neuronal-glial tumours	4	3	2	2	1.3	1.3	1.1	1.5
Medulloblastoma	7	6	5	3	2.4	2.6	2.8	2.3
Meningioma	2	2	2	2	0.7	0.9	1.1	1.5
Other	7	5	4	2	2.4	2.1	2.2	1.5
Leukemia (including myelodysplasia)	*25*	*17*	*12*	*7*	*8.4*	*7.3*	*6.7*	*5.3*
Acute myeloid leukaemia	5	2	1	0	1.7	0.9	0.6	0
Acute lymphoblastic leukaemia	17	13	10	6	5.7	5.6	5.6	4.5
Burkitt cell leukemia	1	1	1	1	0.3	0.4	0.6	0.8
Juvenile myelomonocytic leukemia	1	1	0	0	0.3	0.4	0.0	0.0
Myelodysplastic syndrome	1	0	0	0	0.3	0.0	0.0	0.0
Lymphoma	*21*	*19*	*14*	*12*	*7.1*	*8.1*	*7.8*	*9.0*
Hodgkin disease	6	6	4	4	2.0	2.6	2.2	3.0
Non-Hodgkin lymphoma	10	9	6	5	3.4	3.8	3.3	3.8
Others or not specified	5	4	4	3	1.7	1.7	2.2	2.3

CNS: central nervous system; PY: person-years P5: 5th percentile P95 : : 95th percentile

Supplementary Table 5: Relative risks (RR) of cancer by categories of CT-scan exposure doses, for exclusion periods of 1, 2, 3, and 4 years

a- RR (95% CI) of central nervous system (CNS) cancers by brain dose category

Exclusion period (years)	Dose (mGy)	<5	5-24	25-49	50+	*5-50+*
1	Mean dose (mGy)	0.5	15.3	33.0	90.4	30.8
	PY	91 692	97 775	85 155	22 241	205 171
	Cases	6	7	9	5	21
	RR	1	0.955	1.541	2.568	1.386
	95% CI	-	0.314; 3.002	0.554; 4.606	0.723; 8.734	0.588; 3.803
2	PY	71 476	80 034	65 680	16 713	162 427
	Cases	6	5	7	4	16
	RR	1	0.646	1.181	1.976	1.015
	95% CI	-	0.184; 2.177	0.391; 3.681	0.491; 7.162	0.412; 2.859
3	PY	54 065	64 053	49 146	12 141	125 340
	Cases	6	4	5	2	11
	RR	1	0.480	0.822	0.934	0.664
	95% CI	-	0.121; 1.710	0.235; 2.747	0.133; 4.249	0.248; 1.957
4	PY	39 477	49 789	35 516	8 536	93 841
	Cases	4	4	4	1	9
	RR	1	0.657	0.990	0.734	0.786
	95% CI	-	0.153; 2.820	0.232; 4.216	0.037; 5.216	0.252; 2.942

PY: person-years; RR: relative risk compared to dose category <5 mGy; 95% CI: likelihood profile-based 95% confidence intervals. RRs are estimated by Poisson models (maximum likelihood estimates) adjusted for gender, period of birth (1995-2001, 2002-2010), attained age (in years), time since entry into the cohort (in years), as well as the presence of predisposing factors (yes/no).

b- RR (95% CI) of leukemia (including myelodysplasia) by red bone marrow dose category

Exclusion period (years)	Dose (mGy)	<5	5-9	10-19	20+	5-20+
1	Mean dose (mGy)	2.7	7.4	13.0	34.7	12.6
	PY	123 145	86 073	68 899	18 746	173 718
	Cases	11	4	7	3	14
	RR	1	0.572	1.198	1.511	0.946
	95%CI	-	0.158; 1.686	0.439; 3.056	0.339; 4.911	0.427; 2.148
2	PY	97 602	68 890	53 078	14 333	136 301
	Cases	6	5	3	3	11
	RR	1	1.357	0.996	3.143	1.435
	95%CI	-	0.388; 4.543	0.209; 3.800	0.653; 12.170	0.541; 4.199
3	PY	75 119	53 990	39 700	10 596	104 286
	Cases	3	5	3	1	9
	RR	1	2.759	2.239	2.498	2.537
	95%CI	-	0.672; 13.540	0.410; 12.260	0.122; 20.080	0.747; 11.540
4	PY	55 888	41 108	28 747	7 575	77 430
	Cases	1	3	2	1	6
	RR	1	4.392	3.989	6.415	4.465
	95%CI	-	0.556; 89.280	0.379; 86.180	0.248; 166.200	0.751; 84.830

PY: person-years; RR: relative risk compared to dose category < 5 mGy; 95% CI: likelihood profile-based 95% confidence intervals. RRs are estimated by Poisson models (maximum likelihood estimates) adjusted for gender, period of birth (1995-2001, 2002-2010), attained age (in years), time since entry into the cohort (in years), as well as the presence of predisposing factors (yes/no).

c- RR (95% CI) of lymphoma by red bone marrow dose category

Exclusion period (years)	Dose (mGy)	<5	5-9	10+	5-10+
1	Mean dose (mGy)	2.7	7.4	19.4	12.6
	PY	123 145	86 073	87645	173 718
	Cases	11	3	7	10
	RR	1	0.440	0.943	0.701
	95%CI	-	0.099; 1.419	0.344; 2.419	0.290; 1.677
2	PY	97 602	68 890	53 078	136 301
	Cases	9	4	6	10
	RR	1	0.748	1.090	0.920
	95%CI	-	0.202; 2.314	0.361; 3.060	0.368; 2.338
3	PY	75 119	53 990	39 700	104 286
	Cases	6	2	6	8
	RR	1	0.564	1.776	1.148
	95%CI	-	0.082; 2.463	0.546; 5.788	0.395; 3.524
4	PY	55 888	41 108	28 747	77 430
	Cases	6	1	5	6
	RR	1	0.271	1.648	0.878
	95%CI	-	0.014; 1.594	0.462; 5.652	0.271; 2.846

Supplementary Table 6: Number of cases of primary tumours of the central nervous system (CNS), leukaemia, and lymphoma, incidence rates (IR) per 100 000 person-years, excess relative risks (ERR) related to cumulative organ dose (in mGy) from CT scans (adjusted for the presence of predisposing factors (PF) and for a 2-year exclusion period), by patients' characteristics

	CNS cancer				Leukemia				Lymphoma			
	Cases	IR	ERR	p	Cases	IR	ERR	p	Cases	IR	ERR	p
Overall	22	9.4	0.012		17	7.3	0.045		19	8.1	0.008	
Sex												
Male	11	8.2	0.008	>0.50	9	6.7	-0.012	0.21	8	5.9	0.066	0.29
Female	11	11.1	0.016		8	8.0	0.110		11	11.1	-0.020	
PF												
No	15	6.4	0.028	0.11	12	5.2	0.187	0.09	12	5.2	0.025	>0.50
Yes	7	565.9	-0.005		5	128.0	-0.012		7	160.3	-0.005	
Age at first CT scan (in years)												
< 5	18	10.1	0.009	>0.50	14	7.8	0.072	>0.50	11	6.1	0.002	>0.50
5-9	4	7.3	0.021		3	5.5	0.023		8	14.6	0.022	
Time since first CT scan (in years)												
< 5	11	7.9	0.019	0.21	12	8.3	0.069	0.29	13	9.2	**	
5-11	11	11.6	-0.005		5	5.5	-0.012		6	6.5		
Attained age (in years)												
< 7	9	9.9	0.011	>0.50	6	6.6	0.029	0.24	6	6.6	0.005	>0.50
7-14	13	9.1	0.030		11	7.7	0.241		13	9.1	0.009	

PF: factors predisposing specifically to cancer at the site specified; CNS: central nervous system; IR: incidence rates per 100 000 person-years; ERR: excess relative risk per mGy; p: p-values for the modifying effect based on likelihood ratio tests **the model does not fit for the defined categories of time since the first scan, although there is a trend of increased risk with increasing time since the first scan (p=0.110) when time is considered as a continuous variable

Supplementary Table 7: Sensitivity analyses for the estimation of excess relative risks (ERR) of CNS cancer, leukaemia, and lymphoma by cumulative organ dose (in mGy) from CT scans, adjusted for the presence of predisposing factors (2-year exclusion period)

a- Number of children, person-years (PY), mean follow-up, and number of cases

Population	Study period	Number of children	PY	Mean/median FU (years)	Number of incident cases		
					CNS cancer	Leukemia	Lymphoma
All children	All	58 620	233 903	4.0/3.7	22	17	19
Removing children with at least 1 CT scan in the overseas department	All	57 518	231 524	4.0/3.7	22	16	19
Removing children without no data about their place of residence	All	53 870	210 149	5.7/4.6	19	17	18
Removing children born before 2000	All	43 349	148 284	3.3/2.9	16	14	10

b- ERR of CNS cancer, leukemia, and lymphoma

Population	Study period	ERR per mGy (95%CI)		
		CNS cancer	leukemia	Lymphoma
All children	All	0.012 (-0.013; 0.037)	0.047 (-0.065; 0.159)	0.008 (-0.057; 0.073)
	TSFE < 5 y.	0.019*	0.069*	**
	TSFE 5-11 y.	-0.005*	-0.012*	**
Removing children with at least 1 CT scan in the overseas department	All	0.012 (-0.013; 0.037)	0.048 (-0.068; 0.163)	0.008 (-0.056; 0.072)
Removing children with no data about their place of residence	All	0.018 (-0.017; 0.052)	0.047 (-0.065; 0.160)	0.017 (-0.060; 0.093)
	TSFE < 5 y.	0.028*	0.069*	**
	TSFE 5-11 y.	-0.005*	-0.012*	**
Removing children born before 2000	All	0.008 (-0.015; 0.031)	0.018 (-0.055; 0.091)	-0.001 (-0.069; 0.066)
	TSFE < 5 y.	0.018*	0.037*	**
	TSFE 5-11 y.	-0.004*	-0.011*	**

*estimates for modifying effect **the model did not fit for the defined categories for time since the first CT scan; CNS: central nervous system; FU: follow-up; PY: person-years; TSFE: time since the first exposure to CT scan; 95% CI: Wald-based 95% confidence intervals; ERRs are estimated by Poisson models (maximum likelihood estimates) adjusted for gender, period of birth (1995-2001, 2002-2010), attained age (in years), time since entry into the cohort (in years), and the presence of predisposing factors (yes/no)

Annexe 3 Modèles de scanner utilisés dans 22 services de radiologie au cours de la période 2000–2011

	Nombre de services de radiologie, par année, pour lequel le modèle de scanner est utilisé												
	Ensemble	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Modèles mono-barrette													
GE HiSpeed Adv., Ct/I	6	6	6	6	6	5	4	3	1				
Philips Tomoscan Sr-Series	1	1	1	1									
Picker Ultra Z (Filter 0)	1	1	1	1	1	1	1	1	1				
Siemens Somatom Plus 4 Series	1	1	1	1	1	1	1	1					
Modèles double-barrette													
Elscint CT-Twin (New Bs)	1	1	1	1	1	1	1	1					
Elscint Mx Twin	2	2	2	2	2	1	1						
Modèles multi-coupes													
GE Lightspeed 16/Pro	3	1	1	2	2	3	3	3	2	1			
GE Lightspeed Qx/I,-Plus,-Ultra	2	1	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1
GE Lightspeed Vct-Series	9						1	3	3	7	9	9	9
Toshiba Aquilion-4	1	1	1	1	1								
Toshiba Aquilion-8 To -64	1				1	1	1	1	1	1	1	1	
Philips Brilliance 40/64	5								4	5	5	5	5
Philips Mx8000 Idt/Brilliance 16	2				1	2	2	2	1	1	1	1	1
Siemens Sensation 16	4				1	2	3	3	4	3	3	2	2
Siemens Sensation 64	3							1	2	2	2	3	3
Siemens Volume Zoom	2	1	1	1	1	2	2	2					

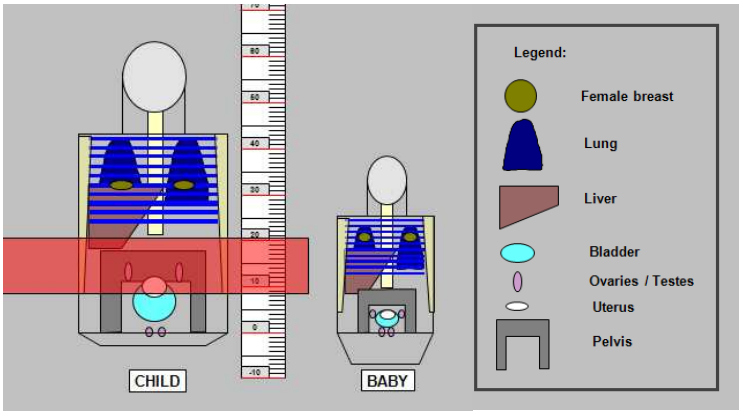
GE : General Electric

Annexe 4 Calculateurs de dose en scanographie

CT-Expo

Ce logiciel est une application Excel développée en 2001 par le service de radiologie expérimentale de l'Université de médecine d'Hanovre, Allemagne (*Diagnostische Radiologie, Arbeitsbereich Experimentelle Radiologie, Medizinische Hochschule Hannover*) pour le calcul de doses en scanographie (Stamm and Nagel 2002; Galanski et al. 2002). Les indicateurs dosimétriques calculés sont les suivants : Indice de Dose en Scanographie pondéré dans le Volume (IDSV), Produit Dose.Longueur (PDL), doses équivalentes aux organes, doses efficaces ainsi que des indicateurs spécifiques à la scanographie. Contrairement aux autres logiciels disponibles en 2011, cette application fournit, pour chacun des modèles de scanner mis sur le marché au moment de son développement, des estimations dosimétriques spécifiques à la pédiatrie. Des doses aux organes sont ainsi estimées à partir de fantômes mathématiques « simplifiés » représentant l'anatomie interne d'un nourrisson âgé de 8 semaines et d'un enfant de 7 ans (Zankl et al. 1988).

Les paramètres saisis ou modulés par l'utilisateur sont les suivants : modèle du scanner, groupe d'âge (bébé, enfant, adulte) et sexe du patient (si adulte), localisation anatomique et longueur effective d'acquisition (cm), tension (kv) et intensité du générateur (mA), temps de rotation (s), collimation (mm), déplacement du lit par rotation (mm), largeur de coupe nominale (mm) et nombre de séries.



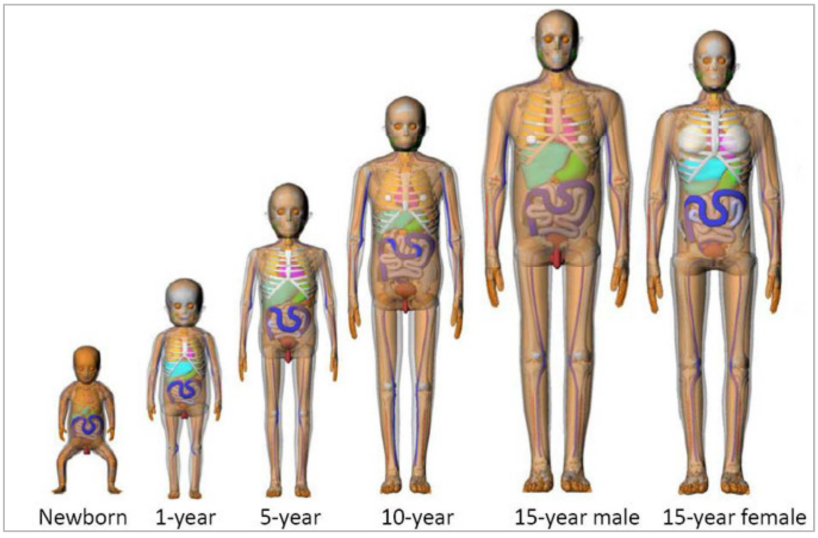
Fantômes mathématiques pédiatriques intégrés dans CT-Expo, développés au *Helmholtz Zentrum München* /Centre de recherche en santé environnementale (Neuherberg, Allemagne). Le fantôme « BABY » représente un nourrisson de 8 semaines et le fantôme « CHILD » un enfant de 7 ans

NCICT

Ce logiciel a été développé par le *National Cancer Institute (NCI)/National Institute of Health (NIH)* (Bethesda, Maryland, Etats-Unis) pour le calcul de dose en scanographie (IDSV, PDL, doses efficaces, équivalentes aux organes) pour un grand nombre de modèles de scanner.

Les estimations reposent sur une révision des indices de dose correspondant aux différents modèles de scanner (Lee et al. 2014) et une simulation du transport de particules radioactives et d'interaction avec la matière réalisée à l'aide du code de calcul *Monte Carlo N-Particle eXtended* (*MCNPX* v.2.7, *Los Alamos National Laboratory*, Los Alamos, Etats-Unis) (Lee et al. 2011). Le logiciel intègre une librairie originale de fantômes mathématiques modélisant de manière réaliste l'anatomie interne d'enfants âgés de 0, 1, 5, 10 et 15 ans (Lee et al. 2010). Les doses aux âges intermédiaires sont estimées par interpolation des valeurs calculées pour ces âges de référence.

Les paramètres saisis ou modulés par l'utilisateur sont les suivants : modèle du scanner, âge du et sexe du patient, localisation anatomique de l'acquisition (cm), mode de calcul (basé sur un fantôme de 16 ou 32 cm de diamètre), tension (kv) et intensité du générateur (mAs), pitch. Contrairement à CT-Expo, la collimation n'est pas prise en compte dans le calcul de dose.



Fantômes mathématiques intégrés dans NCICT, développés au *National Cancer Institute/ National Institutes of Health* (Bethesda, Maryland, Etats-Unis) (Lee et al. 2010)

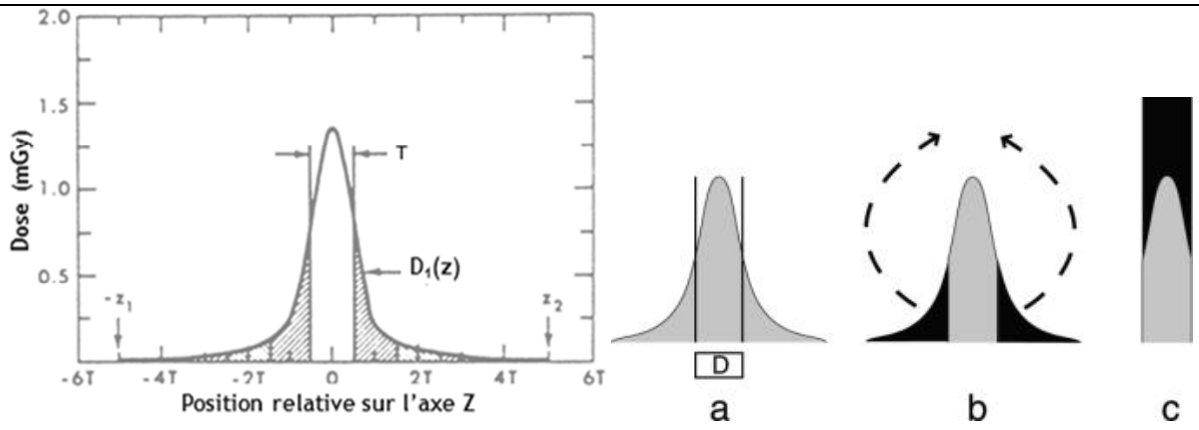
Comparaison des estimations de dose entre CT-Expo et NCICT

L'IDSV dépend des paramètres utilisés pour l'examen, et notamment de la valeur de pitch. Le tableau ci-dessous reporte les valeurs moyennes d'IDSV calculées avec CT-Expo (D) et l'écart relatif des valeurs de dose estimées avec NCICT par rapport à celles fournies par CT-Expo (E_R), parmi l'ensemble des protocoles collectés pour la période d'étude 2000–2011. L'écart relatif (E_R) entre les valeurs de dose estimées avec les deux calculateurs est calculé tel que $E_R = (IDSV_{NCICT} - IDSV_{CT\text{-}Expo}) / IDSV_{CT\text{-}Expo}$ où $IDSV_{CT\text{-}Expo}$ et $IDSV_{NCICT}$ correspondent respectivement aux valeurs d'IDSV calculées avec NCICT et CT-Expo.

	Age (années)	Crâne D	Crâne E_R	Thorax D	Thorax E_R	Abdomen-pelvis D	Abdomen-pelvis E_R
Toshiba Aquilion-4	0	100	-0.19	3	-0.03	5	0.06
	5	69	0.00	3	0.00	17	0.00
	10	69	0.00	8	0.00	21	0.00
Toshiba Aquilion-8 To -64	0	38	0.02	4	0.07	6	0.01
	5	38	0.02	7	0.07	22	-0.03
	10	65	0.02	3	0.06	4	0.04
Philips Brilliance 40/64	0	22	**0.42**	3	0.18	4	**0.30**
	5	28	**0.42**	5	**0.28**	6	**0.33**
	10	37	**0.42**	6	**0.33**	9	**0.42**
Elscint CT-Twin (New Bs)	0	13	-0.07	15	-0.07	15	-0.07
	5	13	-0.07	15	-0.07	15	-0.07
	10	19	-0.07	22	-0.10	22	-0.10
GE Hispeed Adv., Ct/I	0	20	-0.01	9	-0.01	9	-0.01
	5	36	-0.01	11	-0.01	15	-0.01
	10	41	-0.01	13	-0.01	14	-0.01
GE Lightspeed 16	0	23	0.08	4	0.00	8	0.11
	5	30	0.07	9	0.00	14	0.12
	10	30	0.07	12	0.00	22	0.11
GE Lightspeed 16 Pro	0	13	0.05	4	0.02	2	0.13
	5	13	0.05	6	0.14	6	0.14
	10	13	0.05	6	0.14	6	0.14
GE Lightspeed Qx/I,-Plus,-Ultra	0	40	-0.08	17	-0.04	12	-0.01
	5	53	-0.01	19	-0.04	18	-0.04
	10	43	0.03	48	-0.08	17	-0.04
GE Lightspeed Vct-Series (Medium)	0	14	**0.20**	10	**0.27**	9	**0.27**
	5	42	0.19	15	**0.27**	12	**0.28**
	10	43	0.19	17	0.12	18	0.12
GE Lightspeed Vct-Series (Small)	0	24	0.16	4	**0.20**	6	**0.20**
	5	44	0.14	5	**0.20**	8	**0.20**
	10	62	0.14	6	**0.21**	10	**0.21**
Elscint Mx Twin	0	35	-0.05	19	-0.11	20	-0.07
	5	35	-0.05	18	-0.07	21	-0.07
Philips Mx8000 IDT/ Brillance16	0	20	-0.04	6	-0.06	6	0.04
	5	21	-0.04	6	-0.06	6	0.04
	10	35	-0.02	9	-0.06	10	0.06
Siemens Sensation 16	0	15	-0.06	2	**0.57**	4	**0.51**
	5	31	-0.08	3	**0.57**	9	**0.45**
	10	32	-0.08	4	**0.57**	11	**0.40**
Siemens Sensation 64	0	24	-0.05	3	**-0.24**	5	-0.10
	5	33	-0.01	5	-0.13	9	-0.02
	10	39	0.01	5	-0.13	9	-0.02
Siemens Somatom Plus 4 Series	0	25	-0.02	5	-0.02	7	-0.02
	5	61	-0.02	7	-0.02	7	-0.02
	10	61	-0.02	7	-0.02	7	-0.02
Philips Tomoscan Sr-Series	0	23	-0.03	19	0.02	12	0.02
	5	26	-0.03	19	0.02	30	-0.03
	10	42	-0.03	2	-0.17	3	0.02
Picker Ultra Z (Filter 0)	0	17	0.15	4	0.03	21	0.03
	5	17	0.15	21	0.03	21	0.03
	10	17	0.15	24	0.03	21	0.03
Siemens Volume Zoom	0	46	**-0.24**	7	0.14	6	0.14
	5	46	**-0.24**	13	0.10	13	**0.22**
	10	nc	nc	nc	nc	nc	nc

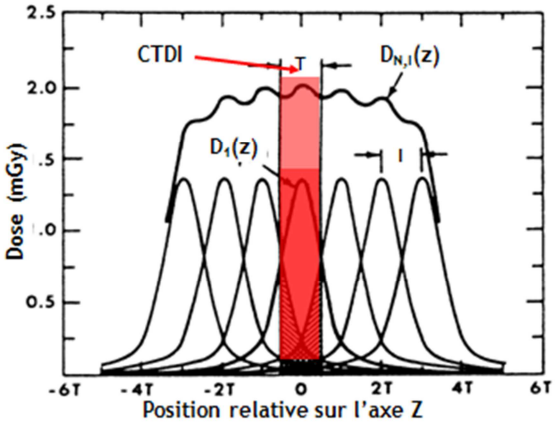
D : Indice de Dose en Scanographie pondéré dans le Volume (IDSV) (mGy) calculé avec CT-Expo E_R : écart relatif de l'IDSV calculé avec NCICT par rapport à la valeur de dose estimée par CT-Expo nc : non connu, pas de protocole collecté pour le modèle de scanner. NB : les valeurs en gras correspondent à des $E_R \geq$ +/-20%

Annexe 5 Calcul de l'indice de dose en scanographie à partir du profil de coupe



Profil de dose pour une coupe

(a) L'épaisseur nominale de coupe correspond à la largeur du profil de coupe à mi-hauteur. Elle correspond idéalement à la largeur du détecteur (D) et seule la partie du rayonnement comprise entre les 2 demi-droites participe à la formation de l'image. C'est la partie utile du rayonnement. (b) La partie du profil de dose en noir ne participe pas à la formation de l'image mais elle est partie intégrante de la dose reçue par le patient. (c) Pour chaque coupe la dose reçue par le patient est la somme de ces deux parties, la part relative de la pénombre étant d'autant plus importante que l'épaisseur nominale est petite. L'indice de dose en scanographie (IDS) exprime cette intégration de la dose.

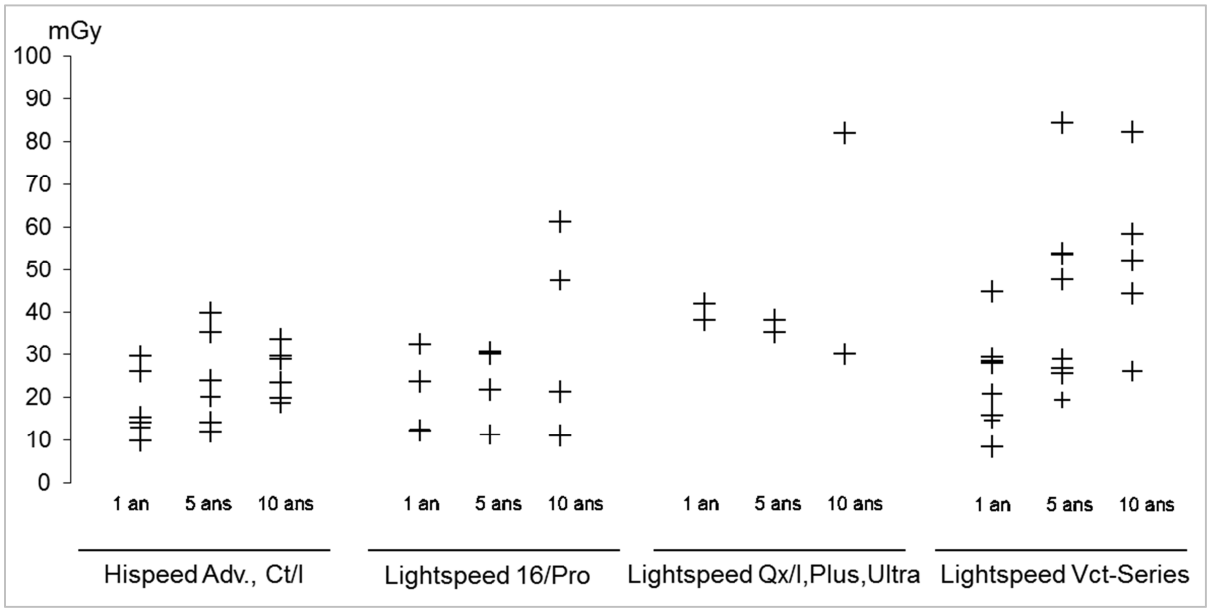


Profil de dose pour plusieurs coupes

Dans le cas d'une acquisition avec plusieurs coupes adjacentes, la dose au plan central du volume exploré augmente progressivement avec le nombre de coupes en raison des queues de distribution de dose, pour atteindre une valeur maximale représentée ici dans la zone rouge du profil de dose multi-coupes. L'IDS correspond alors à la valeur de dose au milieu du volume exploré.

Annexe 6 Variabilité de dose au cerveau associée à différents protocoles d'exploration du crâne définis pour un même modèle de scanner

La figure ci-dessous reporte les doses au cerveau (en mGy) associées à chacun des protocoles d'exploration du crâne (à différents âges) collectés pour la période 2000–2011, dans les différents services de radiologie utilisant un scanner du fabricant *General Electric Healthcare*, Chalfont St Giles, Royaume-Uni. Pour les scanners d'autres constructeurs, les résultats ne sont pas présentés ici car très peu des services utilisaient le même équipement.



Annexe 7 Evolution des doses aux organes associées aux différents protocoles utilisés dans les services entre 2000 et 2011

Doses équivalentes au cerveau (pour des examens du crâne, des rochers ou des sinus), aux seins (pour des examens du thorax) et au colon (pour des examens abdominopelviens) associées à des protocoles à 5 ans

Service	Crâne/Encéphale			Rochers			Sinus			Thorax			Abdomen-pelvis		
	Dose (mGy) en 2011	Evolution (%) en 2011 *vs* 2000	2006	Dose (mGy) en 2011	Evolution (%) en 2011 *vs* 2000	2006	Dose (mGy) en 2011	Evolution (%) en 2011 *vs* 2000	2006	Dose (mGy) en 2011	Evolution (%) en 2011 *vs* 2000	2006	Dose (mGy) en 2011	Evolution (%) en 2011 *vs* 2000	2006
1*	10	N/A	N/A	3	N/A	N/A	6	N/A	N/A	11	N/A	N/A	15	N/A	N/A
2	10	-49	0	10	+108	0	2	-80	0	3	-70	0	17	+15	0
3	18	N/A	+74	17	N/A	+10	N/A	N/A	N/A	3	N/A	-37	10	N/A	+47
4	22	N/A	-12	4	N/A	N/A	4	N/A	N/A	5	N/A	-17	17	N/A	+35
5	24	+18	0	10	+56	0	4	N/A	0	5	-48	0	7	-65	0
6	25	-28	-28	16	-13	-13	10	-12	-12	5	-71	-71	11	-25	-25
7	26	+21	+21	9	+37	+37	3	-64	-64	3	-64	-64	3	-75	-75
8	28	N/A	N/A	13	N/A	N/A	4	N/A	N/A	6	N/A	N/A	8	N/A	N/A
9	28	+138	0	17	+112	0	4	-56	0	8	+106	0	12	+108	0
10	30	+38	-11	11	N/A	+104	1	N/A	-75	1	-94	-84	2	-92	-89
11	30	+28	+198	10	-37	-48	N/A	N/A	N/A	2	-88	-37	4	-77	-42
12	30	+97	+97	9	-29	-29	N/A	N/A	N/A	4	-77	-77	13	-39	-39
13	33	N/A	+14	6	N/A	-68	2	N/A	-66	5	N/A	-9	8	N/A	-66
14	36	+10	0	2	-34	0	2	+7	0	3	+30	0	7	-61	0
15	36	+25	+25	13	-10	-10	3	+18	+18	4	-14	-14	6	-7	-7
16	37	+84	0	N/A	N/A	N/A	10	N/A	0	10	-40	0	19	-14	0
17	40	+14	+14	15	+36	+36	N/A	N/A	N/A	4	-42	-42	8	-18	-18
18	47	+18	+18	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	8	+50	+50	13	-58	-58
19	48	+37	+37	11	+136	+136	2	N/A	N/A	6	-66	-66	7	-67	-67
20	53	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	21	N/A	N/A	18	N/A	N/A
21	53	N/A	+26	13	N/A	+54	N/A	N/A	N/A	4	N/A	-11	9	N/A	-33
22	83	+499	+499	36	+260	+260	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

N/A : non applicable (pas de protocole collecté en 2000, 2006 et/ou 2011). *Dose en 2009 (pas de protocole collecté en 2011). rouge : augmentation, bleu : diminution
Trop peu de protocoles d'examen du rachis cervical ont été collectés, l'évolution des doses par service n'est donc pas décrite ici

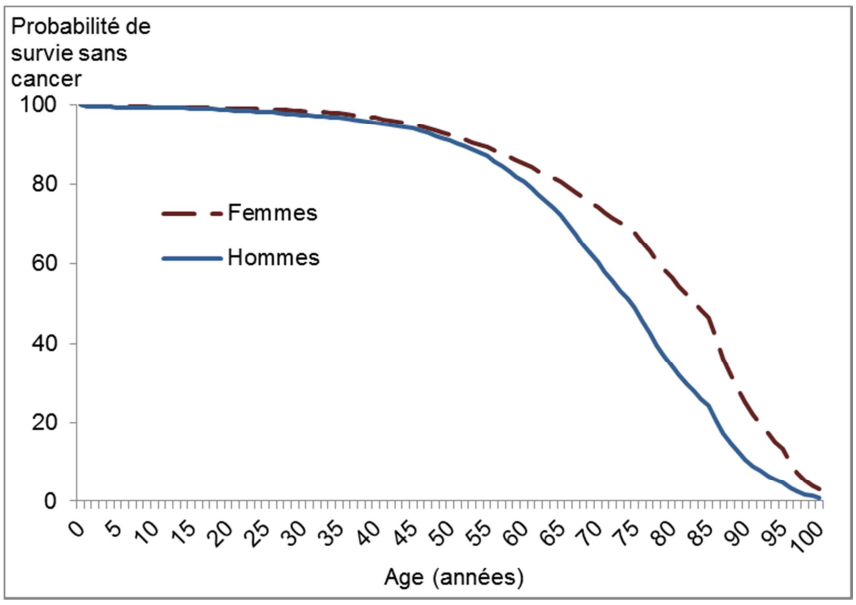
Annexe 8 Distributions assignées aux paramètres des mesures de risque de l'EQRS

Paramètres		Sites de cancer	Distribution
Dose à l'organe	D(ZA,g,e')	Tous	Discrète (d^p(ZA,g,e'),f^p(ZA,g,e')) d^p(ZA,g,e') : valeur de dose du protocole *p* f^p(ZA,g,e') : fréquence d'utilisation du protocole *p*
Taux de mortalité et d'incidence	λ^c(g,t)	Tous	Poisson(μ=m)
	m^{tc}(g,t)	Tous	Poisson(μ=m)
	m^c(g,t)	Tous	Poisson(μ=m)
Rapport hommes /femmes	$r_{H/F}$(t)	Tous	Constante($r_{H/F}$(t))
Fonction de latence		Sein	BetaPert(min=9,5,mode=10,0,max=12,0)
		Thyroïde	BetaPert(min=2,5,mode=3,0,max=3,5)
		SNC	BetaPert(min=2,5,mode=5,0,max=7,5)
		Leucémies	BetaPert(min=1,5,mode=2,0,max=2,5)
		Sein	Constante(15,0)
		Thyroïde	Constante(4,0)
		SNC	Constante(9,5)
		Leucémies	Constante(3,5)
Extrapolation de risque fortes/faibles doses	*DDREF*	Sein, Thyroïde, SNC	LogNormale(μ=1,5,σ=0,09)
		Leucémies	Constante(1)
Projection de risque entre population	ω_{ADD}	Sein	Constante(1)
		Thyroïde	Constante(0)
		SNC, Leucémies	Bernouilli(p=0,3)
Excès de risque	α, β	Thyroïde, SNC (ERA), Leucémies	Normale(μ=MLE,σ=SE)
	β	Sein, SNC (ERR)	LogNormale(μ=MLE,σ=SE)
	δ	Thyroïde,Sein	Normale(μ=MLE,σ=SE)
	δ	SNC	LogNormale(μ=MLE,σ=SE)
	γ	Sein, Leucémies	Normale(μ=MLE,σ=SE)
	Θ	Leucémies	Normale(μ=MLE,σ=SE)
	Θ	Thyroïde	LogNormale(μ=log(MLE),σ=SE)

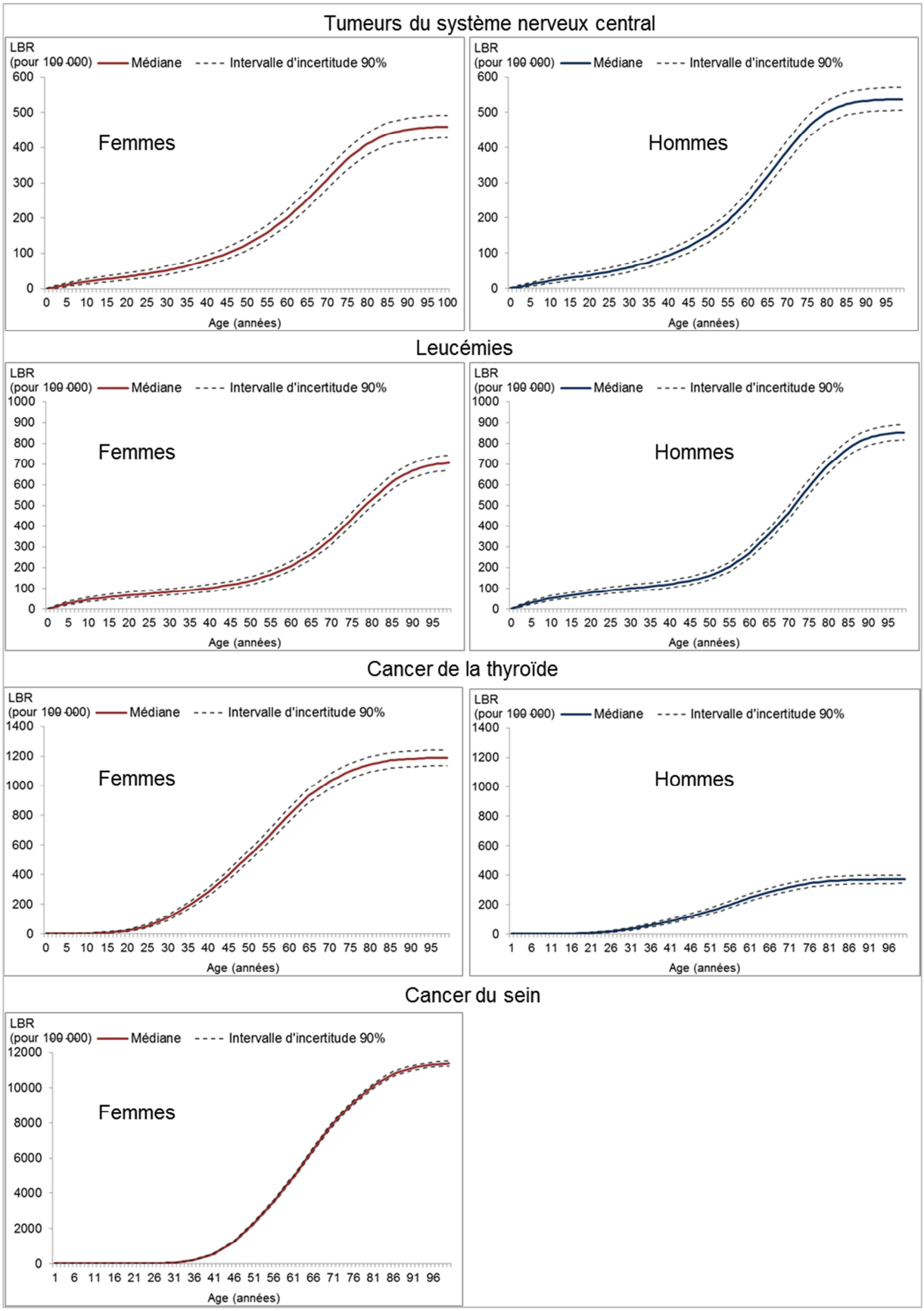
EQRS : évaluation quantitative de risques sanitaires DDREF : *Dose and Dose-Rate Effectiveness Factor*
SNC: système nerveux central ERA : excès de risque absolu, ERR : excès de risque relatif
ZA : zone anatomique (type d'examen) p: protocole, g : sexe, e' : classe d'âge à l'exposition (<1, 1–5 ans), t : âge atteint μ : moyenne σ : écart-type m : taux moyens, respectivement, de λ^c(g,t), m^{tc}(g,t) et m^c(g,t) sur la période 2000–2005, $r_{H/F}$(t) taux moyen sur la période 2000–2005 MLE : estimateur du maximum de vraisemblance pour le paramètre SE : Standard Error dérivé d'un test de Wald à 95% (ou d'un test du Score à 95% pour le paramètre Θ du modèle pour le cancer de la thyroïde)

Annexe 9 Fonctions de survie sans cancer et risques « spontanés » cumulés de cancer estimées pour l'EQRS

1 – Fonctions de survie sans cancer estimées pour les hommes et les femmes

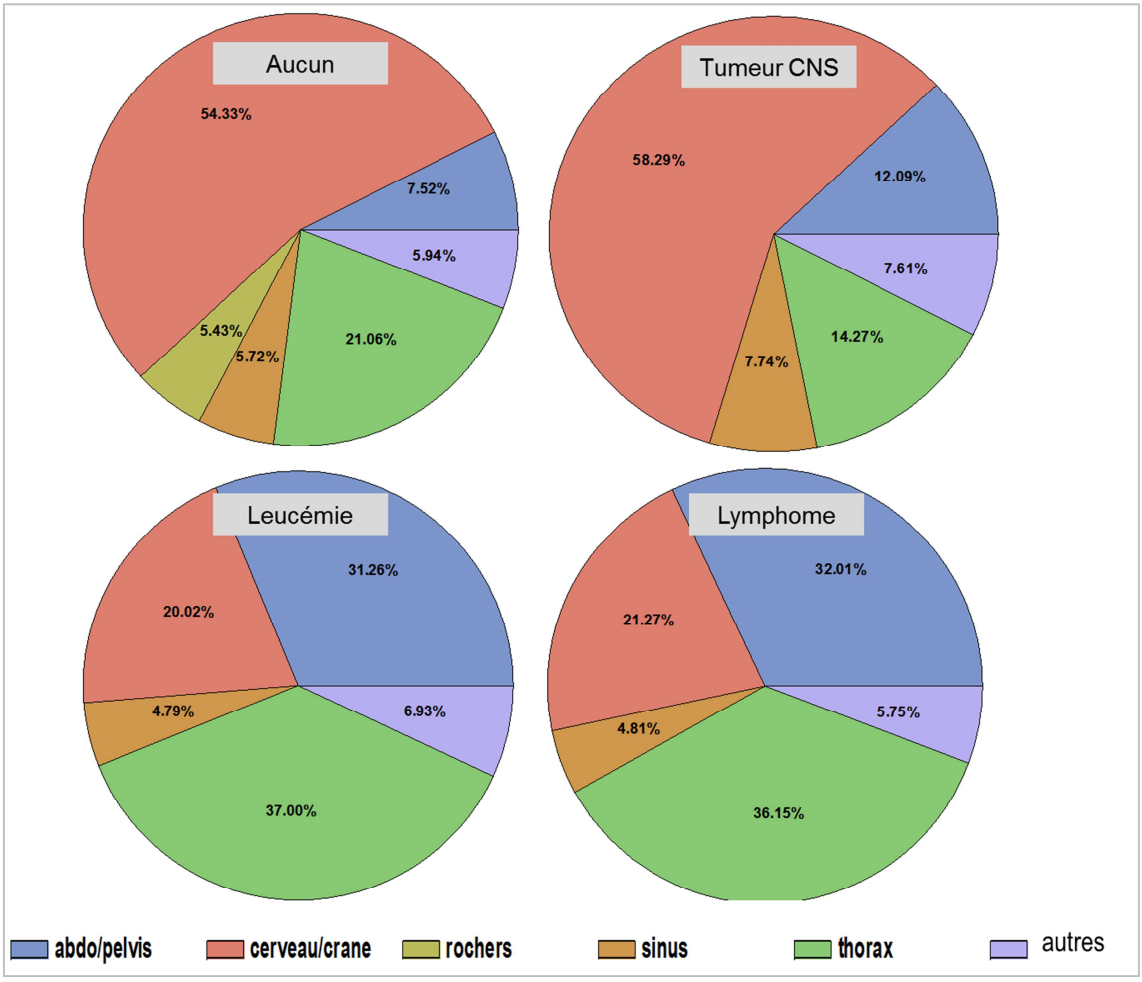


2 – *Lifetime Background Risk (LBR)* : risque cumulé de cancer à l'âge *a* pour 100 000 individus vivants et indemnes de tout cancer à l'âge *a*–1



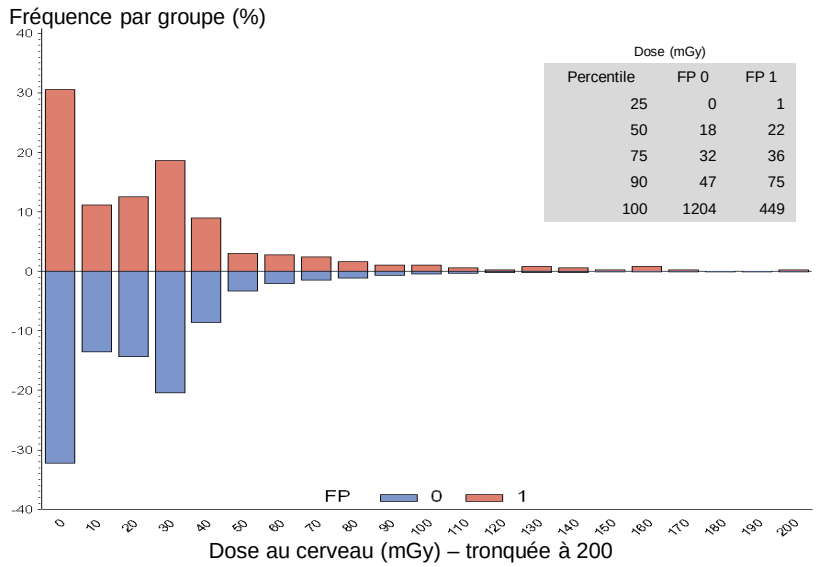
Annexe 10 Répartition des actes de scanographie dans la cohorte en fonction la zone anatomique explorée et selon la présence de facteurs de prédisposition

Ce graphique présente la fréquence des régions anatomiques explorées lors de 93 640 examens par scanographie réalisés entre 2000 et 2011 (population d'analyse de 67 274 enfants inclus dans la cohorte). Plusieurs zones anaotmiques peuvent avoir été explorées au cours d'un seul examen.

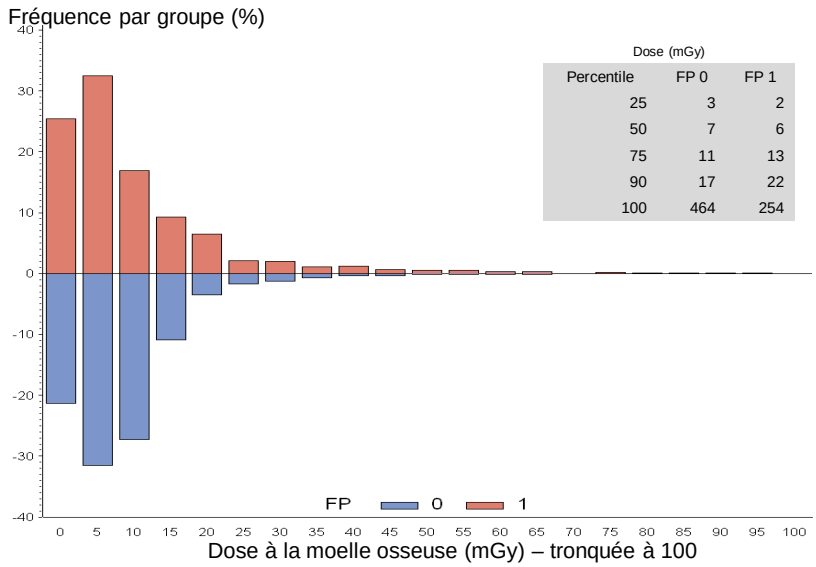


Annexe 11 Distribution des doses cumulées aux organes reçues par les enfants de la cohorte, selon la présence de facteurs de prédisposition

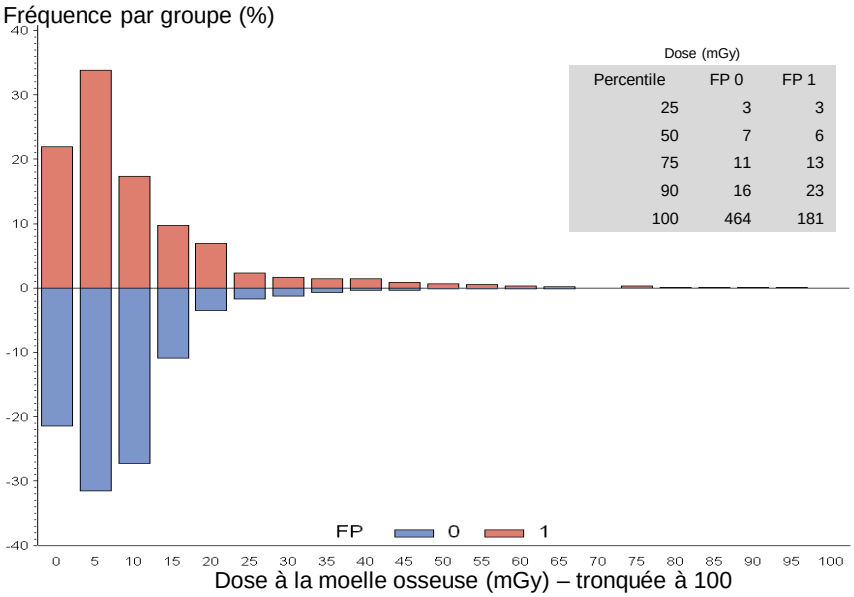
Tumeur SNC



Leucémie



Lymphome



Annexe 12 Estimations dose-réponse du risque de cancer dans la cohorte, selon différentes méthodes d'estimation

Risque relatif (IC 95%) par mGy de tumeur du SNC, de leucémie et de lymphome associés aux doses cumulées aux organes, estimé par régression de Poisson (avec Epicure v.1.4) et modèle de Cox à risques proportionnels (avec R v.2.15)

Période d'exclusion (années)		1	2	3	4
RR exposé (≥5 mGy) vs non exposé (<5 mGy) ajusté sur les facteurs de prédisposition (IC 95%)					
Tumeur SNC	Régression de Poisson	1,386 (0,588 ; 3,803)	1,015 (0,412 ; 2,859)	0,664 (0,248 ; 1,957)	0,786 (0,252 ; 2,942)
	Modèle de Cox	1,315 (0,525 ; 3,294)	0,987 (0,380 ; 2,561)	0,660 (0,239 ; 1,827)	0,737 (0,222 ; 2,444)
Leucémie	Régression de Poisson	0,946 (0,427 ; 2,148)	1,435 (0,541 ; 4,199)	2,537 (0,747 ; 11,540)	4,465 (0,751 ; 84,830)
	Modèle de Cox	0,994 (0,447 ; 2,209	1,497 (0,548 ; 4,087	2,612 (0,698 ; 9,767	4,805 (0,570 ; 40,539)
Lymphome	Régression de Poisson	0,701 (0,290 ; 1,677)	0,920 (0,368 ; 2,338)	1,148 (0,395 ; 3,524)	0,878 (0,271 ; 2,846)
	Modèle de Cox	0,959 (0,890 ; 1,033)	0,966 (0,894 ; 1,044)	0,990 (0,922 ; 1,063)	0,992 (0,917 ; 1,073)
RR par mGy ajusté sur les facteurs de prédisposition (IC 95%)					
Tumeur SNC	Régression de Poisson	1,007 (0,995 ; 1,017)	1,006 (0,992 ; 1,017)	0,999 (0,979 ; 1,013)	0,996 (0,967 ; 1,014)
	Modèle de Cox	1,005 (1,000 ; 1,010)	1,005 (0,999 ; 1,011)	0,997 (0,980 ; 1,015)	1,001 (0,986 ; 1,017)
Leucémie	Régression de Poisson	1,010 (0,965 ; 1,043)	1,024 (0,097 ; 1,062)	1,016 (0,943 ; 1,067)	1,026 (0,944 ; 1,081)
	Modèle de Cox	1,004 (0,975 ; 1,034)	1,010 (0,982 ; 1,038)	1,008 (0,970 ; 1,047)	1,013 (0,970 ; 1,058)
Lymphome	Régression de Poisson	0,998 (0,936 ; 1,057)	1,009 (0,942 ; 1,073)	1,049 (0,972 ; 1,129)	1,044 (0,956 ; 1,134)
	Modèle de Cox	0,725 (0,305 ; 1,720)	0,765 (0,308 ; 1,899)	1,196 (0,410 ; 3,484)	0,946 (0,302 ; 2,964)

SNC : système nerveux central RR : risque relatif IC 95% : intervalle de confiance à 95% basé sur un test de rapport de vraisemblance. Les modèles à risques proportionnels sont ajustés sur le sexe, la période de naissance (1995–2001, 2002–2010), l'âge (exact) au premier examen et la présence de facteurs de prédisposition ; l'échelle de temps est l'âge atteint en jours. Les modèles de Poisson correspondent aux modèles 2 et 3 décrits dans le Chapitre 5.2.3.