



HAL
open science

Mise en place d'une cohorte d'enfants exposés au scanner et analyse du risque de cancer radio-induit

Marie-Odile Bernier

► To cite this version:

Marie-Odile Bernier. Mise en place d'une cohorte d'enfants exposés au scanner et analyse du risque de cancer radio-induit. Santé publique et épidémiologie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2016. Français. NNT : 2016PA066744 . tel-01996616

HAL Id: tel-01996616

<https://theses.hal.science/tel-01996616v1>

Submitted on 28 Jan 2019

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Université Pierre et Marie Curie

Ecole doctorale ED 393-Santé Publique Epidémiologie et sciences de
l'information biomédicale

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

Thèse de doctorat Santé Publique-Epidémiologie

Mise en place d'une cohorte d'enfants exposés au scanner et analyse du risque de cancer radio-induit

Par Marie-Odile Bernier

Dirigée par Dominique Laurier

Présentée et soutenue publiquement le 6 juillet 2016

Devant un jury composé de :

Présidente : Pr Dominique Costagliola, Directrice de l'Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, UMR S 1136, INSERM et Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 6.

Rapporteur1 : Pr Bruno Falissard, Directeur de l'unité INSERM U669 (santé mentale de l'adolescent), Université Paris-Sud.

Rapporteur2 : Pr Catherine Luccioni, Chaire de radioprotection, Conservatoire National des Arts et Métiers, Paris.

Examineur : Pr Damien Ricard, UMR CNRS 8257 -SSA MD 4 "COGNAC G", Paris

Examineur : Dr Amabile Jean-Christophe, Médecin en chef, spécialiste radioprotection au service de protection radiologique des armées (SPRA), Clamart.

Encadrant : Dr Laurier Dominique, Directeur du laboratoire de recherche en Epidémiologie de l'IRSN, Fontenay aux Roses.

Co-encadrante : Dr Clavel Jacqueline, Directrice Equipe Inserm Epidémiologie des Cancers de l'Enfant et de l'Adolescent, CRESS EQ7, UMR-S1153, INSERM, Université Paris-Descartes, Paris.



Remerciements

Tout d'abord, je souhaite exprimer mes plus chaleureux remerciements à Dominique Laurier, mon tuteur de thèse, et mon chef depuis près de 10 ans au Laboratoire d'Epidémiologie de l'IRSN (LEPID). Un grand merci pour avoir accepté de m'encadrer, pour ton soutien tout au long de ces années, pour ta direction scientifique dont j'ai largement bénéficié et ainsi que ton sens de l'humour parfois ravageur, mais toujours amical.

Je tiens remercier toute l'équipe du LEPID passée et présente, qui a largement contribué à la mise en place de la cohorte « Enfant scanner », en particulier Sylvaine Caer-Lorho, Myriam Mezzarobba, Neige Journy, Tristan Roué, mes collègues du pôle médical Hélène Baysson et Sophie Jacob, ainsi que tous mes autres collègues Klervi Leuraud, Enora Clero, Eric Samson, Estelle Rage, Iris Jovanovic, Olivier Laurent, Lucie Fournier, Sabine Hoffmann et Sophie Ancelet. Un grand merci à Jean-Luc Réhel (Unité d'Expertise Médicale, IRSN). Pour ton implication dans la dosimétrie et pour m'avoir enseigné les principes de fonctionnement d'un scanner et de l'optimisation.

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 Marc Benderitter, Mme Laurence Roy et Mme Véronique Joffres (Service de Radiobiologie et d'Epidémiologie), pour avoir soutenu mon projet.

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 Béchère-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).

Merci également aux membres du projet Epi-CT pour leurs orientations scientifiques.

Je souhaite aussi exprimer ma gratitude aux membres de mon jury :

Pr Dominique Costagliola, pour avoir accepté de présider ce jury ;

Pr Alain Gonzales, Pr Bruno Falissard, Pr Catherine Luccioni, Pr Damien Ricard, Dr Jacqueline Clavel et Dr Jean-Christophe Amabile pour avoir accepté d'être membres de mon jury et m'avoir fait part de leurs commentaires sur le travail réalisé.

Enfin, je souhaite adresser mes remerciements à toutes les personnes qui m'ont soutenue ou accompagnée au cours de mon parcours professionnel, dont la liste absolument non exclusive comprend Pr Laurence Leenhardt, Pr André Aurengo, Dr Olivier Morel avec qui j'ai travaillé pendant des années dans le domaine de la Médecine Nucléaire.

Je remercie mes amies Agnès Rogel et Blandine Vacquier, rencontrées à l'IRSN pour leur soutien. Je souhaite aussi exprimer mes remerciements à mes parents, frère et sœur ainsi qu'à mon mari Yann et mes enfants Flora, Bastien et Thomas.

Sommaire

1. Introduction	p 8
<hr/>	
1.1. Exposition de l'homme aux rayonnements ionisants	
1.2. Risque de cancer après exposition aux faibles doses de radiations ionisantes	
2. Etat de l'art	p 12
<hr/>	
2.1 Contexte	
2.2 Revue de la littérature des études scanner	
2.3 Contexte de l'étude cohorte enfant scanner	
3. Mise en place et descriptif de la Cohorte Enfant Scanner	p20
<hr/>	
3.1 Mise en place de l'étude	
3.2 Croisement avec les registres existants	
3.3 Descriptif de la cohorte initiale et des doses reçues	
4. Collection et validation des données cliniques dans la cohorte	p25
<hr/>	
5. Analyse de la relation dose réponse dans la cohorte	p28
<hr/>	
5.1 Analyse de la relation dose réponse entre l'exposition au scanner et la survenue de leucémie et de tumeur du système nerveux central	
5.2 Analyse de l'impact des facteurs de prédisposition au cancer sur l'estimation du risque radio-induit	
6. Discussion des résultats et perspectives	p33
<hr/>	

6.1 Principaux résultats obtenus

6.1.1 Caractérisation de l'exposition au scanner de l'enfant en France

6.1.2 Analyse de la relation entre la dose reçue lors d'examens scanner dans l'enfance et le risque de survenue de leucémie, de tumeur du SNC et de lymphome

6.1.3 Recherche d'un biais potentiel d'indication dans l'analyse de la relation dose-réponse

6.2 Apport du travail dans la compétition internationale

6.3 Limites méthodologiques de la cohorte

6.3.1 Choix des critères d'inclusion et de la période de suivi

6.3.2 Nombre de centres de radiologie inclus

6.3.3 Incertitude autour de la dose reçue

6.4 Perspectives

7. Conclusion

p41

8. Annexes

p43

8.1 Bibliographie

8.2 Table des tableaux

8.3 Production scientifique

8.3.1 Communications orales

8.3.1 Communications orales

8.3.2 Communications par poster

8.3.3 Communications orales non premier auteur

8.4 Publications

8.4.1 Nationales et internationales avec comité de lecture

8.4.2 Publications sans comité de lecture

Abréviations

ALARA : As Low As Reasonable Achievable

CESAM : Centre d'enseignement de la statistique appliquée à la médecine et à la biologie médicale

CCTIRS : Comité Consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des libertés

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CT-Expo : Logiciel de calcul de dose en scanographie développé par le service de radiologie expérimentale de l'université de médecine d'Hanovre (Allemagne)

DGS : Direction Générale de la Santé

DIM : Département d'Informatique Médicale

DQPRM : Diplôme de Qualification de Physique Radiologique et Médicale

EBR : Efficacité Biologique Relative

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

ERR : Excès de Risque Relatif

FP : Facteur de prédisposition au cancer

GPRD : General Practice Research Database of United Kingdom

Gy : Gray- unité de mesure de dose de rayonnements ionisants absorbée

HDR : habilitation à diriger des recherches

HR : Hazard Ratio

IARC : Agence Internationale pour la Recherche sur le Cancer

IC : Intervalle de confiance

ICM : Institut de la Moelle Epinière et du Cerveau

Inca : Institut National du Cancer

InVS : Institut de Veille sanitaire

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRSN : Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

LSS : Life Span Study-cohorte des survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki, Japon, 1945

NIP : Numéro d'Identification Personnel- numéro attribué dans les hôpitaux pour chaque patient

NCI : National Cancer Institute

NRD : Niveau de référence

PACS : Picture Archiving and Communication System : Système d'information en radiologie médicale

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

RI : Rayonnements Ionisants

RNCE : Registre National des Cancers de l'Enfant

RNIPP : Registre National d'Identification des Personnes Physiques

SFIPP : Société Francophone d'Imagerie Pédiatrique et Périnatale

SFR : Société Française de Radiologie

SNC : système nerveux central

SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

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

Sv : Sievert

UEM : Unité d'Expertise Médicale de l'IRSN

VPP : valeur prédictive positive

VIH : Virus d'Immunodéficience

W_R : Facteur de pondération radiologique

W_T : Facteur de pondération tissulaire

1.Introduction

1.1Exposition de l'homme aux rayonnements ionisants

L'exposition de l'homme aux RI est omniprésente et majoritairement d'origine naturelle. Les RI peuvent être 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).

En radioprotection, plusieurs grandeurs dosimétriques sont utilisées. La grandeur dosimétrique qui quantifie l'interaction d'un rayonnement avec la matière est la **dose absorbée**. Il s'agit de l'énergie déposée par unité de masse par un rayonnement ionisant. L'unité de dose absorbée est le gray (Gy). Les doses absorbées sont très variables selon les applications considérées : 0,2 mGy lors d'une radiographie dentaire, 1 mGy lors d'un cliché thoracique, 2 Gy lors d'une séance de radiothérapie.

A dose absorbée égale, les effets biologiques varient selon la nature des rayonnements. Pour prendre en compte la nocivité propre à chaque type de rayonnement, on pondère la dose absorbée par un facteur lié à la qualité du rayonnement. Ce facteur, dénommé facteur de pondération de rayonnement, W_R traduit la nocivité du rayonnement considéré sur un tissu ou un organe donné par rapport à celle des photons. On parle alors de **dose équivalente**. Les valeurs de W_R sont déduites approximativement des efficacités biologiques relatives (EBR) pour les effets biologiques des différents rayonnements. L'unité de dose équivalente est le sievert (Sv). La dose équivalente permet de comparer les doses délivrées par des rayonnements différents. Pour prendre en compte le risque total résultant de l'exposition de plusieurs organes ou tissus de radiosensibilité différente, le concept de **dose efficace** a été introduit. La dose efficace, E , est la somme des doses équivalentes reçues au niveau de tous les organes ou tissus exposés, chacune de ces doses étant pondérée par un facteur, W_T qui reflète le risque d'effet stochastique propre du tissu ou de l'organe considéré : La dose efficace s'exprime en sieverts. Les valeurs de W_T , prennent en considération tous les cancers mortels et non mortels et les effets génétiques sur l'ensemble des générations.

Tous les RI sont classés par l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer/Organisation Mondiale de la Santé (IARC/OMS) comme cancérigènes certains pour l'homme (IARC, monographies n°75 et 78). Cette classification résulte principalement de résultats épidémiologiques pour des niveaux d'exposition modérés à élevés (en particulier >100 mSv). Pour les expositions plus faibles, le risque reste débattu avec de grandes incertitudes sur sa quantification.

L'exposition à des fins médicales est la principale source artificielle de RI et représente en France 36% de l'exposition annuelle (IRSN, 2015). Ces expositions à visée diagnostique (l'exposition liée à la radiothérapie n'est pas prise en compte pour la population générale) entraînent pour la population générale une exposition annuelle moyenne de 1.6 mSv (IRSN, 2014). Elle est moins élevée pour la population pédiatrique, de l'ordre de 0.18 mSv (Etard et al 2014). La radiologie conventionnelle, dentaire, interventionnelle et la scanographie utilisent les rayonnements produits par des générateurs de rayons-X, qui pénètrent la matière (exposition externe), alors que les examens scintigraphiques utilisent des radionucléides (rayonnements beta et gamma), qui sont incorporés dans l'organisme (exposition interne). Ces examens sont globalement responsables de faibles expositions aux RI. Ainsi, les doses reçues par les patients lors d'un examen diagnostique varient d'une fraction de mSv pour une radiographie du thorax à environ 10 mSv pour un scanner abdomino-pelvien.

En 2012, il a été comptabilisé environ 82 millions d'actes radiologiques en France et les tendances générales montrent un accroissement de l'ordre de 5 à 8% par an (IRSN, 2014). Cette augmentation du recours aux actes d'imagerie diagnostiques a aussi été observée dans tous les pays développés (UNSCEAR, 2000), en particuliers aux Etats-Unis et au Japon. Les évolutions technologiques, malgré un effort d'optimisation de la dose délivrée par acte, favorisent l'accroissement de la dose reçue par les patients car la facilité et la rapidité d'acquisition des images, notamment du scanner, encouragent la multiplication des examens. Ainsi, plus de 8 millions de scanners ont été réalisés en 2012 en France (IRSN, 2014), représentant 10% de l'ensemble des examens radiologiques, mais 71% de la dose collective médicale annuelle. L'utilisation du scanner ne cesse de progresser, y compris en pédiatrie en raison de la rapidité d'acquisition des images et de sa bonne disponibilité en termes d'équipement (notamment par rapport à l'IRM, technique non irradiante). Une analyse de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) de l'Assurance Maladie, échantillon représentatif de la population française a montré que 0,7% des enfants de 0 à 15 ans de cet échantillon ont été soumis à au moins un scanner en 2012 (Etard et al, 2014). Dans cette étude, les examens scanographiques représentaient 2 % des actes d'imagerie diagnostique réalisés chez les 0-15 ans, mais près de 30% de la dose efficace collective.

L'augmentation de la fréquence d'utilisation du scanner au cours des vingt dernières années a été observée dans la plupart des pays développés, notamment aux Etats-Unis (NCRP, 2009), Grande-Bretagne (Pearce et al, 2012), et en Australie (Brady et al, 2011). En France, les données disponibles ne permettent pas de décrire l'évolution des pratiques au cours du temps spécifiquement en pédiatrie mais une augmentation du nombre d'examens, tous âges confondus, de 26% a été observée entre 2002 et 2007 et de 12% entre 2007 et 2012 (Etard et al, 2012).

1.2 Risque de cancer après exposition aux faibles doses de radiations ionisantes

De nombreuses études épidémiologiques ont été ou sont actuellement menées pour rechercher un éventuel risque de cancer radio-induit suite à une exposition médicale diagnostique à faible dose. Elles ont permis de compléter les résultats des études épidémiologiques issues du suivi de la cohorte des survivants des bombardements de Hiroshima et de Nagasaki, qui ont mis en évidence un excès de risque de cancer lié à la dose reçue pour des valeurs de plus de 100 mSv avec une augmentation du risque en cas d'exposition dans l'enfance (UNSCEAR, 2013; Ozasa, 2012). Une première revue des études épidémiologiques portant sur les expositions médicales parue en 2003 concluait à un excès de risque de cancer lors d'une exposition à un jeune âge, excès persistant durant toute la vie (Ron, 2003). En particuliers, deux larges études de cohorte, concernant des personnes soumises au cours de l'enfance et de l'adolescence à de nombreux examens radiologiques dans le cadre d'un suivi de tuberculose ou de scoliose, ont retrouvé un risque de cancer du sein qui augmentait avec la dose reçue et le nombre de radios (Boice et al, 1991 ; Doody et al, 2000). Il est à noter que ces expositions étaient très fréquentes, reçues pour la plupart dans la première partie du 20^{ème} siècle et donc associées à des doses beaucoup plus élevées que celles délivrées actuellement. Ainsi, la dose cumulée reçue au niveau du sein était très importante, de l'ordre 800 à 900 mGy en moyenne dans le cadre du suivi de la tuberculose par fluoroscopie (Boice, Morin et al. 1991) et de 110 mGy pour le suivi de scoliose (Doody et al, 2000). Depuis, les doses délivrées ayant drastiquement diminué, les résultats des études portant sur des expositions plus récentes ne retrouvent plus d'excès de risque significatifs après exposition médicale diagnostique dans l'enfance (Schutz-Rath et al, 2008 ; Baysson et al, 2012).

L'utilisation croissante du scanner, y compris en pédiatrie pose donc la question du risque potentiel associé à cette pratique diagnostique, qui délivre des doses pouvant être 100 fois plus élevées que les examens de radiologie conventionnelle. Les enfants constituent une population particulièrement importante à étudier. Ils présentent une radiosensibilité augmentée par rapport aux adultes (UNSCEAR, 2013) et une espérance de vie longue, compatible avec le développement à long terme de pathologie radio-induite. Il est à ajouter que l'utilisation de protocoles non adaptés au poids et de la taille des enfants, par exemple des protocoles adultes, pour la réalisation du scanner peut conduire à une surexposition relative des enfants.

En termes de Santé Publique, les risques potentiels associés à l'exposition médicale diagnostique sont importants à étudier. En effet, l'exposition médicale constitue une part importante de l'exposition annuelle de la population générale, part qui augmente au fil du temps en raison du recours de plus en plus fréquent à l'imagerie diagnostique dans la prise en charge des patients, notamment les techniques plus irradiantes comme le scanner. En cas de risque avéré, le recours à des techniques diagnostiques

non irradiantes en substitution au scanner (comme l'échographie et l'IRM) serait envisageable, mais nécessiterait une augmentation de la disponibilité de l'IRM, qui reste pour l'instant largement insuffisante au niveau français.

Le premier chapitre de cette thèse porte sur la revue des études épidémiologiques étudiant le risque de cancer radio-induit après exposition au scanner. Le deuxième chapitre décrit la constitution et le contenu de la Cohorte Enfant Scanner. Le troisième chapitre étudie la pertinence et la qualité des données cliniques collectées dans la cohorte. Le quatrième chapitre résume les résultats de l'analyse quantitative de la relation dose réponse entre l'exposition au scanner et le risque de cancer radio-induit. Le cinquième chapitre présente une discussion générale des résultats et propose les perspectives de recherche dans les suites du travail réalisé.

2. Etat de l'art

2.1 Contexte

Les connaissances sur le risque radio-induit proviennent pour une grande part du suivi d'une cohorte de survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki survenus en 1945, la Life Span Study (LSS). Le suivi de cette population de survivants, relativement faiblement exposés (80% de la population suivie avait reçu une dose inférieure à 100 mSv) sur plus de 60 ans a permis de mettre en évidence une augmentation significative du risque de cancer radio-induit pour des niveaux d'exposition de l'ordre de 100 mSv ou plus (Preston et al, 2007). Les résultats observés en dessous de cette valeur de dose sont cohérents avec ceux observés pour des niveaux de dose plus élevés, mais ne sont pas statistiquement significatifs (Ozasa et al, 2012). Il a été aussi mis en évidence une augmentation du risque de cancer plus importante chez les individus les plus jeunes lors des bombardements (UNSCEAR, 2013).

Compte tenu des doses de radiation associées au scanner et de l'utilisation croissante de cette technique, notamment en pédiatrie, la question du risque radio-induit après exposition au scanner a suscité un intérêt certain au niveau international. Plusieurs études sur ce thème ont été mises en place, plus ou moins simultanément à partir des années 2000. De nombreuses discussions ont pu être menées entre les équipes de recherche concernées au niveau européen et aux Etats-Unis à partir de 2006 pour mettre en place un protocole commun permettant à terme d'analyser conjointement les données de plusieurs études nationales. En effet, le risque attendu étant faible, il est nécessaire de disposer de cohortes de plusieurs centaines de milliers de patients exposés pour pouvoir le mettre en évidence. C'est ainsi que le projet EPI-CT a vu le jour en 2011, coordonné par l'IARC et soutenu financièrement par la communauté européenne (Thierry-Chef et al, 2013 ; Bosch De Basea et al, 2015).

2.2 Revue de la littérature des études scanner

Les résultats des premières études, initiées sur ce thème depuis le début des années 2000, ont été publiés entre 2012 et 2016 (Pearce et al, 2012 ; Mathews et al, 2013 ; Huang et al, 2014 ; Journy et al, 2015 ; Krille et al, 2015 ; Journy et al, 2016) et ont apporté des éléments nouveaux sur l'étude du risque radio-induit aux faibles doses. Certaines limites méthodologiques ont été pointées dans ces études. Une revue des premières études publiées et la présentation des études en cours a été publiée en 2014 (Bernier et al, 2014).

La première étude, publiée en 2012 par une équipe britannique (Pearce et al, 2012) a été réalisée à partir d'une cohorte de près de 180 000 individus ayant eu au moins un examen par

scanographie avant l'âge de 22 ans entre 1985 et 2002 et suivis pendant 7 à 10 ans en moyenne. Cette étude analysait la relation dose-réponse entre l'incidence de tumeurs du système nerveux central (SNC) ou de leucémies et la dose cumulée reçue à l'organe cible. Elle montrait un risque de tumeur du SNC multiplié par 3 pour une dose cumulée moyenne au cerveau de 60 mGy (équivalent à 2 ou 3 scanners de la tête avant 15 ans) par rapport à des individus recevant moins de 5 mGy au cerveau (recevant des examens pour d'autres régions anatomiques que la tête). De même, le risque de leucémie était multiplié par 3 pour une dose cumulée moyenne à la moelle osseuse de 50 mGy (équivalant à 5 à 10 scanners de la tête avant 15 ans) comparativement à des patients exposés à moins de 5 mGy à la moelle osseuse. Les résultats suggéraient une relation dose-réponse linéaire pour les deux sites de cancer en fonction des doses cumulées.

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 – ayant bénéficié d'au moins un acte de scanographie avant l'âge de 20 ans entre 1985 et 2005 à celle observée parmi les 11 millions d'assurés n'ayant eu aucun acte de scanographie et présentant les mêmes caractéristiques de sexe et d'âge que les sujets exposés. Le suivi des individus exposés était de 9,5 ans en moyenne. L'étude concluait à une augmentation significative de 24% de l'incidence tous cancers parmi les individus ayant eu au moins un acte de scanographie par rapport aux individus non exposés. Des ERR significatifs étaient observés pour de nombreux sites tumoraux (SNC, système digestif, mélanome, tissus mous, organes génitaux féminins, voies urinaires, thyroïde, leucémies, myélodysplasies, lymphomes), avec notamment un ERR de 0,039 par mGy (IC 95%, 0,0014-0,07) pour la leucémie et un ERR de 0,021 par mGy (IC 95%, 0,014-0,029) pour les tumeurs du SNC. Une relation dose-réponse linéaire (tous cancers) était également observée en fonction du nombre d'examens reçus et de la dose reçue à l'organe.

La troisième étude, réalisée à Taiwan et publiée en 2014 (Huang et al, 2014) comparait le risque de tumeur cérébrale parmi plus de 24 000 patients ayant eu un scanner du crâne avant l'âge de 18 ans, entre 1998 et 2006, à celui de près de 98 000 individus affiliés au même régime d'assurance maladie n'ayant pas eu ce type d'examen pendant la période d'étude. Les individus qui présentaient certains syndromes de prédisposition aux tumeurs cérébrales étaient exclus de l'étude. Le suivi maximal était de 8 ans, sans mention dans l'article du suivi moyen. Une augmentation significative du risque de tumeur cérébrale bénigne était observée chez les enfants exposés par rapport à ceux non exposés avec un Hazard ratio (HR) de 2,97 (IC 95%, 1,49-5,93), alors que le risque de tumeurs malignes était non significativement augmenté, avec un HR de 1.84 (IC 95%, 0,64-5,29). Il n'y avait pas d'augmentation significative du risque de leucémie.

La quatrième étude, réalisée en Allemagne et publiée en 2015 (Krille et al, 2015) portait sur une cohorte de près de 45 000 enfants ayant été exposés au scanner avant l'âge de 15 ans sur la période

1980–2010. Le suivi moyen était de 4 années. Les auteurs retrouvaient une augmentation significative de l'incidence de cancer « toutes localisations » dans la cohorte par rapport à l'incidence observée en population générale allemande avec un nombre observé de cancers multiplié par 2 par rapport au nombre attendu. D'après les auteurs, cet excès de cancers « toutes localisations » serait principalement dû à une augmentation du risque de lymphomes, en l'absence d'augmentation significative du risque de leucémies et de tumeurs du SNC. En effet, les ratios d'incidence standardisé (SIR) étaient respectivement de 3,26 (IC à 95%, 1,63-5,83) pour les lymphomes, de 1,72 (IC à 95%, 0,89-3,01) pour la leucémie et de 1,35 (IC à 95%, 0,54-2,78) pour les tumeurs cérébrales. Par ailleurs, l'analyse de la relation dose-réponse retrouvait une augmentation significative du risque de tumeurs du SNC en fonction de la dose cumulée au cerveau avec un HR de 1,008 par mGy au niveau du cerveau (IC95%, 1,004-1,013). Les auteurs sont les premiers à avoir étudié pour un échantillon de la population l'indication du scanner. Cette analyse a porté sur la plus grande partie des cas (37/46) et sur un échantillon de 128 patients n'ayant pas développé de cancer au cours du suivi. Les résultats retrouvaient que pour 40 % des cas de cancer, un syndrome de prédisposition au cancer, des symptômes ou une suspicion de cancer étaient retrouvés. Ces éléments étaient observés pour seulement 4,7% des témoins. Mais compte tenu du faible échantillon analysé, ces informations n'ont pas été prises en compte dans l'analyse de la relation dose réponse.

La cinquième étude, réalisée en France et publiée en 2015 porte sur l'étude *Enfant Scanner* qui est le sujet de cette thèse et sera détaillée dans les chapitres suivants.

Pour les études, qui ont pu étudier l'ERR en fonction de la dose reçue (Pearce et al, 2012 ; Mathews et al, 2013 ; Krille et al, 2015 ; Journy et al, 2015), les résultats obtenus pour le risque de leucémie étaient très proches de ceux rapportés dans l'analyse de la LSS (Tableau 1) sauf pour l'étude allemande (Krille et al, 2015). Au contraire, les ERRs observés en fonction de la dose reçue pour les tumeurs du SNC étaient globalement beaucoup plus élevés que ceux observés dans la LSS (Tableau 1) sauf pour l'étude allemande (Krille et al, 2015). L'existence de possibles biais d'indication et ou de causalité inverse a ainsi été suggérée par certains (Walsh et al, 2014 ; Boice, 2015).

Tableau 1 : Analyse de l'Excès de risque relatif de leucémie et de tumeur du système nerveux central dans les études scanner par rapport aux résultats de la Life Span Study

	Nb cas	ERR.mGy-1	(IC 95%)	PE
<i>Leucémies et syndromes myelodysplasiques</i>				
Krille et al. Radiat Biophys, 2015	12	0,009	(- 0,019;0,037)	2
Journy et al. Br J Cancer, 2015*	19	0,057	(- 0,079;0,193)	2
Mathews et al. BMJ, 2013	246	0,039	(0,014;0,070)	2
Pearce et al. Lancet, 2012	74	0,036	(0,005;0,120)	2
LSS, Preston, 2007		0,037	(0,014;0,127)	2
<i>Tumeurs du système nerveux central</i>				
Krille et al. Radiat Biophys, 2015	7	0,008	(0,004;0,013)	2
Journy et al. Br J Cancer, 2015*	27	0,028	(- 0,012;0,067)	1
	22	0,022	(- 0,016;0,061)	2
Mathews et al. BMJ, 2013	283	0,029	(0,023;0,037)	1
		0,021	(0,014;0,029)	5
Pearce et al. Lancet, 2012	135	0,023	(0,010;0,049)	5
LSS, Preston, 2007		0,006	(0,00;0,064)	5

PE : période d'exclusion en années après le 1er examen; *non ajusté sur les facteurs de prédisposition au cancer

Un biais d'indication est suspecté lorsque certains individus de la population étudiée ont à la fois un risque spontané différent de l'événement étudié (facteur de prédisposition, FP) et un niveau d'exposition particulier. Par exemple, des individus présentant une trisomie 21 ont un risque multiplié par 20 de développer une leucémie (Malinge et al, 2009), mais sont aussi susceptibles de recevoir des examens diagnostiques médicaux répétés (affections de la sphère oto-rhino-laryngologie ou malformations cardiaques fréquemment associées à ce syndrome génétique). Dans ce type de situation, un cancer survenu après l'exposition radiologique pourrait donc être, au moins en partie, attribuable à la pathologie ayant justifié l'examen. Ce biais potentiel n'était pas pris en compte dans les études anglaises (Pearce et al, 2012) et australiennes (Mathews et al, 2013) et partiellement pris en compte dans l'étude taïwanaise (Huang et al, 2014). Dans cette étude, certains sujets à risque de tumeur cérébrale étaient exclus, mais les auteurs ne précisaient pas le nombre d'enfants exclus ni la liste exhaustive des FPs pris en compte. L'indication du scanner disponible dans l'étude allemande pour

une très faible part de la cohorte (165/44 000 patients) ne permettait pas de prendre en compte cette information dans leurs analyses (Krille et al, 2015).

Le deuxième biais potentiel est celui lié au phénomène de causalité inverse. Il est suspecté lorsque l'initiation de l'événement étudié précède et justifie l'exposition, au lieu de lui être consécutive. Pour notre sujet, l'indication du scanner pourrait être consécutive à des symptômes liés au développement du cancer, mais le diagnostic ne serait fait qu'à distance de l'examen scanographique, pouvant faire suspecter à tort que le cancer est lié à l'exposition au scanner. Ce biais est d'autant plus important que le scanner est utilisé dans le cadre de bilans diagnostiques tumoraux et que le délai peut être long entre la suspicion de cancer (premiers signes cliniques) et la confirmation histologique du diagnostic. Ceci est vrai en particulier pour les tumeurs cérébrales pour lesquelles les délais entre les premiers symptômes et la confirmation diagnostique peuvent être de plusieurs années (Brasme et al, 2012). Pour les leucémies, la possibilité de causalité inverse est a priori moindre dans la mesure où les délais de diagnostic sont beaucoup plus courts (de l'ordre de quelques jours ou semaines chez les enfants)(Brasme et al, 2012) et que le diagnostic de ces pathologies ne repose pas sur l'examen scanographique. Dans les études épidémiologiques, l'application de périodes d'exclusion plus ou moins longues entre l'exposition et la survenue de l'événement étudié permet de réduire la possibilité d'un biais de causalité inverse en excluant de l'analyse les cas de cancer survenant au cours de cette période. En effet, les cas survenant dans cette période sont considérés comme possiblement à l'origine de l'exposition et non la conséquence. De plus, un délai de latence minimale entre une exposition au scanner et la survenue du cancer est justifié en raison de la plausibilité biologique de cet intervalle de temps entre l'exposition et la survenue d'un cancer. Cela implique que les cas de cancer survenant pendant la période de latence choisie sont considérés comme indépendants de l'exposition étudiée. Le problème réside dans le choix de la période de latence, qui est par principe inconnue. Il est généralement admis que les latences entre l'exposition aux RI et la survenue des leucémies et des tumeurs cérébrales sont au minimum, respectivement de 2 et 5 ans, ces assertions étant basées sur les résultats issues du suivi des survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki (UNSCEAR, 2000). Les études australiennes (Mathews et al, 2013) et britanniques (Pearce et al, 2012) ont considéré des délais de latence variables. Une analyse de sensibilité portant sur l'allongement de la durée de période de latence prise en compte entre l'exposition au scanner et la survenue de l'événement étudié n'était pas en faveur d'un biais de causalité inverse, car la modification de la durée de cette période n'avait pas d'impact important sur l'estimation du risque.

La mise en évidence d'une augmentation significative du taux d'incidence de cancer dans la cohorte des enfants exposés au scanner par rapport à celui observé dans la population générale (Mathews et al, 2013 ; Huang et al, 2014 ; Krille et al, 2015) est plus en faveur d'une morbidité accrue

dans la population exposée au scanner que d'un risque lié aux RI, d'autant que l'excès était observé pour certains sites non radio-sensibles (Mathews et al, 2013 ; Krille et al, 2015).

Ces différentes études ont été critiquées du fait de l'absence de reconstitution individuelle de la dose reçue par les patients. En effet, la dose reçue était estimée à partir d'une valeur moyenne pour un type d'examen donné dans 3 études (Pearce et al, 2012 ; Mathews et al, 2013 ; Krille et al, 2015) ou non estimée (Huang et al, 2014). Le problème de la reconstitution de la dose reçue est un point difficile à appréhender pour des études rétrospectives portant sur des périodes anciennes (avant les années 2000). L'absence de stockage informatique des données dosimétriques individuelles et la destruction des archives papier (film radiographique) ou leur stockage dans des lieux difficilement accessibles rend illusoire l'objectif de disposer de données précises pour ces périodes étudiées. Les études britanniques (Pearce et al, 2012), australiennes (Mathews et al, 2013) et allemandes (Krille et al, 2015) ont pris l'option d'utiliser des données dosimétriques publiées issues d'enquêtes dosimétriques portant sur la période étudiée pour estimer une dose moyenne par type d'examen (scanner du crâne, abdomen, thorax) et par catégorie d'âge. Cette estimation ne tient donc pas compte de la variabilité de la dose délivrée liée au type de machine, au protocole utilisé, à l'indication de l'examen, voire aux connaissances du radiologue en termes d'optimisation des doses et de radioprotection. Seules les études portant sur des périodes de temps plus récentes pourront disposer de l'information dosimétrique stockée sur les réseaux d'informations des hôpitaux (système PACS ou Pictures Archiving and Communication System), qui se sont développés depuis les années 2000. Il n'est pas tenu compte non plus des examens scanner réalisés en dehors des hôpitaux participants à l'étude (Pearce et al, 2012 ; Krille et al, 2015) ou en dehors de la prise en charge par l'assurance maladie (Mathews et al, 2013 ; Huang et al, 2014). L'incertitude autour de la dose reçue est donc très importante et nécessite d'être prise en compte dans l'analyse de la relation dose-réponse, ce qui n'a pas été fait dans les études précédemment citées.

Au total, les différentes études publiées présentent des limites méthodologiques importantes. Néanmoins, les résultats des études britanniques et australiennes sont très cohérents entre eux, malgré des méthodologies différentes. Les deux études disposaient d'une puissance statistique importante pour étudier le risque radio-induit, avec à la fois un large effectif et un suivi prolongé des cohortes. Leurs résultats, très proches pour les ERRs de leucémie de ceux observés dans la LSS, sont en faveur d'une augmentation du risque radio-induit pour des doses inférieures à 100 mSv. Les ERRs estimés pour les tumeurs du SNC sont plus élevés que ceux observés dans la LSS et posent la question d'un biais d'indication potentiel. Les autres études, constituées d'effectifs plus faibles, ainsi que d'un suivi relativement court (Krille et al, 2015 ; Huang et al, 2014) ne permettent pas de conclure sur l'existence d'un risque ou non.

2.3 Contexte de l'étude cohorte enfant scanner

Comme il a été rappelé dans la première partie de ce chapitre, l'évaluation du risque radio-induit après exposition au scanner dans l'enfance est un sujet d'actualité au niveau international depuis les années 2000 avec déjà plusieurs études publiées ou en cours de réalisation. Au niveau français, l'idée d'étudier cette problématique a été discutée dès 2006. La disponibilité d'un registre national des cancers pédiatriques à partir de 2000 était un élément indispensable pour lancer une étude de cette envergure. En effet, il apparaissait impossible d'envisager un suivi actif d'une cohorte de plus de 100 000 enfants. Cependant, l'absence de registre national des cancers à l'âge adulte posait le problème du suivi à plus long terme des enfants de la cohorte, compte tenu de la latence potentiellement longue pour le développement de certains cancers radio-induits (UNSCEAR, 2000). Le suivi de la cohorte sur la mortalité seule était une option possible à l'âge adulte, mais limitait l'intérêt du suivi pour les pathologies à faible ou moyenne mortalité comme le cancer de la thyroïde ou celui du sein. La possibilité d'accès aux données du Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance-Maladie (SNIIRAM) pour les patients de la cohorte permettrait d'envisager un suivi de l'incidence des cancers dans la cohorte à l'âge adulte dans un futur proche. L'autre point limitant de ce type d'étude était l'absence d'accès automatisé aux données cliniques concernant l'indication du scanner. Cependant, disposer de données cliniques nous est apparu comme un point majeur pour la qualité de l'étude. Or, comme dans toutes les études épidémiologiques observationnelles et rétrospectives, l'accès à ces informations est difficile car nécessitant un retour au dossier médical, impossible à réaliser sur le plan pratique pour des dizaines de milliers de patients. La possibilité de recourir aux données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) pour disposer d'informations cliniques sur les patients était une solution intéressante, mais nécessitait d'être validée dans l'objectif étudié. En effet, la qualité de ces bases de données pour une utilisation à des fins épidémiologiques a progressé au cours du temps, mais reste discutée (Dussaucy et al, 1994 ; Geoffroy-Perez et al, 2006 ; Olive et al, 2011). Le dernier point limitant était la faible puissance statistique de l'étude malgré le large effectif de la cohorte. Cependant, la réflexion au niveau international sur la mise en place d'une étude conjointe au niveau européen était en cours. Une « Concerted Action » coordonné par l'IARC avait montré qu'il était envisageable de pooler plusieurs cohortes nationales pour atteindre une puissance statistique suffisante. La synergie des équipes de recherche au niveau européen dans le domaine de l'épidémiologie des RI a donc permis de mettre en place le projet EPI-CT, coordonné par l'IARC qui a regroupé l'ensemble des investigateurs européens susceptibles de mettre en place des cohortes nationales de patients exposé au scanner dans l'enfance. Un protocole commun a été élaboré (Bosch de Basea et al, 2015) pour analyser conjointement les données de neuf d'entre elles, afin d'inclure plus d'un million d'enfants au total. Ce projet a été aussi l'occasion d'une réflexion approfondie sur les méthodes épidémiologiques à utiliser pour tenir compte des biais méthodologiques potentiels (Bosch de Basea et al, 2015) et sur la prise en compte des

incertitudes pour la reconstruction dosimétrique de l'exposition (Thierry-Chef et al, 2013). Il nous a aussi permis de disposer de financements complémentaires pour notre cohorte, permettant d'inclure de nouveaux patients après élargissement des critères d'inclusion et de la période considérée.

En dehors de l'étude du risque de cancer radio-induit après exposition au scanner dans l'enfance, il est apparu que peu d'informations étaient disponibles au niveau français sur la pratique scanographique pédiatrique. Il paraissait donc utile de pouvoir disposer d'éléments spécifiques de la situation française compte tenu de la difficulté de transposition au contexte français des informations anglo-saxonnes. En effet, le recours au scanner en France est différent par rapport aux Etats-Unis, compte tenu d'un taux d'équipement (et donc d'accessibilité) plus faible, et de pratiques diagnostiques différentes, mais aussi par rapport à d'autres pays européens, comme le Royaume Uni, où le taux de recours au scanner est un des plus bas d'Europe (Hart et al, 2004 ; Regulla et al, 2005).

La cohorte Enfant Scanner a donc été mise en place par l'IRSN en 2009. Il s'agit d'une cohorte rétrospective et prospective d'enfants recrutés dans des services de radiologie pédiatriques ou généraux à forte activité pédiatrique de CHUs français sur la période 2000-2011. Environ 110 000 enfants ont été recrutés. Les résultats attendus à l'issue de cette recherche étaient d'une part de décrire l'utilisation du scanner en France, de caractériser les doses délivrées et d'évaluer le risque de cancer ou de leucémie associé à l'utilisation du scanner au cours de la petite enfance. Les résultats de l'étude fourniront des éléments clefs pour la radioprotection des personnes soumises à des expositions médicales aux RI.

3. Mise en place et descriptif de la Cohorte Enfant Scanner

3.1 Mise en place de l'étude

La Cohorte Enfant Scanner a été mise en place en collaboration avec la SFIPP et avec la Société Française de Radiologie (SFR). Ce partenariat a permis de contacter les chefs de service de radiologie pédiatrique ou de radiologie générale à forte activité pédiatrique. Il est à noter que l'activité scanographique pédiatrique, à la différence de la radiologie conventionnelle, surtout pour les populations les plus jeunes et pour les périodes les plus anciennes est pratiquée principalement dans de grands services de radiologie spécialisés en pédiatrie (Etard et al, 2014). En effet, le temps nécessaire pour obtenir la coopération du patient, voire la sédation artificielle qui était nécessaire pour les plus jeunes dans les années 2000, n'est que peu compatible avec la pratique d'un centre de radiologie non spécialisé.

Les critères d'inclusion étaient :

- Les enfants nés à partir de 1995
- 1^{er} examen scanographique réalisé entre 0 et 10 ans (initialement entre 0 et 5 ans)
- Entre 2000 et 2011 (initialement 2006)

Les critères d'exclusion étaient :

- Non inclusion des centres réalisant moins de 150 scanners annuels en pédiatrie.

Ce critère d'exclusion était lié à la difficulté pratique de reconstituer l'ensemble des protocoles radiologiques pour un nombre très important de centres. Nous nous sommes donc focalisés sur les plus grands centres prescripteurs de scanner en pédiatrie, c'est-à-dire les CHUs. Au total, l'étude a été proposée à tous les CHUs français et 21 ont accepté de participer au projet.

La cohorte a été mise en place en 2 temps. Initialement limitée à 14 CHU et aux enfants exposés au scanner avant l'âge de 5 ans sur la période 2000-2006, elle a pu, grâce aux financements du projet EPI-CT, être étendue à 7 CHUs supplémentaires et inclure tous les enfants exposés avant l'âge de 10 ans jusqu'en 2011. Au total, **108 137 enfants** ont été inclus et **148 661 examens scanographiques** ont été collectés. La répartition des enfants et des examens par centre est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Effectif des enfants inclus dans la cohorte et du nombre de scanner réalisés par centre

Service de radiologie	Enfants inclus		Scanners	
	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

La reconstitution dosimétrique a été faite dans les différents services participants à partir des protocoles radiologiques utilisés en pédiatrie pour chaque appareil scanner utilisé au cours du temps. La collecte des protocoles a débuté en 2007 et a donc été rétrospective sur la partie 2000-2006. Nous avons constaté que les protocoles anciens n'étaient en général pas conservés. Lorsque les protocoles manquaient, ils ont été reconstitués à partir des dires d'experts du service et par le tirage au sort de dizaines de films d'examens pour les localisations retenues (crâne, thorax, abdomen et pelvis). A partir

de 2006, ils ont été collectés prospectivement à chaque changement d'appareil, mais pas lors des optimisations intermédiaires sur un même appareil. Plus de 900 protocoles ont été collectés au total.

La collecte des données cliniques issues du PMSI a été faite localement au niveau des Département d'Information médicale (DIM). Le chaînage des données était fait en interne à l'hôpital à partir du Numéro d'Identification Personnel (NIP) et/ou les noms, prénoms, date et lieu de naissance. Plus de 340 000 séjours d'hospitalisation et plus 1 million de diagnostics (principaux ou associés) ont été enregistrés sur la période 1995-2012 dans les 21 CHUs participants. Des données cliniques liées à des hospitalisations ont été obtenues pour 71,6% des enfants inclus.

3.2 Croisement avec les registres existants

La recherche du statut vital des enfants a été réalisée en novembre 2011 et juillet 2013 par le croisement de la cohorte avec le RNIPP. Compte tenu d'un nombre important de données manquantes concernant le lieu de naissance (information non disponible en routine dans les bases hospitalières administratives), le statut vital des enfants a pu être obtenu pour seulement 64,7% de la population d'étude, soit 69 950 enfants sur la période 2000-2011. Parmi ces enfants, 1989 décès ont été identifiés, soit 2,8% des enfants pour lesquels un statut vital était disponible.

Un croisement de la cohorte avec le registre national des cancers de l'enfant (RNCE) en 2009, 2011 et 2013 nous a permis d'identifier les enfants de la cohorte présentant un diagnostic de cancer. Pour les enfants inclus dans le CHU de la Réunion, compte tenu de l'absence de registre dans les DOM-TOM pour une grande partie du suivi, les diagnostics ont été recherchés dans la base PMSI et vérifiés par le retour au dossier médical de chaque enfant. Au total, sur la période 2000-2011, 5661 enfants présentaient un diagnostic de cancer. Parmi eux, 5404 ont eu leur diagnostic de cancer posé dans les 60 jours suivant le premier scanner et seulement 257 cas sont survenus plus de 2 mois après le scanner.

3.3 Descriptif de la cohorte initiale et des doses reçues

L'article paru dans le *British Journal of Radiology* décrit la constitution de la cohorte initiale, la reconstitution dosimétrique réalisée et compare les caractéristiques des patients en termes de distribution d'âge, de sexe et d'examen radiologiques (Bernier et al, 2012a).

Ce premier article portait sur la description d'enfants exposés à un premier scanner avant l'âge de 5 ans sur la période 2000-2006 dans 14 services de radiologie de CHU français (Tableau 3). La cohorte comportait alors 27 362 patients inclus.

Tableau 3 : Caractéristiques des enfants inclus dans la Cohorte Enfant Scanner, 2000-2006

	Total	Absence de diagnostic de cancer	Diagnostic de cancer
	N=27362	N= 26189	N= 1173
<i>Caractéristiques</i>	%	%	%
Tous patients	100	96	4
Sexe			
Masculin	58	58	55
Féminin	42	42	45
Age au 1er examen			
Moyenne (ET) (mois)	21 (18)	21 (18)	28 (17)
< 1 mois	9	9	3
[1 mois - 1 an]	34	35	21
] 1 an- 2 ans]	18	18	21
≤ 3 ans	14	13	19
≤ 4 ans	13	13	19
≤ 5 ans	12	12	17
<i>Examens</i>			
Total	44417	40134	4283
Moyenne (ET)	1,6 (1,7)	1,5 (1,4)	3,7 (3,9)
1	72	74	31
2	16	15	22
3	5	5	14
3+	7	6	33
Zone anatomique étudiée			
Tête	63,0	65,7	37,4
Cou	2,1	2,2	1,1
Thorax	21,0	20,8	22,3
Abdomen et pelvis	7,5	6,5	17,4
Extremités	0,2	0,2	0,0
Multiple	3,7	2,3	17,6
Inconnu	1,9	1,7	3,6
Autres	0,6	0,6	0,6

ET : écart type

L'ensemble des examens réalisés sur la période étaient extraits des listings des services de radiologie inclus. Le croisement avec le RNCE nous a ensuite permis d'individualiser au sein de la cohorte, les enfants présentant un diagnostic de cancer avant ou après leur entrée dans la cohorte. Le travail de caractérisation de la dose reçue a été réalisé en collaboration avec l'Unité d'Expertise Médicale (UEM) de l'IRSN. Pour chaque service de radiologie inclus, les paramètres techniques extraits des différents protocoles radiologiques collectés dans chaque service de radiologie participant ont été implémentés dans le logiciel de calcul de dose CT-EXPO, qui était le seul logiciel à l'époque à disposer de fantômes pédiatriques pour le calcul de la dose à l'organe. Les calculs ont été réalisés par le dosimétriste Jean Luc Réhel de l'UEM.

L'article décrit pour une part les caractéristiques de la population étudiée, notamment le pourcentage relativement faible (4%) d'enfants ayant bénéficié d'un scanner dans le cadre du diagnostic ou du suivi d'un cancer. D'autre part, notre population d'étude était particulièrement jeune avec 40% des enfants exposés dans la première année de vie. Le nombre moyen de scanners par enfant était de 1,6, et seulement 7% de la population totale était soumise à plus de 3 scanners sur la période d'étude ; cependant, lorsque les enfants présentaient un diagnostic de cancer, ce pourcentage était de 33%, mettant en évidence de façon attendue une exposition au scanner plus importante en cas de pathologie tumorale. Les fréquences des différents types d'examen réalisés ainsi que les doses à l'organe calculées sont présentées. Comme dans les études britanniques et australiennes (Pearce et al, 2012 ; Mathews et al, 2013), le scanner du crâne était le principal examen réalisé et représentait 63% des examens réalisés. Les doses calculées selon 2 catégories d'âge et selon le type d'appareil scanner utilisé (mono coupe ou multicoupe) montraient une très grande variabilité des doses selon les protocoles et les machines utilisés pour un même type d'examen. Les examens les plus irradiants étaient le scanner du crâne et le scanner abdomino-pelvien. Il était retrouvé une diminution de la dose pour le scanner thoracique et abdomino-pelvien lors du passage des machines mono-coupe aux machines multi-coupes alors que la dose était stable ou augmentait pour les examens du crâne lors du changement de machine. Cette absence de diminution de dose, voire son augmentation pourrait être liée à une optimisation insuffisante des protocoles pour les examens de la tête.

Au total, l'article décrit l'exposition des enfants de la cohorte en termes d'examens, de dose à l'organe. Il montre que des doses relativement élevées peuvent être délivrées aux organes radiosensibles et que la variabilité observée de la dose doit être prise en compte dans l'analyse de la relation dose réponse. Cette variabilité de dose pose aussi le problème de la nécessaire optimisation des doses délivrées lors des scanners.

4. Collection et validation des données cliniques dans la cohorte

L'article paru dans la *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* décrit la mise en place et la validation d'un algorithme pour individualiser les enfants présentant un facteur de prédisposition au cancer dans la cohorte (Bernier et al, 2012b). Cette étude a été réalisée en collaboration avec le Pr Chatellier, alors qu'il était responsable du département d'Informatique Médicale de l'APHP. Il nous a fourni les données PMSI pour l'ensemble de l'APHP.

La possibilité qu'un biais d'indication impacte la relation entre l'exposition au scanner et l'incidence de cancer a été soulignée par certains (Walsh et al, 2014 ; Boice, 2015). Prendre en compte ce biais potentiel a été un des premiers objectifs de la Cohorte Enfant Scanner. L'analyse de faisabilité avait montré que l'information sur l'indication du scanner était disponible dans le compte rendu de l'examen, mais que celui-ci n'était pas accessible de façon automatisé. Le retour systématique au dossier médical était impossible en pratique pour l'ensemble de la cohorte. Notre seule source d'information potentielle informatisée était la base PMSI des hôpitaux participants. Dans les bases PMSI sont collectés les diagnostics principaux liés à chaque hospitalisation dans l'hôpital ainsi qu'un certain nombre de diagnostics associés ou reliés.

L'objectif de ce travail était de tester la possibilité de disposer des diagnostics cliniques issus de la base PMSI pour les enfants inclus dans notre cohorte ainsi que la validité des informations cliniques obtenues. L'étude a été réalisée dans le service de radiologie de l'hôpital Necker à Paris, qui dispose d'une base de données cliniques, remplie pour 80% des enfants bénéficiant d'un scanner dans le service. L'étude a été réalisée en deux phases : la première a permis de quantifier le nombre d'enfants pour lesquels une information PMSI pouvait être obtenue au sein d'un échantillon d'enfants de la cohorte ; la seconde phase concernait la mise en place d'un algorithme de détection des enfants présentant une pathologie à risque de cancer considérée comme FP, un cancer et ou des antécédents de prématurité à partir des diagnostics principaux (DP) et diagnostics associés (DA) fournis par la base PMSI. Le choix d'étudier l'antécédent de prématurité était lié au fait que ces enfants sont exposés à de nombreux examens radiologiques dans les premières semaines de vie (Thierry-chef et al, 2005). L'information sur le statut de prématurité était susceptible d'être disponible dans la base PMSI, comme diagnostic principal ou associé.

Pour le diagnostic « pathologie à risque de cancer », l'algorithme a été construit à partir des données de la littérature (Lindor, 2008) et à partir de l'avis d'un expert en oncologie pédiatrique (Dr Hervé Brisse). Pour les enfants qui étaient identifiés dans la base PMSI et pour lesquels un diagnostic clinique était disponible dans la base du service, un calcul de la sensibilité, de la spécificité et de la valeur prédictive positive (VPP) de notre algorithme pour individualiser les enfants présentant un

cancer, les enfants ayant un FP pour le cancer et les enfants ayant des antécédents de prématurité a été réalisé. Les caractéristiques de la population étudiée sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients ayant bénéficié d'un scanner en 2002 identifiés dans la base médicale de Necker en fonction des informations disponibles dans la base PMSI (2001-2008)

	Total	Patients PMSI+	Patients PMSI-	P
	N = 1519	N = 1126	N = 393	
Sexe				0,5
Garçons n (%)	933 (61,4)	697 (61,9)	236 (60,0)	
Filles n (%)	586 (38,6)	429 (38,1)	157 (40,0)	
Origine de la demande				<0,0001
Consultation n (%)	418 (27,5)	186 (16,5)	232 (59,1)	
Hospitalisation n (%)	902 (59,4)	841 (74,7)	61 (15,5)	
Urgences n (%)	199 (13,1)	99 (8,8)	100 (25,4)	
Diagnostic de cancer n (%) ^b	108 (8,8)	102 (10,6)	6 (2,2)	<0,0001
Diagnostic de facteur de prédisposition au cancer n (%) ^b	68 (5,5)	66 (6,9)	2 (0,7)	<0,0001
Diagnostic de prématurité n (%) ^b	26 (2,1)	23(2,4)	3(1,1)	0,2
Age moyen au 1 ^{er} scanner (ET)	1.9 (1,7)	1.8 (1,17)	2(1,6)	0,1

^b : le dénominateur utilisé dans le calcul du % correspond au nombre de patients ayant un diagnostic dans la base Necker (N=1230) ; ET : écart type ; PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

La recherche dans la base PMSI des patients ayant reçu un scanner dans le service de Radiopédiatrie de l'hôpital Necker en 2002 a permis d'attribuer un ou plusieurs diagnostics complémentaires à 74 % de la population étudiée. La base PMSI permettait donc de disposer d'informations cliniques pour une très grande partie des enfants de la cohorte alors que le pourcentage d'hospitalisation attendu était aux environs de 40%. L'augmentation de la fréquence d'hospitalisation dans la cohorte était liée au fait que la population étudiée présentait des pathologies relativement sévères et que la réalisation des scanners pour les plus jeunes enfants se faisait sous sédation générale pour les années les plus anciennes. D'autre part, la prise en compte de plusieurs années du PMSI et pas seulement l'année de réalisation du scanner nous a permis d'obtenir des informations pour des enfants ayant réalisé leur examen en consultation mais ayant bénéficié d'une hospitalisation par la suite (68 vs 74% en considérant le PMSI seulement sur 2002 ou sur la période 2002-2008).

La sensibilité de l'algorithme pour individualiser dans la base PMSI les enfants ayant un diagnostic de cancer ou un FP était de 91 % pour les deux items, alors que la spécificité était respectivement de 98 % et 94 %. La VPP était de 86% pour le diagnostic de cancer. Elle était cependant seulement de

52% pour le diagnostic de FP en raison d'un nombre important de faux positifs. La vérification des cas divergents entre le diagnostic de la base PMSI et celui de la base Necker à partir des dossiers médicaux a montré que ces faux positifs avaient 2 origines principales : un codage PMSI erroné pour le virus d'immunodéficience humaine (VIH) -erreur retrouvée pour 17 patients- et un diagnostic moins précis ou erroné dans la base Necker, ce qui montre les limites de cette base clinique comme gold standard. Il a été aussi observé que le pourcentage d'enfants présentant un FP était significativement inférieur pour les enfants non hospitalisés que pour ceux hospitalisés (0,7% versus 6,9%), permettant de faire l'hypothèse que très peu d'enfants présentant un FP ne seraient pas identifiés dans les 36 % de notre population d'étude non hospitalisée pour laquelle aucun diagnostic PMSI ne serait disponible.

La sensibilité et la spécificité de l'algorithme pour individualiser les enfants ayant des antécédents de prématurité étaient respectivement de 70 % et 99 %. Il est apparu que cette information n'était pas très bien enregistrée ni dans la base PMSI ni dans la base Necker avec une prévalence de prématurité de 2% dans la base Necker contre 9% attendu dans la population générale, qui diminuait au fur et à mesure que l'enfant grandissait. En raison de la sensibilité médiocre de l'algorithme pour individualiser le diagnostic d'antécédent de prématurité, nous n'avons donc pas utilisé cette information, lorsqu'elle était disponible dans la base PMSI. Il est à noter que même si les enfants prématurés sont exposés à de fréquents examens radiographiques dans les premiers jours de vie, les doses délivrées cumulées restent faibles, de l'ordre de quelques μSv (Thierry-chef et al, 2005). Cela est lié au fait que les radiopédiatres des centres spécialisés prenant en charge les prématurés utilisent le plus possible des techniques non irradiantes (échographie, IRM) ou tentent de délivrer la dose plus faible.

Au total, cette étude nous a permis de définir un algorithme pour individualiser les enfants présentant un FP dans la cohorte avec une bonne sensibilité et spécificité (valeurs supérieures à 90%). Nous avons testé dans un deuxième temps notre algorithme sur une autre partie de notre population d'étude, dans le CHU de Tours. Dans ce centre, aucune base clinique n'était disponible et un retour systématique au compte rendu a été fait pour l'échantillon de 200 examens scanographiques étudiés. Ces résultats, qui corroboraient ceux de Necker, mais n'apportaient pas d'éléments nouveaux n'ont pas fait l'objet d'une publication.

5. Analyse de la relation dose réponse dans la cohorte

5.1 Analyse de la relation dose réponse entre l'exposition au scanner et la survenue de leucémie et de tumeur du système nerveux central

L'analyse de la relation dose-réponse a été faite dans le cadre de la thèse de Neige Journy (Journy N, Thèse de doctorat, 2014), que j'ai encadrée au niveau scientifique. Elle a été publiée dans le *British Journal of Cancer* en 2015 (Journy et al, 2015). Cette analyse portait sur 67 274 enfants exposés au scanner avant l'âge de 10 ans sur la période 2010-2011. Le tableau 5 présente les caractéristiques de la population étudiée.

Tableau 5 : Caractéristiques de la population étudiée

	Total	Facteurs de prédisposition au cancer			
		Aucun	Tumeur du SNC	Leucémie	Lymphome
Nb d'enfants	67 274	65 512	366	1 162	1 091
Suivi moyen (ET)	4,4 (2,9)	4,4 (2,9)	4,3 (2,8)	4,3 (2,8)	5,0 (2,9)
Age au 1er scanner (%)					
<1 mois	6	6	6	3,3	5
≥1 mois – <1 an	24,8	24,6	29,2	31,4	29
1 – 4 ans	40,1	40,1	37,2	42,5	42,7
5 – 9 ans	29,1	29,3	27,6	22,8	23,3
Nb total scanners					
Moyenne (ET)	1,4 (1,2)	1,4 (1,2)	1,8 (1,9)	2,4 (2,6)	2,5 (2,7)
Médiane	1	1	1	2	2
Dose cumulée cerveau (mGy)					
Moyenne (ET)	23,1 (31,8)	23,2 (31,5)	33,0 (51,3)	18,7 (40,5)	19,7 (37,8)
Médiane	18,3	18,6	22,4	0,9	1,6
Dose cumulée à la moelle (mGy)					
Moyenne (ET)	8,9 (10,7)	8,8 (10,5)	12,5 (16,5)	10,4 (15,4)	10,9 (14,6)
Médiane	6,9	6,9	8,4	5,8	6,2

ET : écart type

Une estimation des doses reçues a été faite à partir des protocoles radiologiques utilisés dans les services à la date de réalisation des examens en utilisant le logiciel développé par le Dr Lee au National Cancer Institute aux USA (Lee et al, 2012). Le Dr Lee a mis à notre disposition une version bêta non encore commercialisée, mais validée dans plusieurs publications (Lee et al, 2012 ; Pearce et al, 2012) dans le cadre du projet EPI-CT. L'intérêt de ce logiciel par rapport au logiciel CT EXPO

utilisé dans l'article précédent était qu'il disposait de fantômes pédiatriques pour plus de catégories d'âge (0, 5, 10, 15 ans) ainsi que d'une modélisation de l'anatomie plus proche de la réalité. Les informations sur des FPs (syndromes génétiques, immunodéficiences) étaient issues de la base PMSI.

Les cancers incidents (survenant plus de 2 ans après le premier scanner) les plus fréquents étaient les tumeurs du SNC (22 cas), les leucémies (17 cas) et les lymphomes (19 cas). Les enfants ayant un FP représentaient 32% des cas diagnostiqués alors qu'ils ne représentaient que 3% de la cohorte totale. Le risque relatif de tumeur du SNC, de leucémie et de lymphome était très augmenté dans chaque groupe d'enfants présentant les FPs pour la maladie étudiée, respectivement 86,8 (IC 95%, 33,1 ; 205,9) pour le diagnostic de tumeur du SNC, 24,2 (7,7 ; 65,2) pour le diagnostic de leucémie et 31,7 (13,9 ; 68,4) pour le diagnostic de lymphome témoignant de la qualité de l'algorithme mis en place pour extraire cette information des bases PMSI. L'ERR par mGy de tumeurs du SNC et de tumeurs hématopoïétiques en fonction de la dose reçue n'était pas significativement augmenté dans la cohorte, respectivement 0,022 (IC, 95% : -0,016; 0,061) pour les tumeurs du SNC, 0,057 (IC 95%, -0,079 ; 0,993) pour les leucémies et 0,018 (IC95%, -0,088 ; 0,104) en considérant une période d'exclusion de 2 ans. Les ERRs estimés étaient cependant compatibles avec les estimations des études britanniques et australiennes (Pearce et al, 2012 ; Mathews et al, 2013). Par rapport aux enfants sans FP, les enfants ayant un FP étaient exposés plus jeunes (âge médian 1,9 vs 2,6 ans) et recevaient un nombre d'examens médian plus élevé (2,2 vs 1,4 examen) que les enfants sans FP. L'ERR en fonction de la dose reçue, ajusté sur l'existence ou non d'un FP était diminué pour les 3 diagnostics étudiés. Il était cependant observé que le risque avait tendance à diminuer avec la dose chez les enfants ayant un FP alors qu'il augmentait en fonction de la dose chez ceux sans FP. Cependant le faible nombre de cas dans les 2 groupes ne permettait pas de dégager de tendance significative.

5.2 Analyse de l'impact des facteurs de prédisposition au cancer sur l'estimation du risque radio-induit

Deux lettres à l'éditeur (Cardis et al, 2015 ; Muirhead, 2015) à la suite de notre publication dans le British Journal of Cancer ont émis l'hypothèse que les FPs seraient plutôt des facteurs modifiants que des facteurs de confusion en raison de la mise en évidence d'ERRs très différents entre les 2 groupes. Dans une réponse à l'éditeur (Journy et al, 2015), nous avons reconnu qu'un effet modifiant de FP pouvait être envisagé car dans le groupe avec FPs, l'ERR diminuait en fonction de la dose alors que l'ERR augmentait en fonction de la dose dans le groupe sans FP, proche de celui estimé dans la population globale. Il était cependant à noter qu'aucun résultat significatif n'était mis en évidence. Aucune plausibilité biologique ne venait non plus étayer l'hypothèse d'effet modifiant des FPs,

d'autant que certains FPs sont connus pour être associés à une radio-sensibilité augmentée des individus (par exemple, l'ataxie-télangiectasie). Dans un deuxième article reprenant les analyses faites dans la cohorte (Journy et al, 2016), nous avons présenté les risques, estimés pour les deux groupes (sans FP et avec FP) et analysé la mortalité en fonction de la dose dans les 2 groupes. L'objectif était d'étudier plus précisément l'impact de la mortalité sur le risque radio-induit. Le tableau 6 décrit les HRs par 10mGy pour les leucémies et les tumeurs du SNC pour la population totale et pour les 2 sous-groupes (FP- et FP+).

Tableau 6: Hazard Ratio ajusté de leucémies et de tumeurs du système nerveux central en fonction de la dose reçue, selon l'existence ou non de facteur de prédisposition

	Tous les enfants		Enfant sans FP	Enfant avec FP
	HRa (IC 95%)	HRa (IC 95%)	HRa (IC 95%)	HRa (IC 95%)
<i>Tumeurs du système nerveux</i>				
<i>central</i>	Nb cas : 22		Nb cas : 15	Nb cas : 7
Age au 1er scanner (années)	0,90 (0,70;1,16)	0,90 (0,69;1,16)	0,95 (0,70-1,29)	0,72 (0,39;1,18)
Sexe féminin	1,42 (0,61;3,32)	1,31 (0,56;3,06)	0,95 (0,32;2,66)	2,85 (0,61;19,94)
FP	-	81,7 (30,89;193,93)	-	-
Dose cumulée au cerveau (per 10 mGy)	1,06 (0,98;1,09)	1,05 (0,95;1,09)	1,07 (0,99;1,10)	0,8 (0,45;1,06)
<i>Leucémies</i>				
	Nb de cas : 17			
Age au 1er scanner (années)	1,12 (0,84;1,52)	1,12 (0,84;1,53)	1,17 (0,84;1,68)	0,92 (0,45;1,79)
Sexe féminin	1,23 (0,46;3,22)	1,20 (0,45;3,14)	0,99 (0,29;3,11)	1,82 (0,30;13,95)
FP	-	23,73 (7,53;64,14)	-	-
Dose cumulée à la moelle (per 10 mGy)	1,12 (0,71;1,25)	1,11 (0,70;1,26)	1,16 (0,77;1,27)	0,57 (0,06;1,32)

FP : facteur de prédisposition ; HRa : Hazard ratio ajusté pour l'âge au premier scanner, le sexe et l'existence de FP (sauf -) et la dose cumulée reçue.

Au cours du suivi, 293 décès sont survenus. Les principales causes de décès étaient des maladies respiratoires (N=74), des maladies cardio-vasculaires (N=63) et des malformations congénitales ou anomalies chromosomiques (N=56). Des décès par cancer étaient retrouvés dans 12 cas. La probabilité de survie était significativement diminuée chez les patients avec FPs par rapport à ceux qui n'en présentaient pas. Le risque de mortalité était significativement augmenté en fonction de la dose cumulée et pour les enfants ayant des FPs (Table 7). Il n'y avait pas d'interaction significative entre les variables FP et dose.

Tableau 7 : Hazard Ratio ajusté de mortalité toute cause en fonction de la dose reçue à la moelle

	Modèle 1	Modèle 2
	HRa (IC 95%)	HRa (IC 95%)
Age au premier scanner (ans)	1,04 (0,96;1,12)	1,05 (0,97;1,13)
Sexe féminin	1,20 (0,96;1,51)	1,21 (0,97;1,53)
FP pour tumeur SNC et/ou leucémie	10,10 (7,48;13,39)	9,89 (7,32;13,12)
Dose à la moelle (per 10 mGy)	-	1,12 (1,03;1,17)

FP : facteur de prédisposition ; HRa : Hazard ratio ajusté pour l'âge au premier scanner, le sexe et l'existence de FP (modèle 1), pour l'âge au premier scanner, le sexe, l'existence de FP et la dose cumulée reçue (modèle 2).

Cette surmortalité toute cause pour les enfants ayant un FP était aussi observée pour la mortalité cancer (HR 33,9, IC 95%, 10,6-101,8 ; N= 12) mais aussi pour la mortalité non cancer (HR 9,5, IC 95%, 6,9-12,7 ; N =281). En effet, les pathologies présentées par les enfants avec FPs peuvent conduire à des décès prématurés en raison de la survenue de cancer mais aussi par différentes complications (infectieuses, cardiovasculaires, neurologiques, et..) liées à leur évolution naturelle (Tennant et al, 2010). D'autre part, la dose cumulée reçue par les enfants décédés était plus élevée que celle des enfants non décédés, reflétant possiblement un recours plus fréquent aux examens scanners dans le cas de maladies entraînant le décès.

Au total, la mortalité élevée chez les patients avec FP pourrait expliquer la diminution du risque radio-induit dans cette population en raison d'un risque compétitif entre la mortalité et l'incidence de cancer dans ce sous-groupe. En effet, la mortalité élevée pour les enfants avec FPs entraîne une diminution du nombre de sujets à risque de développer un cancer dans ce groupe au cours du suivi. Ces résultats sont néanmoins à prendre avec précaution car le nombre de cas dans chaque sous-groupe est très faible et le suivi moyen de la cohorte est encore très court. Nos résultats nécessitent d'être confortés par la prolongation du suivi de la cohorte et par la comparaison avec les résultats d'autres cohortes du projet EPI-CT qui disposeront de données cliniques (pays scandinaves, Pays Bas).

En conclusion, nos résultats montrent que l'analyse du risque radio-induit chez les enfants exposés au scanner devrait être faite séparément chez les enfants sans et avec FPs, car la mortalité et l'incidence de cancer sont très différentes entre les 2 sous-groupes. Le risque de cancer radio-induit estimé dans la population sans FP est très proche de celui estimé dans la population totale. La quantification du risque radio-induit dans la population globale représente le risque d'une population sans FP, ce qui est l'objectif attendu en termes de radioprotection. Les enfants avec FPs constituent une population rare, très spécifique en termes d'incidence de cancer et de mortalité, pour laquelle l'analyse du risque radio-induit est difficile car celui-ci est très faible par rapport au risque spontané de

cancer et de mortalité. De plus, il est à mettre en balance avec le bénéfice des examens scanners pour les pathologies sévères en cause.

6. Discussion des résultats et perspectives

L'analyse du risque radio-induit après exposition au scanner dans l'enfance constitue un sujet d'intérêt majeur en Santé Publique compte tenu de l'essor de l'utilisation de cette technique en pédiatrie, de la radiosensibilité particulière aux RI de cette population et de son espérance de vie importante, rendant possible la survenue à long terme de cancer radio-induit. Plusieurs études récentes ont ainsi observé un risque augmenté de tumeur cérébrale, de leucémie, voire d'autres types de cancer après exposition au scanner dans l'enfance (Pearce et al, 2012 ; Mathews et al, 2013 ; Huang et al, 2014).

L'objectif de ce travail a été de constituer en France une cohorte d'enfants exposés au scanner avant l'âge de 10 ans, la cohorte *Enfant Scanner*, de caractériser leur exposition et d'estimer leur risque radio-induit de leucémie, de tumeur cérébrale et d'autres localisations tumorales.

6.1 Principaux résultats obtenus

6.1.1 Caractérisation de l'exposition au scanner de l'enfant en France

Cette étude a permis dans un premier temps de caractériser l'exposition au scanner de l'enfant en France depuis les années 2000 jusqu'à aujourd'hui en termes de type d'examens, d'âge à l'exposition et surtout en termes de doses délivrées. Cela a constitué l'objet de la première publication de la thèse (Bernier et al, 2012a). La collecte des protocoles de 14 services de radiologie pédiatrique pour les principales zones anatomiques étudiées (crâne, rochers, thorax, abdomen et pelvis) sur une période de 6 ans a permis de calculer des doses délivrées en fonction de l'âge et en fonction du type de machine utilisée (machine ancienne mono-coupe ou plus récente multi-coupes). Un descriptif des doses délivrées pour les différentes zones anatomiques impactées selon la localisation de l'examen a été réalisé.

Le scanner du crâne, qui est l'examen le plus fréquemment pratiqué en pédiatrie, délivre ainsi la dose la plus élevée au cerveau et au cristallin. Pour ce dernier organe, la dose était également particulièrement élevée pour les examens du rocher réalisés jusqu'à une période récente. Les doses estimées dans la cohorte sont cependant dans la moyenne des doses publiées (McLennan et al, 1995 ; Zammit-maempel et al, 2003). Depuis les années 2010, la dose reçue au niveau du cristallin a été drastiquement diminuée par la modification de la posture de l'enfant au cours de ce type d'examen, reflétant le souci constant des radiopédiatres de diminuer les doses délivrées selon le concept ALARA (As Low As Reasonably Achievable) (Slovis et al, 2003). L'examen du thorax délivre quant à lui la dose la plus élevée au niveau de la région mammaire, alors que l'examen abdomino-pelvien irradie de façon importante les gonades lorsqu'elles sont dans le champ d'irradiation. Une comparaison des doses calculées dans notre étude avec les doses publiées au niveau international a montré que les doses

délivrées en France pour des examens scanographiques se situent dans la moyenne des doses publiées, qui présentent aussi une large variabilité selon les études (Mabille et al, 2005 ; Colang et al, 2007; Nishizawa et al, 2008). Un descriptif de la dose cumulée reçue par les enfants de la cohorte a aussi été réalisé et retrouvait que la dose cumulée moyenne était faible, mais que les enfants les plus exposés recevaient des doses de plus de 1000 mGy au niveau du cristallin et du cerveau.

Le second résultat de cette publication était l'observation d'une grande variabilité des doses en fonction des services pour une même zone anatomique étudiée. Cette variabilité pouvait être imputée d'une part au type de machine utilisée, les machines les plus anciennes délivrant usuellement des doses plus élevées pour les localisations hors crâne, mais aussi à un manque d'optimisation de certains protocoles. La publication en 2007 par la SFIPP de niveaux de référence (NRD) pédiatriques et de conseils d'optimisation des protocoles (Société Française de Radiologie : Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale ; Société Française de Radiologie. Les procédures radiologiques : réalisation, critères de qualité et optimisation), le remplacement des machines les plus anciennes et l'utilisation de logiciels de réduction de dose ont entraîné sur les années plus récentes une diminution très importante des doses délivrées. La description des doses reçues au cours du temps dans la cohorte pour l'ensemble des centres participants et pour toute la période de l'étude a été poursuivie dans le cadre d'un travail de thèse (Journy, Thèse, 2014) et doit donner lieu à une publication en cours de rédaction. La limite principale de ces travaux est la prise en compte de données issues des protocoles des services et non des données individuelles de chaque examen. En effet, les paramètres d'exposition inscrits dans les protocoles des services peuvent être modifiés par le radiologue en fonction de l'indication de l'examen, des caractères morphologiques de l'enfant (poids, taille) mais aussi en fonction de sa sensibilisation au concept de radioprotection. Ainsi, une comparaison des doses réellement reçues (données individuelles obtenues à partir des informations stockées sur les PACS pour les années récentes) et celles calculées à partir des protocoles va faire l'objet d'un travail complémentaire en partenariat avec l'IARC dans le cadre de l'étude européenne EPI-CT.

6.1.2 Analyse de la relation entre la dose reçue lors d'examens scanner dans l'enfance et le risque de survenue de leucémie, de tumeur du SNC et de lymphome

L'excès de risque de cancer a été estimé par un modèle linéaire en ERR ajusté par une régression de Poisson. L'utilisation de ce modèle permettait de comparer nos résultats avec ceux précédemment publiés. Nous avons retrouvé un ERR augmenté en fonction de la dose reçue, mais non statistiquement significatif pour chaque localisation étudiée, comparable cependant avec les estimations des études précédentes (Pearce et al, 2012 ; Mathews et al, 2013). Les résultats présentés ici sont préliminaires car ils portent sur une cohorte dont le suivi médian est de 4 ans seulement (plus 2 ans d'exclusion) et dont la puissance statistique est faible compte tenu du risque attendu. Un suivi prolongé de la cohorte permettra d'améliorer la puissance statistique de l'étude. D'autre part, l'intégration de la cohorte dans le projet européen EPI-CT permettra de valoriser ces données. La cohorte européenne, qui inclut plus

d'un million d'enfants issus de 9 cohortes nationales, disposera d'une puissance statistique suffisante pour étudier plus précisément le risque de cancer radio-induit après exposition au scanner dans l'enfance.

6.1.3 Recherche d'un biais potentiel d'indication dans l'analyse de la relation dose-réponse

La Cohorte Enfant Scanner a été la première étude disposant de données cliniques pour étudier les biais d'indication et de causalité inverse suspectés lorsque des populations sont exposées aux RI pour des raisons médicales. En effet, une limite majeure des études publiées jusqu'à ce jour était l'absence d'information clinique sur l'indication des examens (Walsh et al, 2014 ; Boice, 2015). Cette absence d'information était liée dans toutes les études à l'impossibilité de disposer d'informations issues du dossier médical de façon automatisée. Contrairement aux études précédemment publiées, qui ne disposaient pas d'informations cliniques (Pearce et al, 2012, Mathews et al, 2013) ou seulement pour un faible échantillon (Krille et al, 2015) ou mal définies (Huang et al, 2014), nous avons utilisé une source potentielle d'information disponible au niveau national, la base de données PMSI. Cette base de données ne fournit pas l'indication du scanner, mais permet d'individualiser les patients ayant un facteur de prédisposition (FP) au cancer pour lesquels un biais d'indication pourrait être suspecté.

Nous avons construit et validé un algorithme permettant d'individualiser les patients présentant des facteurs de prédisposition au cancer avec une sensibilité de 91 % et une spécificité de 94 % (Bernier et al, 2012b). D'autre part, nous avons pu observer que le taux de prévalence de ces FPs était très faible pour les patients non hospitalisés et que l'absence d'information pour les patients non hospitalisés (soit près de 30 % de notre population d'étude) aurait un impact limité sur les analyses.

Nous avons décrit dans une première partie la fréquence et le type de FP pour chaque événement étudié (leucémie, tumeur du SNC et lymphome) dans la cohorte (Journy et al, 2015). Il a été ainsi montré que la fréquence des enfants ayant au moins un FP était faible, de l'ordre de 3 %, mais largement supérieure à ce qui est attendu dans la population générale, témoignant du caractère particulier de la population pédiatrique exposée au scanner en termes de morbidité. Le risque relatif de développer un cancer dans la cohorte pour les enfants présentant un FP par rapport aux enfants n'en présentant pas était très élevé, multiplié par 87 pour les tumeurs du système nerveux central, par 24 pour les leucémies et par 32 pour les lymphomes. Ces éléments confirmaient l'adéquation de notre algorithme pour détecter les patients avec FP.

L'ERR en fonction de la dose reçue était augmenté pour les 3 localisations étudiées, mais non statistiquement significatif. Cependant, les valeurs des ERRs étaient compatibles avec les estimations des études précédentes (cf Tableau 1). Les ERRs ajustés sur l'existence d'un FP pour les individus considérés étaient diminués pour les trois localisations étudiées par rapport à l'ERR brut. Cependant, la mise en évidence d'une interaction proche de la significativité entre la dose reçue et l'existence d'un FP a soulevé la question d'un éventuel effet modifiant des FPs sur la relation dose-réponse entre

l'exposition au scanner et la survenue de leucémie et de tumeur du SNC (Cardis et al, 2015 ; Muirhead et al, 2015 ; Journy et al, 2015). Dans une publication parue en 2016 dans le Journal of Radioprotection (Journy et al, 2016), nous avons donc détaillé les résultats observés dans la cohorte pour les 2 sous-groupes : FP+ et FP-. Les HRs de tumeur du SNC et de leucémie étaient augmentés, très proche de ceux observés pour la population totale, chez les sujet sans FP alors qu'ils diminuaient chez les individus avec FP. Ces résultats étaient cependant à prendre avec précaution compte tenu du très faible nombre de cas dans ces sous-analyses (15 et 7 cas de tumeurs du SNC chez les patients FP- et FP+, respectivement ; 12 et 5 cas pour les leucémies). La plausibilité biologique de l'effet modifiant n'étant pas démontrée, nous avons recherché si l'absence de risque radio-induit observé dans le groupe des enfants avec FPs pouvait être liée à une mortalité particulière dans ce groupe. Nous avons observé que le risque de décès était significativement augmenté en fonction de la dose reçue et pour les patients ayant un FP. Au total, la mortalité élevée chez les patients avec FP pourrait expliquer la diminution du risque radio-induit dans cette population en raison d'un risque compétitif entre la mortalité et l'incidence de cancer dans ce sous-groupe.

L'observation d'une estimation de risque comparable de cancer radio-induit dans la population sans FP et dans la population totale n'est pas en faveur d'un biais d'indication impactant l'estimation du risque de cancer radio-induit dans la population totale. Ce résultat peut être expliqué par le faible pourcentage de patients avec un FP dans la cohorte globale.

D'autres études ont tenté de prendre en compte le biais potentiel d'indication dans l'analyse de la relation entre l'exposition au scanner dans l'enfance et la survenue de cancer. La cohorte taiwanaise portant exclusivement sur l'exposition au scanner du crâne a exclu les enfants présentant un facteur de prédisposition à une tumeur cérébrale. Ni la liste complète des facteurs de prédisposition, ni le nombre d'enfants exclus n'était précisés dans la publication (Huang et al, 2014). Aucune analyse n'était faite sur l'ensemble de la population avant exclusion. L'indication du scanner était disponible dans l'étude allemande pour une très faible part de la cohorte (165 sur 44 000 patients) ne permettant pas de prendre en compte cette information dans leurs analyses (Krille et al, 2015).

Une ré-analyse de la cohorte britannique est parue en 2016 (Berrington et al, 2016) étudiant l'éventualité d'un biais d'indication lié à la pathologie sous-jacente. Des informations cliniques enregistrées dans les bases des services de radiologie britanniques (information disponible pour 40 % de la cohorte), dans les certificats de décès pour les patients décédés et la revue des dossiers médicaux des cas incidents de cancer ont été analysées. Pour l'ensemble des cas de tumeurs du SNC et de leucémies identifiés dans la première publication (Pearce et al, 2012), respectivement 29 (22 %) tumeurs du SNC et 7 (10 %) leucémies préexistantes au diagnostic considéré comme primaire dans la précédente étude ont été identifiées. De même, 232 diagnostics de cancers ont été retrouvés chez les non cas. Pour les facteurs de prédisposition, 11 (15 %) patients avec FP ont été individualisés parmi les cas de leucémie et 29 (22 %) parmi les cas de tumeurs du SNC. Les cas ayant des antécédents de cancer avaient reçu une dose significativement plus importante que les cas réellement primitifs, en

raison des examens réalisés dans le cadre du diagnostic ou du suivi du premier cancer. L'exclusion de ces patients de l'analyse entraînait une diminution de l'estimation de l'ERR, variable selon les sources considérées mais l'ERR restait globalement toujours significativement augmenté. L'exclusion des patients avec des facteurs de prédisposition n'avait pas d'impact sur l'estimation de l'ERR.

Les éléments apportés par des différentes études discutées ci-dessus soulignent bien la difficulté de mesurer l'impact d'un biais d'indication dans les études scanner. La poursuite du suivi de la cohorte Enfant Scanner devrait permettre d'apporter des éléments complémentaires dans les années à venir.

6.2 Apport du travail dans la compétition internationale

Ce travail s'inscrit dans une réflexion internationale sur les risques de l'exposition au scanner dans l'enfance initiée dans les années 2000. Un premier article publié en 2001 par Brenner et al, estimait un excès de mortalité par cancer sur l'ensemble de la vie de 0,18 % et 0,07 %, respectivement pour un examen scanographique abdominal et cérébral chez un enfant de 1 an (Brenner et al, 2001). Une première cohorte britannique de patients âgés de 0 à 22 ans a été mise en place à partir de 2005. Le projet de cohorte française a été discuté à partir en 2006, pour une mise en place effective en 2009. Des échanges entre les différents chercheurs intéressés au niveau européen, dont notre équipe, a permis d'élaborer le projet européen EPI-CT (Bosch de Basea, 2015) . Ce projet a été l'occasion de discussions méthodologiques importantes sur le protocole de l'étude, d'avancées technologiques dans le recueil des données dosimétriques et le calcul des doses. Le financement européen obtenu dans le cadre de ce projet a permis d'élargir les critères d'inclusion de la cohorte française et la mise en place ou le soutien de 8 autres cohortes nationales européennes.

La cohorte française a été la deuxième cohorte européenne après la cohorte britannique pour laquelle des premières analyses sur le risque de cancer radio-induit après exposition au scanner ont été publiées. C'est la première à avoir étudié en détail l'impact d'un potentiel biais d'indication sur l'estimation du risque. La prochaine étape est l'analyse conjointe des données des 9 cohortes européennes qui doit avoir lieu en 2016 et à laquelle l'équipe française participe activement.

Malgré sa relative petite taille (environ 110 000 enfants inclus et 70 000 dont le statut vital est actuellement connu), certaines spécificités de la cohorte devraient lui permettre d'apporter des éléments importants au niveau international. En effet, le focus sur des enfants particulièrement jeunes lors de la première exposition permettra de mieux étudier le risque radio-induit à un jeune âge, période cruciale de sensibilité aux RI et assez mal connue en termes de risque radio-induit. La reconstruction dosimétrique à partir des données de protocoles radiologiques par rapport aux études précédentes qui ne disposaient que de données issues d'enquêtes nationales a permis de diminuer l'incertitude autour de la reconstitution avec la prise en compte de la variabilité des pratiques selon les centres de l'exposition. La présence d'informations cliniques pour une grande majorité de la cohorte est un

élément majeur de cette cohorte, élément qui n'est actuellement disponible de façon aussi précise dans aucune autre cohorte ayant donné lieu à publication.

6.3 Limites méthodologiques de la cohorte

6.3.1 Choix des critères d'inclusion et de la période de suivi

L'absence de registre national de cancer à l'âge adulte en France a nécessité de restreindre les critères d'inclusion aux enfants de moins de 10 ans à la première exposition. En effet, l'identification des cas de cancers incidents et prévalents ne pouvait être faite que par croisement passif avec le RNCE. Celui-ci inclut les patients de moins de 18 ans présentant un cancer incident (15 ans jusqu'en 2010) et à partir de 2000 pour les tumeurs solides. Dans le projet initial, nous avons décidé de n'inclure que les enfants de moins de 5 ans au premier scanner, mais lors des discussions concernant le protocole du projet européen EPI-CT, il est apparu que compte tenu de l'incidence relativement précoce des leucémies radio-induites après l'exposition, l'inclusion des enfants de moins de 10 ans permettait de disposer d'un suivi assez long pour étudier ce risque. La période d'inclusion a aussi été prolongée de 2006 à 2011. Le nombre d'enfants inclus dans la cohorte française a donc été ainsi multiplié par 4 avec la mise en place du projet EPI-CT. Le fait de ne pas inclure la tranche 10-15 ans a minoré l'effectif car la plupart des examens scanners sont réalisés à partir de l'adolescence. Cependant, les conditions techniques de réalisation du scanner et la radiosensibilité des individus sont alors plus proches de celles des adultes et moins typiques de l'exposition pédiatrique.

6.3.2 Nombre de centres de radiologie inclus

Les informations sur les examens scanographiques étaient recueillies dans les services de radiologie participant qui nous fournissaient une liste de tous les scanners réalisés annuellement dans le service. Le nombre de services inclus dans l'étude (sur l'ensemble de plusieurs centaines de services de radiologie au niveau français) a tenu compte de la balance entre le travail nécessaire pour contacter les services et collecter tous les protocoles utilisés et le nombre d'enfants inclus par centre. Pour des raisons matérielles, nous avons donc limité l'inclusion des centres à ceux qui réalisaient plus de 150 scanners pédiatriques par an. Il est cependant à noter que les examens scanographiques pédiatriques sont le plus souvent réalisés dans les plus grands services de radiologie pédiatrique. En effet, la réalisation d'un scanner pour un enfant, notamment pour les plus jeunes d'entre eux nécessite d'obtenir la coopération de l'enfant, voire une sédation médicamenteuse pour les scanners réalisés avec les anciennes machines (temps de réalisation de l'examen plus long) et requiert une bonne expérience de ce type de prise en charge. Cela nous a conduits à contacter les services de radiologie pédiatriques de tous les CHU, dont 21 (comprenant au total 23 services) sur 30, répartis sur l'ensemble du territoire, ont accepté de participer. L'absence d'inclusion de tous les centres français pose le

problème de l'exhaustivité de la reconstruction de l'exposition des enfants de la cohorte. La comparaison des examens collectés dans le cadre de la cohorte avec la consommation de soins sur la période 2006-2012 issue des données du SNIIRAM nous permettrait de mieux quantifier la sous-estimation de la dose reçue, liée aux examens scanographiques non collectés (réalisés en dehors des structures participantes) et aux autres types d'examens radiologiques réalisés (radiologie conventionnelle, examens de médecine nucléaire). Pour ce dernier cas, il est peu probable que les examens hors scanners aient un impact important sur la dose reçue car une analyse de la consommation de soins de l'EGB a montré que lorsque plusieurs examens radiologiques étaient réalisés, dont au moins un scanner, plus de 80 % de la dose reçue était liée au scanner (Etard et al, 2014).

6.3.3 Incertitude autour de la dose reçue

La principale difficulté rencontrée pour l'estimation de la dose reçue a été l'accès aux données individuelles. Il est rapidement apparu impossible de disposer des paramètres d'acquisition (nécessaires pour le calcul de la dose reçue) pour chaque examen. Pour une part, ces informations étaient difficiles d'accès (stockage à distance, remis aux parents), mais surtout les paramètres d'intérêt n'étaient pas systématiquement reportés sur les films radiologiques. A partir de 2006, commence à se généraliser dans les centres un système de stockage de l'information sur le PACS qui rend théoriquement possible l'accès aux paramètres d'acquisition de chaque examen. En réalité, la collecte de ce type d'information sur le PACS a demandé beaucoup de temps, de moyens techniques pour un résultat médiocre en raison de la non-standardisation des données stockées sur le PACS et de la difficulté du recueil automatique des données. Ainsi, seulement quelques milliers d'examens ont pu être collectés sur les 200 000 de la cohorte. Nous avons anticipé ce problème en recueillant à partir de 2007 tous les protocoles utilisés dans les services pour la période d'inclusion. Cela nous a permis, contrairement à la majorité des autres cohortes nationales du projet EPI-CT, de disposer d'informations dosimétriques par centre et par machine. Parmi les causes d'incertitude autour de la dose reçue, il faut mentionner les doublons d'examens pour lesquels il était difficile de déterminer s'il s'agissait d'un vrai doublon ou de 2 examens réalisés dans la même journée. Le pourcentage de doublons était d'environ 10 % dans l'ensemble des centres, avec un pourcentage plus élevé dans quelques centres, témoignant de pratiques comptables particulières (pour un examen, 2 examens comptabilisés l'un pour la réalisation technique et l'autre pour l'interprétation par exemple). Une analyse approfondie des pratiques a guidé la gestion des doublons potentiels. Les enfants ayant bénéficié d'examens scanner dans plusieurs services participant à l'étude ont été identifiés et les doses des examens réalisés dans les différents centres sommées.

6.4 Perspectives

Les perspectives de ce travail sont :

- la prolongation du suivi de la cohorte et la recherche d'informations cliniques complémentaires pour les individus de la cohorte. En effet, l'absence de registre national des cancers à l'âge adulte diminue fortement l'intérêt du suivi à long terme de la cohorte. Actuellement, sur les 110 000 enfants de la cohorte, le suivi de la mortalité n'est possible que pour les 70 000 enfants dont le statut vital est disponible. Aucun suivi n'est possible pour les enfants dont on ne connaît pas le statut vital. Compte tenu de la faible mortalité par cancer attendue dans la cohorte, ce type de suivi ne permettra pas d'estimer le risque radio-induit pour des localisations tumorales telles que le cancer de la thyroïde ou le cancer du sein. Un décret en conseil d'état est en cours d'élaboration pour avoir accès aux données de l'Assurance Maladie via le SNIIRAM pour l'ensemble de la cohorte et pour disposer des informations nécessaires à l'obtention des statuts vitaux manquants. Cela nous permettra aussi d'identifier les cancers incidents dans la cohorte à partir des informations sur le recours aux soins de santé des patients de la cohorte.
- L'utilisation d'une méthodologie adaptée pour prendre en compte le risque compétitif lié à la mortalité spécifique des différents sous-groupes de la cohorte. Pour cela, un travail est en cours, en collaboration avec le Pr Latouche (CNAM).
- L'inclusion des données françaises dans la cohorte internationale EPI-CT. Les données françaises ont été envoyées à l'IARC au début de l'année 2015. Une analyse de l'ensemble de la cohorte internationale, soit plus d'un million d'enfants au total, doit avoir lieu en 2016. Les apports de la cohorte française au projet international seront le nombre élevé de jeunes enfants inclus dans l'étude et la disponibilité de données cliniques sur les FP au cancer. Ce type d'information sera aussi disponible dans d'autres cohortes nationales, notamment les cohortes scandinaves, permettant de disposer de plus de puissance statistique qu'au niveau de l'étude française seule.
- L'étude d'autres types d'exposition médicale des enfants. Une étude de cohorte sur le suivi des enfants exposés à des actes de cardiologie interventionnelle, la cohorte Coccinelle (Baysson et al, 2013) est en cours de constitution à l'IRSN. La méthodologie développée dans la Cohorte Enfant Scanner pourra être utilisée lors de l'analyse des résultats.

7. Conclusion

La mise en place de la Cohorte Enfant Scanner et les travaux réalisés dans la cohorte s'intègrent dans la problématique du risque de cancer radio-induit après exposition aux faibles doses de RI.

Si le risque de cancer a été démontré pour les doses moyennes à fortes (quelques centaines de mSv), il reste plus discuté pour les doses plus faibles (quelques dizaines de mSv).

Pour les expositions médicales, qui représentent près de 40% de l'exposition aux RI de la population générale, un excès de risque a été observé pour des expositions répétées, liées à des pratiques anciennes délivrant des niveaux de doses relativement élevées. Avec la mise en place des règles de radioprotection au cours de la deuxième partie du XXème siècle, qui visent à réduire le plus possible les niveaux d'exposition, l'excès de risque n'est plus observé pour les expositions plus récentes. L'essor de l'utilisation du scanner, technique radiologique délivrant des doses de RI pouvant être cent fois plus élevées que celles délivrées en radiologie conventionnelle soulève à nouveau la possibilité d'un risque radio-induit pour ce type d'exposition.

Les enfants constituant une population particulièrement radiosensible et disposant d'une espérance de vie prolongée, compatible avec l'apparition de cancer radio-induit à long terme, la problématique du risque radio-induit après exposition au scanner dans l'enfance est apparue comme prioritaire au niveau international dans le domaine des radiations. Plusieurs cohortes ont été constituées et les publications sur les analyses de ces cohortes au cours des années récentes sont en faveur d'une augmentation significative du risque de leucémie et de tumeur cérébrale pour des niveaux de dose de l'ordre de 50 mGy. Ces études ont été largement critiquées en raison d'un biais potentiel d'indication et de l'absence de reconstruction précise de l'exposition.

Dans ce contexte, l'objectif préliminaire de la Cohorte Enfant Scanner était d'apporter des éléments pertinents sur l'impact d'un biais potentiel d'indication et une reconstitution plus précise de l'exposition des enfants de la cohorte. Malgré sa taille relativement faible (70 000 enfants pris en compte dans l'analyse sur les 110 000 inclus) qui n'a pas permis de mettre en évidence un excès de risque significatif, elle a permis de montrer que le risque de cancer radio-induit en fonction de la dose reçue était très différent entre les enfants présentant un facteur de prédisposition au cancer et ceux n'en présentant pas. Il a été mis en évidence un risque augmenté de cancer en fonction de la dose reçue pour les enfants sans facteur de prédisposition au cancer alors que ce risque tendait vers zéro pour les enfants présentant des facteurs de prédisposition. Cela pourrait être en lien avec une mortalité accrue dans ce dernier groupe par rapport à la population sans facteur de prédisposition, ne leur laissant pas le temps de développer un cancer radio-induit. Cette population très particulière en termes d'incidence de cancer et de mortalité doit être étudiée séparément et le risque radio-induit mis en balance avec le bénéfice attendu des examens scanner dans ce contexte.

En termes de Santé Publique, le risque radio-induit chez les enfants sans facteur de prédisposition est le plus relevant, car plus proche de ce qui serait attendu en population générale. Le suivi de la

cohorte à plus long terme et l'inclusion de la cohorte française dans le projet européen EPI-CT permettra d'apporter des informations complémentaires. Cela contribuera à l'amélioration des connaissances sur la relation entre l'exposition aux faibles doses et le risque de cancer radio-induit et servira de support à la consolidation du système de radioprotection. D'ores et déjà, le principe de précaution visant à minimiser les doses délivrées et à limiter les examens scanographiques aux seules indications justifiées doit être appliqué pour limiter un potentiel risque radio-induit.

8. Annexes

8.1 Bibliographie

- Baysson H, Etard C, Brisse H, Bernier MO. Expositions radiologiques à visée médicale diagnostique pendant l'enfance et risque de cancer : bilan des connaissances et perspectives. **Archives de Pédiatrie**. 2012; 19:64-73.
- Baysson H, Nkoumazok B, Barnaoui S, Réhel JL, Girodon B, Milani G, Boudjemline Y, Bonnet D, Laurier D, Bernier MO. Follow-up of children exposed to ionising radiation from cardiac catheterisation: the Coccinelle study. **Radiat Prot Dosimetry**. 2015; 165:13-6.
- Bernier MO, Rehel JL, Brisse H, Wu-Zhou X, Caer-Lorho S, Jacob S, Chateil JF, Aubert B, Laurier D. Radiation exposure from computed tomography in early childhood: a French large scale multicenter study. **Br J Radiol**. 2012; 85:53–60.
- Bernier MO, Mezzarobba M, Maupu E, Caër-Lorho S, Brisse H J, Laurier D, Brunelle F, Chatellier G. Utilisation des données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) dans les études épidémiologiques : application à la Cohorte Enfant Scanner. **Rev Epidemiol Santé Publ**. 2012; 60:363-70.
- 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**. 2015; 84:116-19.
- Berrington de Gonzalez A, Salotti JA, McHugh K, Little MP, Harbron RW, Lee C, Ntowe E, Braganza MZ, Parker L, Rajaraman P, Stiller C, Steward DR, Craft AW, Pearce MS. Relationship between paediatric CT scans and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: assessment of the impact of underlying conditions. **Brit J Cancer**. 2016; 4:388-394.
- Boice JD Jr, Preston D, Davis FG, Monson RR. Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. **Radiat Res**. 1991; 125:214-222.
- Boice JD, Jr. Radiation epidemiology and recent paediatric computed tomography studies. **ICPR Proceedings**. 2015; 236-48.
- Bosch de Basea M, Pearce MS, Kesminiene A, Bernier MO, Dabin J, Engels H, Hauptmann M, Krille L, Meulepas JM, Struelens L, Baatout S, Kaijser M, Maccia C, Jahnen A, Thierry-Chef I, Blettner M, Johansen C, Kjaerheim K, Nordenskjöld A, Olerud H, Salotti JA, Andersen TV, Vrijheid M, Cardis E. EPI-CT: design, challenges and epidemiological methods of an international study on cancer risk after paediatric and young adult CT. **J Radiol Prot**. 2015; 35:611-628.
- Brady Z, Cain TM, Johnston PN. Paediatric CT imaging trends in Australia. **J Med Imaging Radiat Oncol**. 2011; 55:132-42.

- Brasme JF, Morfouace M, Grill J, Martinot A, Amalberti R, Bons-Letouzey C, Chalumeau M. Delays in diagnosis of paediatric cancers: a systematic review and comparison with expert testimony in lawsuits. **Lancet Oncol.** 2012; 13:e445-459.
- Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. **Am J Roentgenol.** 2001; 76:2:289-296.
- Cardis E, B de Basea M. Comment on 'Are the studies on cancer risk from CT scans biased by indication? Elements of answer from a large-scale cohort study in France'- Evidence of confounding by predisposing factors unclear. **Br J Cancer.** 2015; 112:1842-43.
- Colang JE, Killion JB, Vano E. Patient dose from CT: a literature review. **Radiol Technol.** 2007;79:17-26.
- Chan CY, Wong YC, Chau LF, Yu SK, Lau PC. Radiation dose reduction in paediatric cranial CT. **Pediatr Radiol.** 1999;29:770-5.
- Doody M M, Lonstein JE, Stovall M, Hacker DG, Luckyanov N, Land CE. Breast cancer mortality following diagnostic x-rays: findings from the US Scoliosis cohort study. **Spine.** 2000; 25:2052-63.
- Dussaucy A, Viel JF, Mulin B, Euvrard J. L'outil PMSI : biais, sources d'erreurs et conséquences. **Rev Epidemiol Sante Publique.** 1994; 42:345-58.
- Etard C, Sinno Tellier S, Empereur-Bissonnet P, Aubert B. French population exposure to ionizing radiation from diagnostic medical procedures in 2007. **Health Phys.** 2012; 102:670-679.
- Etard C, Aubert B, Mezzarobba M, Bernier MO. Exposure of the French paediatric population to ionizing radiation from diagnostic medical procedures in 2010. **Paediat Radiol.** 2014; 44:1588-94.
- Geoffroy-Perez B, Imbernon E, Gilg Soit Ilg A, Goldberg M. Comparison of the French DRG based information system (PMSI) with the National Mesothelioma Surveillance Program database. **Rev Epidemiol Sante Publique.** 2006; 54:475-83.
- Hart D, Wall BF. UK population dose from medical X-ray examinations. **Eur J Radiol.** 2004; 50:285-91.
- Huang WY, Muo CH, Lin CY, Jen YM, Yang MH, Lin JC, Sung FC, Kao CH. Paediatric head CT scan and subsequent risk of malignancy and benign brain tumor : a nation-wide population-based cohort study. **Br J Cancer.** 2014;110:2354-60.
- 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. 2000; 491 p.
- IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Monograph Vol. 78 Ionizing Radiation, Part World Health Organization/International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. 2000; 491 p.

- Journy J (2014) Analyse de la relation entre l'exposition aux rayonnements ionisants lors d'examen de scanographie et la survenue de pathologie tumorale au sein de la Cohorte Enfatn Scanner. Thèse de doctorat: Santé Publique-Epidémiologie, Villejuif, Université Paris Sud 11, 239 p.
- Journy N, Laurier D, Bernier MO. Comment on: 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**. 2015; 112:1843-4.
- 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** 2015; 112:185-93.
- Journy N, Roué T, Cardis E, Ducou Le Pointe H, Brisse H, Chateil J-F, Laurier D, Bernier M-O. Childhood CT scans and cancer risk: impact of predisposing factors for cancer on the risk estimates. **J Radiol Prot**. 2016; 36:N1-7.
- Krille L, Dreger S, Schindel R, Albrecht T, Asmussen M, Barkhausen J, Berthold JD, Chavan A, Claussen C, Forsting M, Gianicolo EA, Jablonka K, Jahnen A, Langer M, Laniado M, Lotz J, Mentzel HJ, Queißer-Wahrendorf A, Rompel O, Schlick I, Schneider K, Schumacher M, Seidenbusch M, Spix C, Spors B, Staatz G, Vogl T, Wagner J, Weisser G, Zeeb H, Blettner M. Risk of cancer incidence before the age of 15 after exposure to ionizing radiation from computed tomography : results from a german cohort study. **Radiat Environ Biophys**. 2015; DOI 10.1007/s00411-014-0580-3.
- Lee C, Kim KP, Long DJ, Bolch WE. Organ doses for reference pediatric and adolescent patients undergoing computed tomography estimated by Monte Carlo simulation. **Med Phys**. 2012; 39:2129-2146.
- Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. **J Natl Cancer Inst Monogr**. 2008; 38:1-93.
- Mabille M, Beauvais-March H, Rehel JL, Kalifa G. [Organ doses from CT examinations in children]. **J Radiol**. 2005;86:487-91.
- MacLennan AC, Hadley DM. Radiation dose to the lens from computed tomography scanning in a neuroradiology department. **Br J Radiol**. 1995; 68:19-22.
- Malinge S, Izraeli S, Crispino JD. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. **Blood**. 2009; 113:2619-2628.
- 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. Cancer risk in 680 000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. **BMJ**. 2013; 346:f2360.
- Muirhead C. CT Scans and Cancer Risk – Confounding or Effect Modification? **Br J Cancer**. 2015; 112:1841-42.

- NCRP (National Council on Radiation Protection & Measurements) Ionizing radiation exposure of the population of the United States—NCRP REPORT No. 160 **NCRP Publications**. 2009; Bethesda.
- Nishizawa K, Mori S, Ohno M, Yanagawa N, Yoshida T, Akahane K, et al. Patient dose estimation for multi-detector-row CT examinations. **Radiat Prot Dosimetry**. 2008; 128:98-105.
- Olive F, Gomez F, Schott AM, Remontet L, Bossard N, Mitton N, et al. Critical analysis of French DRG based information system (PMSI) databases for the epidemiology of cancer: a longitudinal approach becomes possible. **Rev Epidemiol Sante Publique**. 2011; 59:53-8.
- Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, Kasagi F, Soda M, Grant EJ, Sakata R, Sugiyama H, Kodama K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases. **Radiat Res**. 2012; 177:229-43.
- Pearce MS, Salotti J, Howe NL, McHugh K, Kim KP, Lee C, Craft AW, Berrington de Gonzalez A, Parker L. CT scans in young people in Great Britain: temporal and descriptive patterns, 1993–2002. **Radiol Res Pract** 2012; 41:832-838.
- 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. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. **Lancet** 2012; 380:499-505.
- Preston D L, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. **Radiat Res**. 2003; 160:381-407.
- Preston D L, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. **Radiat Res**. 2007; 168:1-64.
- Rapport IRSN. Exposition de la population française aux rayonnements ionisants liée aux actes de diagnostic médical en 2012. 2014 n°2014-6.
- Rapport IRSN. Exposition de la population française aux rayonnements ionisants. n°2015-1.
- Regulla DF, Eder H. Patient exposure in medical X-ray imaging in Europe. **Radiat Prot Dosimetry**. 2005; 114:11-25.
- Ron E. Cancer risks from medical radiation. **Health Phys**. 2003; 85: 47-59.
- Schulze-Rath R, Hammer GP, Blettner M. Are pre- or postnatal diagnostic X-rays a risk factor for childhood cancer? A systematic review. **Radiat Environ Biophys**. 2009 ; 47:301-312.
- Slovits, T. L. Children, computed tomography radiation dose, and the As Low As Reasonably Achievable (ALARA) concept. **Pediatrics**. 2003; 112:971-2.
- Société Française de Radiologie : Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale. Available via <http://gbu.radiologie.fr/>
- Société Française de Radiologie Les procédures radiologiques : réalisation, critères de qualité et optimisation. 2001 and 2004. Available via <http://www.sfrnet.org/sfr/professionnels/5->

referentiels-bonnes-pratiques/guides/guide-procedures-radiologiques/index.phtml. Acces 2 avril 2015.

- Tennant PW, Pearce MS, Bythell M, Rankin J. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. **Lancet**. 2010; 375:649-56.
- Thierry-Chef I, Maccia C, Laurier D, Tirmarche M, Costil J. Radiation doses received by premature babies in the neonatal intensive care unit. **J Radiol**. 2005; 86: 143-9.
- Thierry-Chef I, Dabin J, Friberg EG, Hermen J, Istad TS, Jahnen A, Krille L, Lee C, Maccia C, Nordenskjöld A, Olerud HM, Rani K, Rehel JL, Simon SL, Struelens L, Kesminiene A. Assessing organ doses from paediatric CT scans--a novel approach for an epidemiology study (the EPI-CT study). **Int J Environ Res Public Health**. 2013; 10:717-28.
- UNSCEAR. The United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. **Health Phys**. 2000; 79:314.
- UNSCEAR. 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. 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.
- Walsh L, Shore R, Auvinen A, Jung T, Wakeford R. Risks from CT scans-what do recent studies tell us? **J Radiol Prot**. 2014; E1-E5.
- Zammit-Maempel I, Chadwick CL, Willis SP. Radiation dose to the lens of eye and thyroid gland in paranasal sinus multislice CT. **Br J Radiol**. 2003; 76:418-20.

8.2 Table des tableaux

Tableau 1 : Analyse de l'Excès de risque relatif de leucémie et de tumeur du système nerveux central dans les études scanner par rapport aux résultats de la Life Span Study

Tableau 2 : Effectif des enfants inclus dans la cohorte et du nombre de scanner réalisés par centre

Tableau 3 : Caractéristiques des enfants inclus dans la Cohorte Enfant Scanner, 2000-2006

Tableau 4 : Caractéristiques des patients ayant bénéficié d'un scanner en 2002 identifiés dans la base médicale de Necker en fonction des informations disponibles dans la base PMSI (2001-2008)

Tableau 5 : Caractéristiques de la population étudiée

Tableau 6 : Hazard Ratio ajusté de leucémies et de tumeurs du système nerveux central en fonction de la dose reçue, selon l'existence ou non de facteur de prédisposition

Tableau 7 : Hazard Ratio ajusté de mortalité toute cause en fonction de la dose reçue à la moelle

8.3 Production scientifique liée à la thèse

8.3.1 Communications orales

Invitées

- 1 Bernier MO. Risque de cancer après scanner. Symposium scanner volumique. Nancy, 26 janvier 2016
- 2 Bernier MO. Conséquences de l'exposition de la population pédiatrique au scanner. JFR. Paris, 16 octobre 2015
- 3 Bernier MO. Radioprotection dans le domaine médical 2ème rencontre. Lille, 29 septembre 2015
- 4 Bernier MO. Epidémiologie des effets des expositions aux rayonnements ionisants aux faibles doses. 56ème journée scientifique des manipulateurs radio, Poitiers, 20 mars 2015
- 5 Bernier MO. Exposition au scanner chez l'enfant et risque radio-induit: résultats épidémiologiques récents. Tutoriale SFRP 2015. Reims, 16-18 Juin 2015
- 6 Bernier MO. Epidémiologie des faibles doses. Journée ALARA. Saint Malo, 11-13 juin 2014
- 7 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, 7 novembre 2013
- 8 Bernier MO. L'étude scanner pédiatrique et le projet EPI-CT. Journée SFRP Faibles doses. Paris, 19 mars 2013
- 9 Bernier MO. Epidémiologie de l'irradiation médicale pédiatrique et estimation des risques encourus. Congrès : Imagerie en pédiatrie : indications cliniques et radioprotection. Luxembourg, Nov 2012
- 10 Bernier MO. Exposition des enfants au scanner: suivi épidémiologique. Journée SFRP : Radioprotection des patients en imagerie médicale. Paris, Décembre 2011
- 11 Bernier MO, Laurier D. Principales sources d'exposition et doses délivrées pendant l'enfance. Rencontres Nucléaire, Rayonnement et Santé Actualités. Paris, 29 janvier 2010,

Après soumission d'abstracts

- 1 Bernier MO, Journy N, Roue T, Rehel JL, Caer-Lorho S, Chateil JF, Ducou Le Pointe H, Laurier D. Computed paediatric tomography exposure and radiation-induced cancers: Results from a national cohort study in France .NFSFS Conference. Roskilde, Danemark, 24-27 August 2015
- 2 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. 22-24 octobre 2014. Paris
- 3 Bernier MO, Brisse H, Rehel J-L, Mezzarobba M, Caer-Lorho S, Aubert B, Laurier D. Paediatric computed tomography exposure and radiation-induced cancer: the French ongoing cohort of childhood ct scan. Congrès de l'International Radiation Protection Association IRPA13, Glasgow, Scotland, May 2012

4 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, Oct 2012

5 Bernier MO, Mezzarobba M, Maupu E, Caër-Lorho S, Brisse H, Laurier D, Brunelle F, Chatellier G. Utilisation des données PMSI dans les études épidémiologiques : individualisation des patients présentant un cancer ou une pathologie à risque de cancer. Congrès EMOIS. Nancy, Mars 2011

6 Bernier MO, Rehel JL, Brisse H, Caer-Lorho S, Aubert B, Laurier D. Paediatric computed tomography (ct) exposure and radiation induced cancer risk: setting up of a french cohort study. 3rd European IRPA, Helsinki 14 - 18 juin 2010

7 Bernier MO, Michel M, Jacob S, Roger G, Pelosse B, Ducou Le Pointe H, Laurier D. Cataracte radio-induite chez des enfants exposés à des scanners répétés de la tête : caractérisation de l'exposition et faisabilité d'une étude épidémiologique. JFR 2010. Paris, octobre 2010

8 Bernier MO, Brisse H, Rehel JL, Aubert B, Agbovon C, Caër-Lorho S, Laurier D. Examen tomодensitométrique et risque a long terme de cancer radio-induit : mise en place du suivi des enfants exposes. Congrès annuel de la SFIPP. Paris, 11 septembre 2009

9 Bernier MO, Rehel JL, Agbovon C, Caer-Lorho S, Aubert B, Brisse H, Laurier D. Cancer risk after paediatric computed tomography (ct) exposure: setting of a french cohort study. Association for Radiation Research Annual Meeting 2009. Glasgow, 22-24 juin

10 Bernier MO, Jacob S, Maccia C, Bar O, Catelinois O, Blanchard D, Laurier D. Interventional Cardiology Irradiation: Clinical and Dosimetric Aspects of the Treated Population. 36th annual meeting of the European Radiation Research Society, Tours, sept 2008

11 Bernier MO, Brisse H, Rehel JL, Baysson H, Caër-Lorho S, Aubert B, Laurier D, Tirmarche M: Examen tomодensitométrie et risque à long terme de cancer radio-induit : bilan de faisabilité du suivi des enfants exposés. Journées Françaises de Radiologie 2008. Paris, octobre 2008

12 Bernier MO, Rehel JL, Aubert B, Brisse H, Caër S, Laurier D, Tirmarche M Examen tomодensitométrie et risque à long terme de cancer radio-induit : bilan de faisabilité du suivi des enfants exposés. Réunion annuelle de la Société francophone d'imagerie pédiatrique et prénatale, Bruxelles, septembre 2008

8.3.2 Communications par poster

1 Bernier MO, Journy N, Rehel JL, Ducou Le Pointe H, Chateil JF, Caer-Lorho S, Laurier D. Computed paediatric tomography exposure and radio-induced cancers: the first results from a national cohort study in France. ASA Conference on Radiation and Health. Las vegas, 21-24 septembre 2014

2 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, Oct 2012

3 Bernier MO, Baatout S, Cardis E, Hauptmann M, Maccia C, Pearce MS, Thierry-Chef I,

Kesminiene A, in behalf of the EPI-CT group. Paediatric computed tomography and subsequent cancer: setting up of the European project EPI-CT. 23th Congress of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE), Barcelona, Spain, Sept 2011

4 Bernier MO, Brisse H, Rehel J-L, Baysson H, Caer-Lorho S, Aubert B, Laurier D. Paediatric computed tomography exposure and radiation-induced cancer: setting up of the french cohort of childhood ct scan. 23th Congress of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE), Barcelona, Spain, Sept 2011

5 Bernier MO, Baysson H, Rehel JL, Aubert B, Brisse H, Caer S, Laurier D, Tirmarche M. Cancer risk after paediatric computed tomography (CT) exposure: feasibility of a French cohort study. 12th International Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA 12) Congress on Radiation Protection, Buenos Air, Novembre 2008

8.3.3 Communications orales non premier auteur

1 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, Juin 2014

2 Bosch de Basea Gómez M, Pearce M, Kesminiene A, Bernier MO, Krille L, Meulepas J, Struelens L, Cardis E. EPI-CT: design and epidemiological methods of an international study on cancer risks after paediatric CT. ISEE-ISES-ISIAQ/Environment & Health Conference, Bâle, Suisse, Août 2013

3 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, Juin 2013

4 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, Mai 2013

5 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 ADEL/EPITER, Bruxelles, Belgique, Sept 2012

6 Journy N, Mezzarobba M, Rehel JL, Laurier D, Bernier MO. Risk assessment of radiation-induced cancers from pediatric computed tomography examinations. Journées des thèses IRSN, Le Croizic, Oct 2012

8.4 Publications

8.4.1 Nationales et internationales avec comité de lecture

1 Journy N, Roué T, Cardis E, Ducou Le Pointe H, Brisse H, Chateil J-F, Laurier D, **Bernier M-O**. Childhood CT scans and cancer risk: impact of predisposing factors for cancer on the risk estimates. **J Radiol Prot** 2016; 36: N1-7.

2 Baysson H, Journy N, Roue T, Ducou-Lepointe H, Etard C, **Bernier MO**. Exposition à la scanographie dans l'enfance et risque de cancer à long terme. Une synthèse des études épidémiologiques récentes. **Bulletin du Cancer**. 2016.

3 Journy N, Laurier D, **Bernier MO**. Comment on: 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**. 2015; 112(11): 1843-4. doi:10.1038/bjc.2015.105.

4 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** 2015; 112(1): 185-93. doi: 10.1038/bjc.2014.526.

5 Bosch de Basea M, Pearce MS, Kesminiene A, **Bernier MO**, Dabin J, Engels H, Hauptmann M, Krille L, Meulepas JM, Struelens L, Baatout S, Kaijser M, Maccia C, Jahnen A, Thierry-Chef I, Blettner M, Johansen C, Kjaerheim K, Nordenskjöld A, Olerud H, Salotti JA, Andersen TV, Vrijheid M, Cardis E. EPI-CT: design, challenges and epidemiological methods of an international study on cancer risk after paediatric and young adult CT. **J Radiol Prot**. 2015 Jul 30;35(3):611-628.

6 **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**. 2015;84:116-119.

7 Etard C, Aubert B, Mezzarobba M, **Bernier MO**. Exposure of the French paediatric population to ionizing radiation from diagnostic medical procedures in 2010. **Paediat Radiol** 2014; 44(12):1588-94

8 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.

9 Baysson H, Etard C, Brisse H, **Bernier MO**. Expositions radiologiques à visée médicale

diagnostique pendant l'enfance et risque de cancer : bilan des connaissances et perspectives. **Archives de Pédiatrie** 2012 ; 19: 64-73.

10 **Bernier MO**, Mezzarobba M, Maupu E, Caër-Lorho S, Brisse H J, Laurier D, Brunelle F, Chatellier G. Utilisation des données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) dans les études épidémiologiques : application à la Cohorte Enfant Scanner. **Rev Epidemiol Santé Publ** 2012; 60 : 363-70.

11 **Bernier MO**, Rehel JL, Brisse H, Wu-Zhou X, Caer-Lorho S, Jacob S, Chateil JF, Aubert B, Laurier D. Radiation exposure from computed tomography in early childhood: a French large scale multicenter study. **Br J Radiol** 2012; 85: 53–60.

12 Michel M, Jacob S, Roger G, Pélosse B, Laurier D, Ducou Le Pointe H, **Bernier MO**. Eye lens radiation exposure and repeated head CT scans: A problem to keep in mind. **Eur J Radiol** 2012; 81(8): 1896-900.

8.4.2 Publications sans comité de lecture

Rapports IRSN

Etard C, **Bernier MO**, Aubert B. Exposition des enfants aux rayonnements ionisants liée aux actes diagnostiques en 2010 en France. PRP-HOM N° 2013-3

Résumé

L'exposition médicale aux RI, en majeure partie à visée diagnostique, représente environ 40% de l'exposition totale annuelle aux radiations des personnes en France. Le scanner, qui représente seulement 5% du nombre total d'examens réalisés par rayons X, est responsable d'environ la moitié de la dose totale reçue dans le cadre d'une irradiation médicale. Or, son utilisation ne cesse de progresser, y compris chez les enfants, dont la radiosensibilité est supérieure à celle des adultes. Plusieurs études récentes sont en faveur d'une augmentation du risque de leucémie et de tumeur cérébrale après exposition au scanner dans l'enfance.

Une cohorte nationale multicentrique a été mise en place à l'IRSN depuis 2009 incluant plus de 108 137 enfants soumis à un ou plusieurs scanners avant l'âge de 10 ans sur la période 2000-2010 dans 23 services de radiologie pédiatriques de CHU, répartis sur l'ensemble du territoire.

Une caractérisation de l'exposition des enfants a été faite avec l'estimation des doses reçues au niveau des principaux organes en fonction des protocoles utilisés dans les services participant. Il a été observé une grande variabilité des doses selon les services, témoignant de la nécessité d'optimisation des protocoles. D'autre part, les enfants présentant un facteur de prédisposition aux cancers étudiés ont été identifiés et représentent 3% de la population d'étude, pourcentage largement supérieur à celui attendu en population générale.

Le croisement de la cohorte avec le registre national des cancers pédiatriques nous a permis d'identifier 106 cas incidents de cancer dans la cohorte, dont 22 tumeurs cérébrales et 17 leucémies.

Globalement, un excès de risque positif mais non significatif était observé pour la leucémie et les tumeurs cérébrales en fonction de la dose reçue, mais la puissance statistique de notre étude était faible compte tenu des risques attendus. Chez les enfants sans facteur de prédisposition, la relation dose-risque était similaire à celle observée pour l'ensemble de la population d'étude. Elle diminuait chez les enfants présentant un facteur de prédisposition au cancer étudié, sans que les résultats soient cependant statistiquement significatifs. Dans ce dernier groupe, la mortalité précoce observée était significativement plus élevée que pour les enfants sans facteur de prédisposition, pouvant expliquer un déficit de risque de cancer radio-induit à plus long terme.

Le projet européen EPI-CT inclut 9 cohortes nationales, dont la cohorte française et regroupera plus d'un million d'enfants exposés au scanner. L'analyse conjointe de ces données permettra d'apporter prochainement des résultats complémentaires sur ce sujet.

Abstract

Medical exposure to ionizing radiation, mainly for diagnostic purposes, represents about 40% of the total annual radiation exposure of people in France. The CT scans, which represent only 5% of the total number of X-rays examinations, account for half of the total collective dose associated with medical diagnostic exposure. However, its use continues to grow, including in children, for whom the radio sensitivity is known to be greater than in adults. Several recent studies support an increased risk of leukemia and brain tumors after exposure to CT scan in childhood.

A national multicenter cohort was set up at the IRSN since 2009 including 108 137 children subjected to at least one CT scans before the age of 10 during the 2000 to 2013 period in 23 French University hospital's pediatric radiology departments. Children's exposure was assessed based on radiological protocols used in the included departments. It was observed high variability of doses according to the participant departments, reflecting the need for protocol optimization. Moreover, children with predisposing factor for studied cancers were individualized and represented 3% of the study population, a percentage well above that observed in the general population.

The linkage of the cohort with the National Register of pediatric cancers allowed to identify 106 incident cases of cancer in the cohort, 22 brain tumors and 17 leukemias. Overall, it was not observed a significant excess risk of cancer according to the received dose but the statistical power of our study was weak given the expected risks. For children without predisposing factor, the risk was similar to that observed for the whole study population, but decreased for children with predisposing factor to cancer without reaching significance. In children with predisposing factors, the absence of dose risk is possibly related to earlier non-cancer mortality in this group.

The European project EPI-CT, which includes 9 national cohorts (including the French cohort), will include more than one million children and then will bring further results on this topic.