

Exposition au scanner chez l'enfant et risque radioinduit

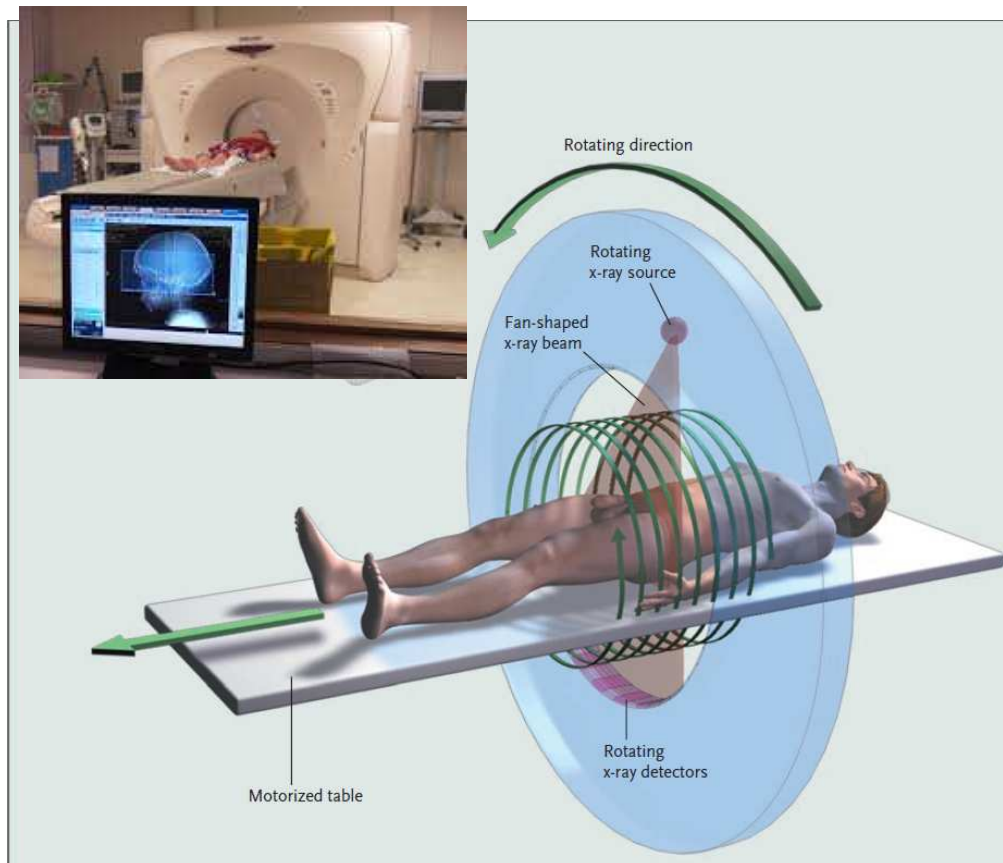
Etudes épidémiologiques récentes

Marie-Odile Bernier



Laboratoire d'épidémiologie
Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire
SFRP, tutoriale 18 juin 2015

Le scanner: une technique d'imagerie puissante



Brenner N Engl J Med 2007

Acquisition de « coupes »
axiales

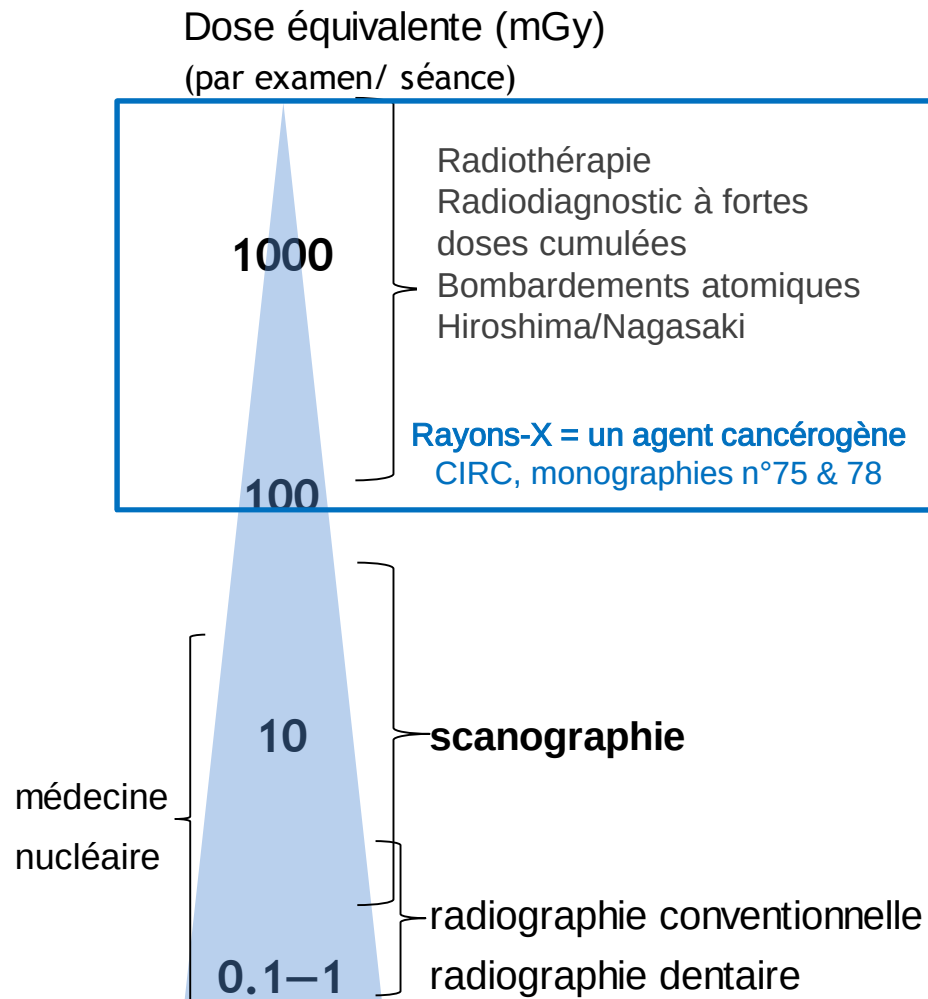
Complexe tube à rayons X-
détecteurs

Mesure des profils d'atténuation
des rayons-X dans les tissus

Production d'images analogiques

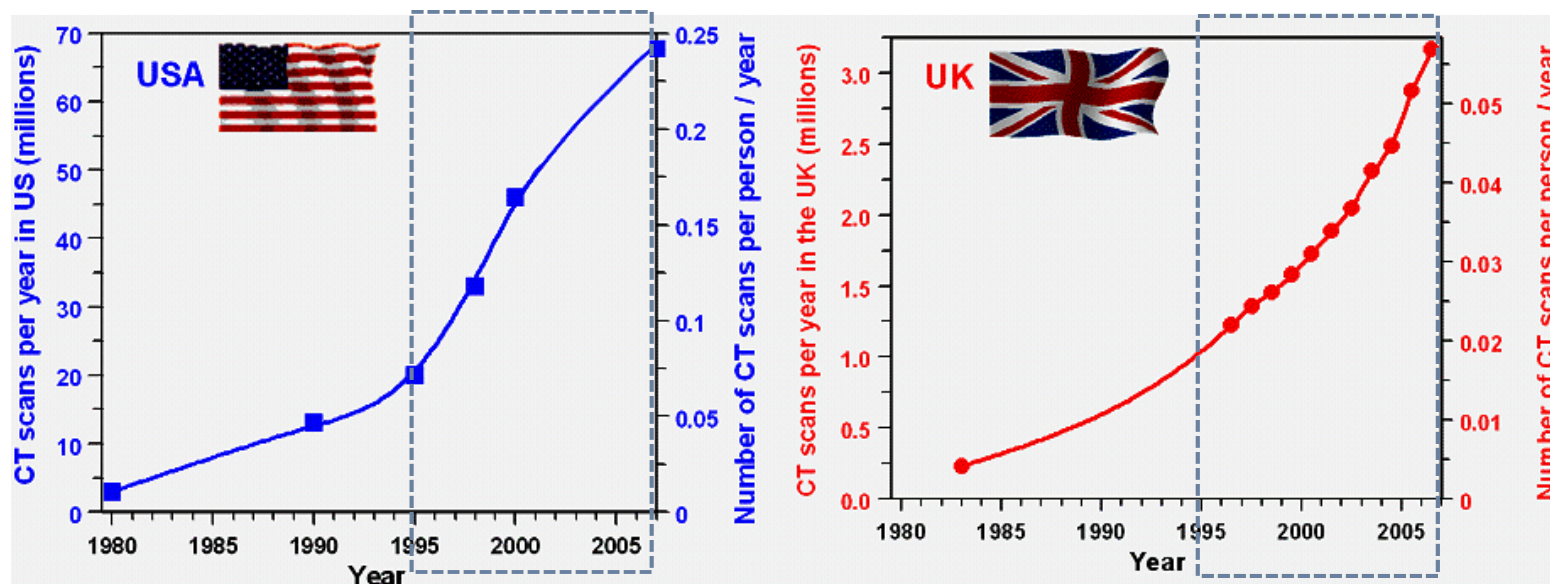
Rétroprojection des données
acquises : transformation par les
détecteurs des photons-X en signal
électrique

Scanographie : une problématique de santé publique



- La technique d'imagerie diagnostique la plus irradiante : 5-100 fois les doses efficaces délivrées par radiographie
- Augmentation du risque de cancer mise en évidence pour d'autres contextes d'exposition aux radiations - principalement à des doses plus élevées que la radiologie diagnostique

Scanographie : une augmentation considérable de la fréquence d'examens



Hall Br J Radiol 2008

Augmentation du nombre d'examens (tous âges) :
Etats-Unis, Royaume-Uni 1995-2007: fréquence annuelle x3
France 2002-2012: +40% (source: Expri, IRSN 2014)

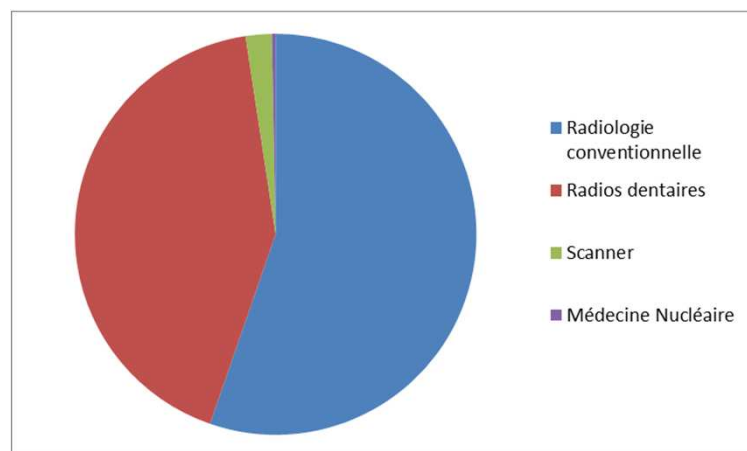
Scanographie : utilisation en pédiatrie

Enquête sur l'échantillon généraliste de la CNAM(Etard et al, 2014, Pediat Radiology)

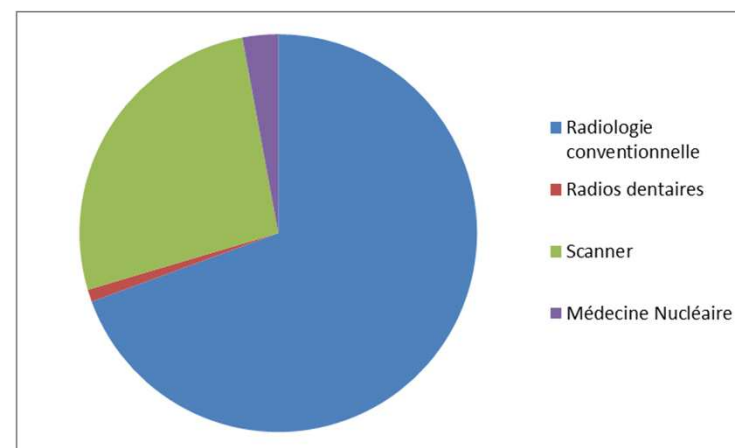
107 627 enfants de 0 à 15 ans en 2010

1% des enfants exposés au scanner

Pourcentage des examens



Pourcentage dose efficace



Spécificités en pédiatrie

Sensibilité aux radiations la plus élevée pour la plupart des cancers

Espérance de vie la plus longue

Manque d'optimisation des pratiques radiologiques en pédiatrie ?

Les enfants sont donc les plus susceptibles d'être affectés par un effet radio-induit



Royaume-Uni. Pearce et al *Lancet* 2012

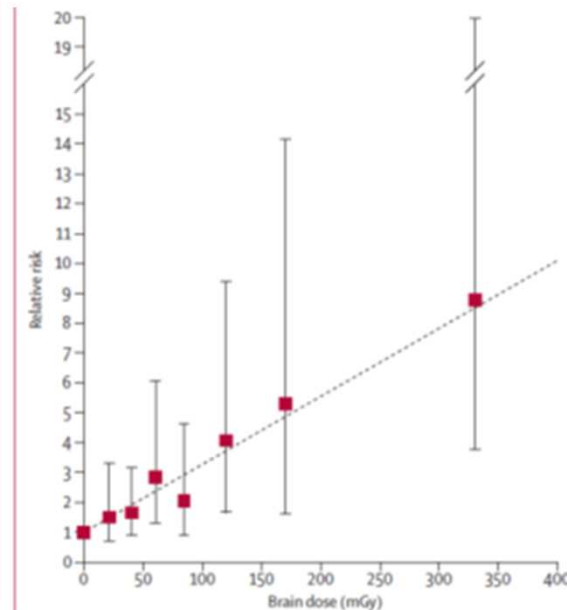
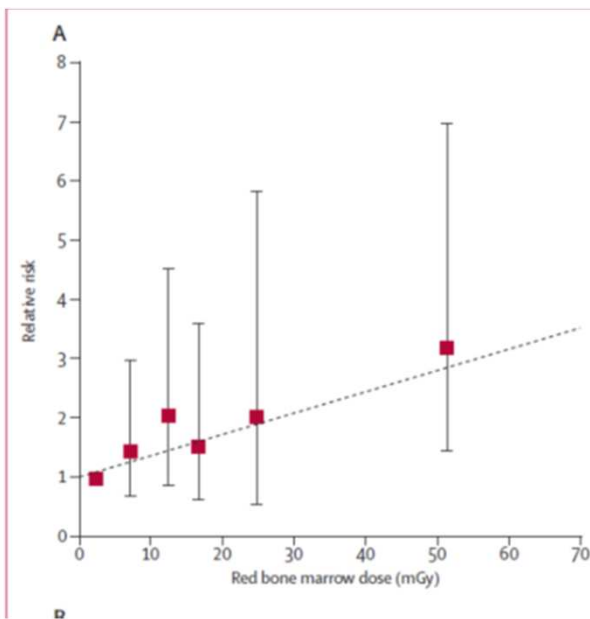
Lancet 2012; 380: 499-505

- Etude de cohorte à partir des services de radiologie
- 179 000 patients exposés à ≥ 1 CT de 0 à 22 ans
- Période de suivi :1985-2008
- Scanner crâne : 57% des examens
- Suivi: 7-10 ans en moyenne
- Doses aux organes “typiques” à partir d’une enquête nationale sur les pratiques radiologiques
- 74 cas de leucémies (incluant les syndromes myelodysplasiques)
- 135 cas de tumeurs cérébrales

Pearce et al, 2012 : résultats

- » dose au cerveau ~60 mGy (2-3 CT de la tête) > risque de tumeurs SNC x 3
- » dose moelle osseuse ~50 mGy (5-10 CT de la tête) > risque de leucémie x 3

vs exposés à une dose à l'organe < 5 mGy



	Leukaemia		Brain tumours	
	ERR per mGy	p value	ERR per mGy	p value
Sex				
Male*	0.031	0.6300	0.016	0.0850
Female	0.042		0.028	
Years since first exposure				
0-<5	0.048	0.8061	0†	0.6468
5-<10	0.033		0.025	
≥10	0.026		0.021	
Years since last exposure				
0-<5	0.052	0.3004	0†	0.1976
5-<10	0.015		0.026	
≥10	0.014		0.016	
Number of CT scans				
1	0.013	0.8013	0.007	0.1213
2-4	0.028		0.021	
≥5	0.035		0.018	
Age at exposure (years)‡				
0-<5	0.030	0.5381	0.005	0.0003
5-<10	0.072		0.028	
10-<15	-0.002		0.037	
≥15	0.049		0.041	
Years since exposure‡				
2-<5	0.055	0.5357	..	0.2399
5-<10	0.021		0.026	
10-<15	0.005		0.023	
≥15	0.026		0.005	

ERR=excess relative risk. —not applicable (follow-up started at 5 years).
 *Includes individual of unknown sex. †Aliased parameter, set to zero.
 ‡Time-dependent variable.

Table 4: Excess relative risk per mGy for leukaemia and brain tumours, by various personal characteristics

Pearce et al, 2012 : limites de l'étude

- » Dosimétrie rudimentaire
- » Pas d'information sur l'indication des examens
- » Résultat inattendu
 - » augmentation du risque en fonction de l'âge pour les tumeurs cérébrales

	Male patients		Female patients	
	Brain dose (mGy)	Red bone marrow dose (mGy)	Brain dose (mGy)	Red bone marrow dose (mGy)
Age at brain CT				
0 years	28	8	28	8
5 years	28	9	28	9
10 years	35	6	35	6
15 years	43	4	44	6
20 years	35	2	42	2
Age at chest CT				
0 years	0.4	4	0.4	4
5 years	0.3	3	0.3	3
10 years	0.3	3	0.3	3
15 years	0.2	4	0.3	4
20 years	0.2	4	0.3	4
Age at abdominal CT				
0 years	0.2	3	0.2	3
5 years	0.1	2	0.1	2
10 years	0.1	3	0.1	3
15 years	0.0	3	0.0	3
20 years	0.0	3	0.0	4
Age at extremity CT				
0 years	0.0	1	0.0	1
5 years	0.0	0.2	0.0	0.2
10 years	0.0	0.1	0.0	0.1
15 years	0.0	0.0	0.0	0.0
20 years	0.0	0.0	0.0	0.0

Table 1: Estimated radiation doses to the brain and red bone marrow from one CT scan, by scan type, sex, and age at scan, as used in this study for scans after 2001

Australie. Mathews et al *BMJ* 2013

BMJ 2013;346:f2360 doi: 10.1136/bmj.f2360

- Etude exposés/non exposés (données assurance maladie)
- 680 211 patients exposés à ≥ 1 CT de 0 à 20 ans
- Période de suivi: 1985-2007
- 9,5 de suivi en moyenne
- Scanner crâne : 59% des examens
- Dosimétrie basée sur données de la littérature
 - » 3150 cancers chez les enfants exposés
 - » 246 leucémies
 - » 283 tumeurs cérébrales
 - » Dose moyenne cerveau : 48 mGy
 - » Dose moyenne moelle : 4,7 mGy
 - » risque tous cancers x1,2 *vs non exposés à la scanographie*
 - » excès de risque significatif pour de nombreux sites de cancer

BMJ

Mathews et al, résultats

Prise en compte de lag time variables

Table 3 | Number of cancers of all types and incidence rate ratios (IRR), exposed v unexposed, for various lag periods

	Lag period		
	1 year	5 years	10 years
Exposed group			
Observed no of cancers	3150	2365	1405
No of person years	6 486 548	3 971 641	1 808 883
Mean years of follow-up	9.5	7.3	5.5
Unexposed group			
Observed no of cancers	57 524	58 309	59 269
No of person years	177 191 342	179 706 249	181 869 007
Mean years of follow-up	17.3	17.3	17.1
Expected no of cancers in exposed group*	2542	1963	1196
No of excess cancers in exposed group*	608	402	209
IRR (95% CI; exposed v unexposed)	1.24 (1.20 to 1.29)	1.21 (1.16 to 1.26)	1.18 (1.11 to 1.24)
χ^2 (1 df) for departure of IRR from unity	129.1	74.4	33.8
P for departure of IRR from unity	P<0.001	P<0.001	P<0.001

*Calculated from rates in unexposed group after stratification for age, sex, and year of birth.

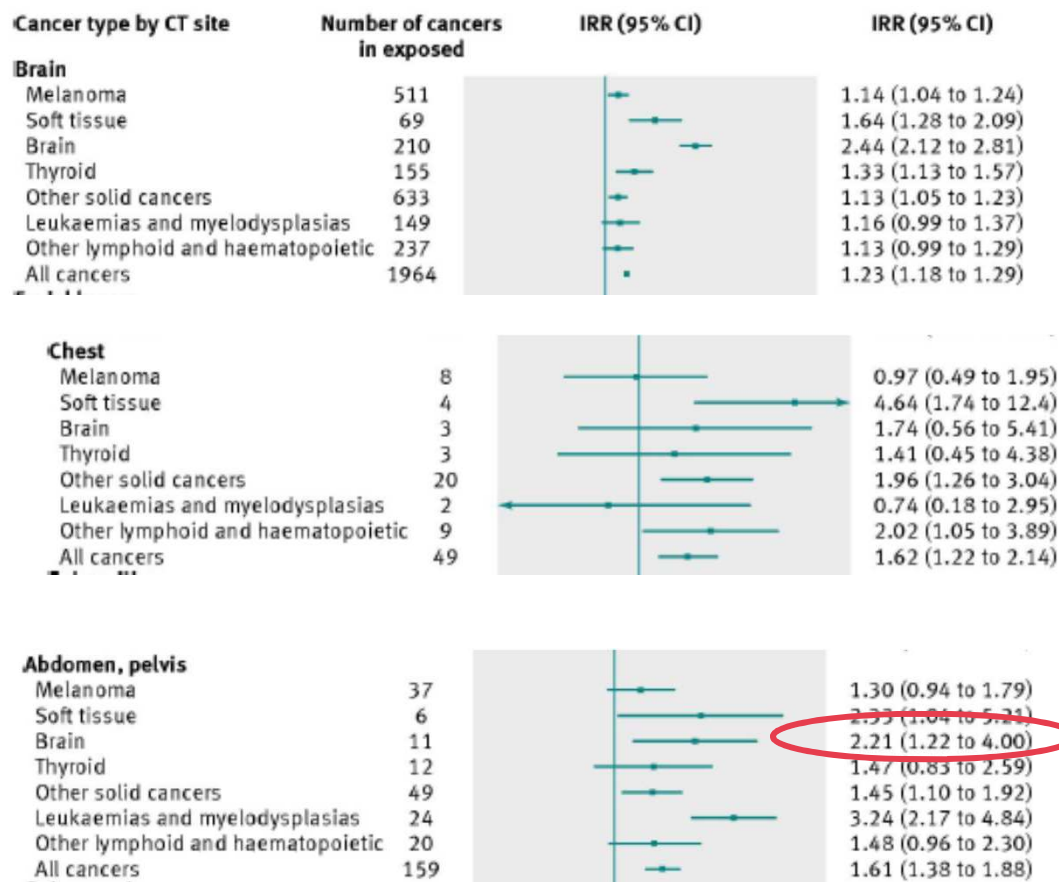
Scanographie et risque de cancer : résultats épidémiologiques récents

Table 4| Outcomes for the exposed group by type of cancer, based on a one year lag period

Cancer type (ICD-10 code)*	Observed no of cancers	IRR (95% CI; exposed v unexposed)†	No of excess cancers‡	EIR (95% CI) per 100 000 person years‡
All solid cancers (C00-80)	2507	1.25 (1.20 to 1.31)	503.2	7.76 (6.24 to 9.27)
Mouth and pharynx (C00-14)	87	1.08 (0.87 to 1.35)	6.3	0.10 (−0.18 to 0.38)
Digestive organs (C15-26)	149	1.29 (1.09 to 1.52)	32.8	0.51 (0.14 to 0.87)
Respiratory organs (C30-39)	48	1.31 (0.97 to 1.76)	11.5	0.18 (−0.03 to 0.39)
Bone (C40-41)	72	1.15 (0.91 to 1.47)	9.7	0.15 (−0.11 to 0.41)
Melanoma (C43-44)	809	1.12 (1.04 to 1.20)	86.8	1.34 (0.48 to 2.20)
Soft tissue (C45-49)	119	1.78 (1.47 to 2.16)	51.7	0.80 (0.47 to 1.13)
Breast (C50)	145	0.99 (0.83 to 1.17)	−1.8	−0.03 (−0.39 to 0.34)
Female genital organs (C51-58)	181	1.28 (1.10 to 1.49)	40.1	0.62 (0.21 to 1.02)
Male genital organs (C60-63)	275	1.08 (0.95 to 1.22)	19.9	0.31 (−0.19 to 0.81)
Urinary tract (C64-C68)	51	1.33 (1.00 to 1.78)	13.3	0.21 (−0.01 to 0.42)
Brain (C69-72)	283	2.13 (1.88 to 2.41)	147.3	2.27 (1.76 to 2.78)
Brain after brain CT scan	210	2.44 (2.12 to 2.81)	122.7	2.97 (2.28 to 3.66)
Brain after other CT scan	73	1.51 (1.19 to 1.91)	24.6	1.05 (0.33 to 1.76)
Thyroid (C73-75)	258	1.40 (1.23 to 1.59)	71.4	1.10 (0.62 to 1.59)
Ill defined and unspecified sites (C76-80)	30	1.85 (1.27 to 2.71)	14.0	0.22 (0.05 to 0.38)
All lymphoid and haematopoietic cancers (C81-96, D45-46, D47.1, D47.3)	643	1.19 (1.10 to 1.29)	105.3	1.62 (0.86 to 2.39)
Hodgkin's lymphoma (C81)	228	1.15 (1.01 to 1.32)	30.4	0.47 (0.01 to 0.92)
Other lymphomas (C82-83)	104	1.01 (0.82 to 1.23)	0.2	0.00 (−0.30 to 0.31)
Other lymphoid cancers (C84-90)	65	1.70 (1.31 to 2.20)	26.8	0.41 (0.17 to 0.66)
Leukaemias and myelodysplasias (C91-96, D45-46, D47.1, D47.3)	246	1.23 (1.08 to 1.41)	47.8	0.74 (0.26 to 1.21)
Leukaemias (C91-96)	211	1.19 (1.03 to 1.37)	34.3	0.53 (0.09 to 0.97)
Lymphoid leukaemia (C91)	84	0.96 (0.77 to 1.20)	−2.1	−0.03 (−0.31 to 0.24)
Myeloid and other leukaemias (C92-96)	127	1.41 (1.18 to 1.70)	36.4	0.56 (0.22 to 0.90)
Myelodysplasia (D45-D46, D47.1, D47.3)	35	1.60 (1.13 to 2.27)	13.5	0.21 (0.03 to 0.39)
All cancers	3150	1.24 (1.20 to 1.29)	608.4	9.38 (7.68 to 11.08)
All solid cancers, except brain cancer after brain CT	2297	1.20 (1.15 to 1.25)	380.4	5.86 (4.35 to 7.38)
All cancers, except brain cancer after brain CT	2940	1.20 (1.15 to 1.24)	485.7	7.49 (5.79 to 9.18)

Scanographie et risque de cancer : résultats épidémiologiques récents

- Augmentation du risque de tumeur cérébrale pour scanner du crâne et de l'abdomen



Mathews et al. Limites de l'étude

- Population exposée non comparable à la population non exposée
- Dosimétrie basée sur des enquêtes nationales
- Les cas de cancers diagnostiqués avant 2005 dans la population d'étude ne sont pas connus
- Pas d'information sur l'indication du scanner
- Résultats inattendus :
 - augmentation du risque pour des sites non radiosensibles et vive et versa
 - Risque tumeur cérébrale augmenté pour scanner abdomen

Analyse dose-réponse : comparaison des estimations de risque

Excès de risque relatifs (ERR) par mGy (IC à 95%) associés aux doses cumulées aux organes reçues lors d'examens de scanographie

Leucémies et syndromes myelodysplasiques		
Pearce et al, Lancet (2012)	74	0,036 (0,005;0,120)
Mathews et al. BJM (2013)	246	0,039 (0,014;0,127)
LSS, Preston (1994)		0,037 (0,014;0,127)
Tumeurs cérébrales		
Pearce et al, Lancet (2012)	135	0,023(0,010;0,049)
Mathews et al. BJM (2013)	283	0,029 (0,023;0,037)
LSS, Preston (2007)		0,006 (0,00;0,064)

Scanographie et risque de cancer : résultats épidémiologiques récents Quelle interprétation ?

Risks from CT scans—what do recent studies tell us?

Serious consideration must be given to the possibility that reverse causation (also known as confounding by indication) is playing an important role in the findings of CT scan studies, a point made recently by UNSCEAR (2013). Reverse causation implies that it is the early symptoms of undetected cancer, or of factors that predispose to cancer, that are the indications for the CT scans, rather than the CT scans *per se* that are causing the apparent excess risk of

Indication des examens ?

Suspicion de cancer ou symptôme lié à une tumeur

Diagnostic/surveillance d'une pathologie prédisposant au cancer

Indépendante du risque de cancer

Scanographie et risque de cancer : résultats épidémiologiques récents

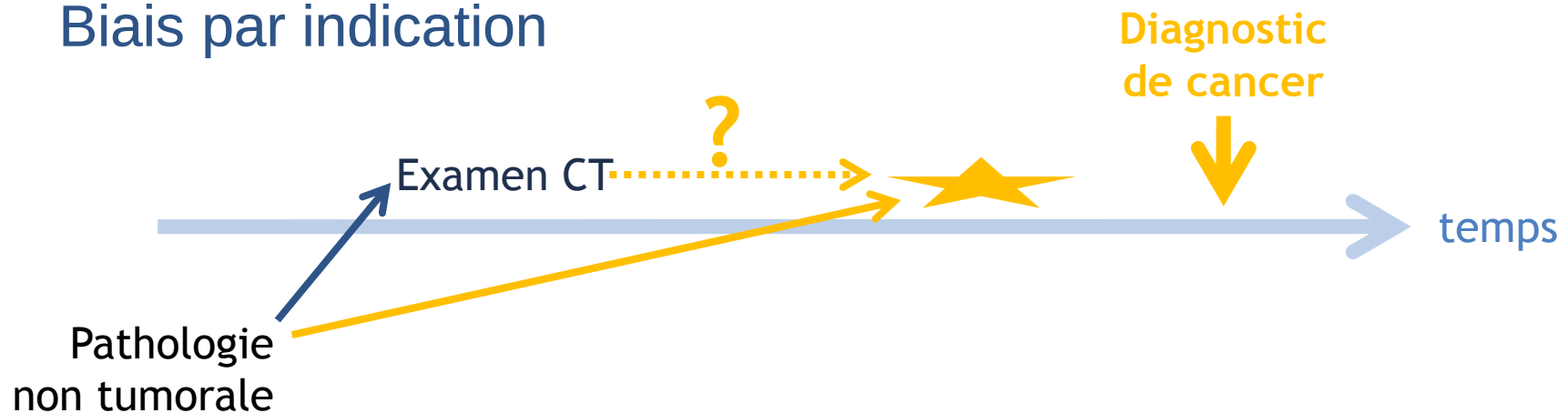
Quelle interprétation ?

★ Initiation tumorale

Causalité inverse



Biais par indication



Taiwan. Huang et al *Br J Cancer* 2014

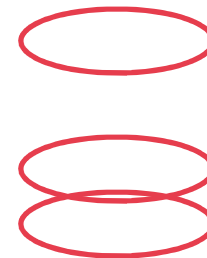


- Etude exposés non exposés pour le scanner du crâne
- 24 418 patients exposés à ≥ 1 CT de la tête de 0 à 18 ans
- Période de suivi :1998-2008
- Scanner du crâne : 100%
- suivi maximal de 8 ans
- Pas d'estimation de la dose reçue
- Exclusion des individus présentant certains diagnostics de prédisposition aux tumeurs cérébrales

British Journal of Cancer (2014), 1–7 | doi: 10.1038/bjc.2014.103

Huang et al, résultats

- » risque de tumeur cérébrale x 2,6 (significatif pour les tumeurs bénignes)
- » pas d'excès de risque significatif de leucémie ou autres cancers
vs non exposés à la scanographie pour une exploration de la tête



Huang et al, limites

- Population exposée différente de la population non exposée
- Pas d'information sur l'indication du scanner
- Pas d'exclusion des patients présentant des tumeurs cérébrales
- Pas de dosimétrie

Allemagne, Krille et al, 2015, Radiat Environ Biophys

- Etude de cohorte à partir des services de radiologie
- 44 584 patients exposés à ≥ 1 CT de 0 à 15 ans
- Période de suivi : 1980-2010
- Scanner crâne : 72% des examens
- suivi en moyenne : 4,1 ans
- Doses aux organes “typiques” à partir des données de la littérature
 - Dose moyenne cerveau 34,4 mGy
 - Dose moyenne moelle 11,7 mGy
- SIR tout cancer : 1,87 (IC 95%, 1,33-2,55)
- SIR leucémie : 1,72 (IC 95%, 0,89-3,01)
- SIR tumeur cérébrale : 1,35 (IC 95%, 0,54-2,78)

Allemagne, Krille et al, 2015, Résultats

- Prise en compte des indications des scanners pour 37 cas et 128 témoins
 - 19% (7 cas) avaient un diagnostic de cancer au premier scanner
 - 22% (8 patients) des cas avaient un facteur de prédisposition au cancer et 4,7% (6 patients) des témoins analysés

Krille et al, 2015, limites

- Très faible nombre de cas
- Non prise en compte de la mortalité des patients
- Comparaison à la population générale
- Pas de dosimétrie précise
- Revue des indications des examens pour un nombre faible de patients (37 cas et 128 témoins)

France, Journy et al *Br J Cancer* 2015



- Etude de cohorte à partir des services de radiologie
- 67 214 enfants exposés à ≥ 1 CT <10 ans
- Période de suivi :2000-2012
- Suivi moyen de 4 ans
- 106 cas diagnostiqués : 27 tumeurs du SNC, 25 leucémies, 21 lymphomes
- Information sur le facteurs de prédisposition au cancer pour 70% de la cohorte

Journy et al, résultats

Facteurs de prédispositions (FP) au cancer

Données : diagnostics d'hospitalisation (PMSI, 1995-2012) avec ou sans réalisation d'examens radiologiques

Immunodéficiences

Immunodéficience commune variable
Immunodéficience sévère combinée
Syndrome de Wiskott-Aldrich
Transplantation d'organe
VIH/SIDA

Dans la cohorte :

3% des enfants inclus

32% des cas de cancer

Autres syndromes génétiques

Neurofibromatoses (type 1 et 2)
Autres phacomatoses
Xeroderma pigmentosum
Syndrome de Down
Syndrome de Noonan
Syndrome de Klinefelter
Syndrome de Bloom
Polypose adénomateuse familiale
Néoplasies endocriniennes multiples (type 1 et 2)
Rétinocytome (mutation RB1)
Anémie de Fanconi

Risques relatifs associés au FP :

Tumeur SNC, RR = 87 (IC95% 33 - 206)

Leucémie, RR = 24 (IC95% 8 - 65)

Lymphome, RR = 32 (IC95% 14 - 68)

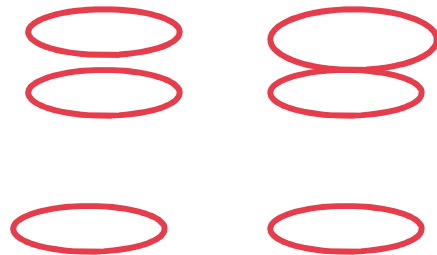
Estimation dosimétrique

- à partir des protocoles radiologiques utilisés (plus de 900 protocoles analysés)
- Calcul dosimétrique (LEPID, IRSN / National Cancer Institute, NIH, USA - Epi-CT)

NCICT version beta 2.0

Librairie de fantômes pédiatriques

Modélisation réaliste de l'anatomie interne



Journey et al, résultats

Tumeurs SNC : ERR par mGy associés aux doses cumulées au cerveau
(2 ans d'exclusion)

	Nb cas	ERR	(IC à 95%)
Ensemble de la population	22	0,022	(-0,016; 0,061)

Ajustement sur FP



Ensemble de la population	22	0,012	(-0,013; 0,037)
---------------------------	----	-------	-----------------

Analyse en sous-groupe

Effet modifiant : p-value = 0,11

Enfants sans FP	15	0,028	(-0,036; 0,091)
Enfants avec FP	7	-0,004	(-0,006; -0,003)

Journy et al, résultats

Leucémies : ERR par mGy associés aux doses cumulées à la moelle osseuse
(2 ans d'exclusion)

	Nb cas	ERR	(IC à 95%)
Ensemble de la population	19	0.057	(-0.079; 0.193)

Ajustement sur FP



Ensemble de la population	19	0.047	(-0.065; 0.159)
---------------------------	----	-------	-----------------

Analyse en sous-groupe

Population sans FP	12	0.256	(-0.607; 1.118)
Population avec FP	5	-0.012	(-0.022; -0.002)

Lymphômes : mêmes tendances

Mortalité parmi les enfants inclus dans la cohorte vs population générale

Parmi l'ensemble des 67 274 enfants
inclus (>1 an après le 1er CT)

456 décès (6,8‰ des enfants)

	SMR	IC à 95%
Décès toutes causes	10,8	(9,9 – 11,9)
Décès non cancer	13,0	(11,8 – 14,3)
Décès cancer	2,4	(1,4 – 3,6)

Parmi 65 512 enfants sans
prédisposition au cancer

SMR	IC à 95%
11,0	(9,9 – 12,2)
1,3	(0,7 – 2,4)

Journy et al, résultats

Taux de mortalité

(>1 an de suivi après 1er CT)

- Décès par cancer :

Sans FP : 4 / 100 000 PA

Avec FP : 111 / 100 000 PA

- Décès par autres causes :

Sans FP : 121 / 100 000 PA

Avec FP : 936 / 100 000 PA



Sans FP

Décès toutes causes
 $p < 0.001$

Avec PF

Quelle interprétation ?

- Probabilité de survie réduite en présence d'un FP du fait la morbidité (y compris non tumorale) associée

❖ diminution du risque de développer une pathologie radio-induite à long terme

Analyse dose-réponse : comparaison des estimations de risque

Excès de risque relatifs (ERR) par mGy (IC à 95%) associés aux doses cumulées aux organes reçues lors d'examens de scanographie

	Nb cas	ERR.mGy-1 (IC95%)	[PE]
<i>Leucémies + myélodysplasies</i>			
Krille et al. Radiat Biophys (2015)	12	0,009 (-0,019 ; 0,037)	[2]
Journy et al. Br J Cancer (2014)*	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 (1994)		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 (2014)*	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 : années d'exclusion après le 1er examen *non ajusté sur les facteurs de prédisposition au cancer [†]parmi les individus exposés



Radiation epidemiology and recent paediatric computed tomography studies

J.D. Boice Jr

*Department of Medicine and Vanderbilt-Ingram Cancer Centre, Vanderbilt University School
of Medicine, Vanderbilt University, Nashville, TN 37232, USA;
e-mail: john.boice@vanderbilt.edu*

Analyse critique des études scanner

Projet européen Epi-CT

Coordination : Centre International de Recherche sur le Cancer (OMS-CIRC)

Financement : Commission Européenne (7th Framework Programme for Research)

Objectifs principaux :

- Estimation du risque de cancer
- Caractérisation des expositions
- Recommandations pour l'optimisation des procédures radiologique
- Identification de biomarqueurs d'exposition et de sensibilité aux radiations

1 million d'individus exposés à la scanographie

9 cohortes nationales

Dosimétrie individuelle + analyse d'incertitudes
sur l'estimation de dose

Etudes épidémiologiques scanner

- En faveur d'une augmentation de risque pour des doses < 100 mSv
- Limites méthodologiques et incertitudes persistent

La radioprotection en scanographie reste primordiale

Optimisation des doses

Evaluer les doses effectivement délivrées aux patients, ainsi que les facteurs de variabilité

Optimiser les procédures, standardiser les pratiques

Justification des examens

Quantifier les niveaux de risque associés

Guider la justification des examens

Définir des guides de "bon usage"

Soutenir l'information des patients



Lymphômes : ERR par mGy associés aux doses cumulées à la moelle osseuse (2 ans d'exclusion)

	Nb cas	ERR	(IC à 95%)
Ensemble de la population		0.018	(-0.068; 0.104)

Ajustement sur FP



Ensemble de la population		0.008	(-0.057; 0.073)
---------------------------	--	-------	-----------------

Analyse en sous-groupe

Effet modifiant : p-value = 0,11

Enfants sans FP		0,028	(-0,036; 0,091)
Enfants avec FP		-0,004	(-0,006; -0,003)