



**RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

IRSN

INSTITUT DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

RAPPORT

**RISQUE DE CANCER ET
EXPOSITION AUX
RAYONNEMENTS IONISANTS
LORS DES PROCEDURES DE
CARDIOLOGIE
INTERVENTIONNELLE EN
PEDIATRIE AU SEIN DE LA
COHORTE COCCINELLE**

**THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
KOSSI DOVENE ABALO**

PSE-SANTE/SESANE/LEPID

Rapport IRSN N° 2022-00006

Nb. pages : 180 — Nb. pages de l'annexe : 59

Risque de cancer et exposition aux
rayonnements ionisants lors des procédures de
cardiologie interventionnelle en pédiatrie au
sein de la cohorte COCCINELLE

*Cancer risk associated with ionizing radiation
exposures after interventional cardiology procedures
during childhood in the COCCINELLE cohort*

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

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

Thèse préparée dans le Laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants (LEPID) de l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) à Fontenay aux roses (IRSN/PSE-SANTE/SESANE/LEPID), sous la direction de **Marie-Odile Bernier**, MD, PhD, HDR, et le co-encadrement de **Estelle RAGE - de MOISSY**, PharmD, PhD.

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 14 Décembre 2021, par

Kossi Dovéné ABALO

Composition du Jury

Jean Philippe EMPANA MD, PhD, DR, Université Paris Descartes	Président
Jacqueline CLAVEL MD, PhD, DR, Université Paris Descartes	Rapporteur & examinateur
Alain FRAISSE MD, PhD, PU, PH, Imperial College of London	Rapporteur & examinateur
Jean-Christophe AMABILE MD, Professeur agrégé, École du Val-de-Grâce et Institut des hautes études de défense nationale (IHEDN)	Examinateur
Neige JOURNY PhD, Chargée de recherche, Université Paris Saclay	Examinatrice
Baptiste MOREL MD, PhD, MCU, PH, Université de Tours	Examinateur
Marie-Odile BERNIER MD, PhD, Université Paris-Saclay	Directrice de thèse
Estelle RAGE – de MOISSY PharmD, PhD, Université Paris-Saclay	Co-encadrante

Remerciements

« Ce que l'on conçoit bien s'énonce clairement,
Et les mots pour le dire arrivent aisément.»

Nicolas Boileau.

Certaines parties de ce manuscrit de thèse m'ont donné matière à réfléchir. Mais s'agissant de cette section des remerciements, il n'y a point de doute qu'après ces années de travail assidu, je reconnais sans réfléchir, le rôle de chacun dans l'aboutissement de ce travail.

Tout d'abord je tiens très sincèrement à remercier Marie-Odile Bernier et Estelle Rage de Moissy, pour leur sens du leadership, leur rigueur, leur disponibilité infinie et leur attention. Estelle, merci pour tes encouragements et surtout ton optimisme qui m'ont redonné espoir face aux difficultés rencontrées. Marie-Odile, merci pour toutes tes belles idées, tes réflexions et tes conseils qui m'ont nourri durant toutes ces années et m'ont forgé. Vous avez joué un rôle primordial dans l'aboutissement de ce travail et avec vous, j'ai appris beaucoup de chose, tant scientifiquement qu'humainement. Je vous suis profondément reconnaissant pour tout ce que j'ai acquis à vos côtés.

Je voudrais aussi remercier Dominique Laurier et Klervi Leuraud. J'ai pu bénéficier de votre expertise et de vos conseils à différente étape de ce travail de thèse. Recevez ici l'expression de ma profonde reconnaissance. Je souhaite remercier Tiphaine Feuillet et Serge Dreuil pour leur disponibilité à répondre à mes sollicitations à chaque fois. Tiphaine merci pour ton travail sur la base de données COCCINELLE. Tes multiples compétences en programmation m'ont été d'une aide particulière durant cette thèse. Serge, merci pour ton temps. Au milieu de tes nombreux engagements, tu as toujours su dégager un petit moment pour nos échanges. Tes explications sur les scénarios m'ont fait prendre conscience de tes talents de grand pédagogue. J'aimerais aussi remercier Cécilia Damon, pour son

expertise, sa gentillesse et sa disponibilité qui m'ont permis de franchir un cap important au cours de cette thèse.

Je remercie très sincèrement Sabrina Cossais. Tes qualités humaines et professionnelles m'ont été d'un grand réconfort au début de cette thèse. Merci d'avoir été là à répondre à mes nombreuses questions même pendant tes vacances, et merci pour ton sens profond de l'amitié.

J'aimerais très vivement remercier Jean Philippe Empana d'avoir accepté d'être le président de jury de cette thèse et je remercie Jean-Christophe Amabile, Baptiste Morel et Neige Journy d'avoir accepté d'examiner ce travail de thèse. Je tiens aussi à remercier Jacqueline Clavel et Alain Fraisse pour avoir accepté d'être rapporteurs pour ce travail de thèse.

Je voudrais remercier tous les membres du LEPID que j'ai côtoyés tout au long de cette thèse pour leur accueil chaleureux. Merci pour les moments conviviaux, les pauses café, les séminaires et les moments de partage qu'on a eu. Votre bonne humeur m'a toujours illuminé pendant cette thèse. Je voudrais remercier Clémence Baudin et Alice Bressand pour avoir pris le temps de relire certains chapitres de ce travail de thèse. Je tiens à remercier en particulier Marion Belloni, Lucie Fournier et Valentin Walker avec qui j'ai passé d'admirables moments aussi bien réconfortants qu'indispensables. A ma collègue Anais Foucault, pour ton esprit de travail d'équipe et ta gentillesse. Ce fut un réel plaisir de partager ces moments avec toi, que ce soit au LEPID ou à Fontenay. Je remercie aussi mes autres collègues doctorant(e)s : Mohamed Yassir Errahmani, Julie Lopes, Julie Fendler et post-doctorantes : Médea Locquet et Murielle Mbekwe Yepnang. Merci à vous d'avoir été là, pour nos échanges fructueux qui ont contribué à l'aboutissement de ce travail.

Ce travail de thèse a été réalisé grâce aux données de la cohorte COCCINELE. Ainsi je souhaite remercier tous les participant(e)s à l'étude COCCINELLE et je remercie aussi tous les cardiologues ainsi que leurs collaborateurs qui ont activement contribué à la mise en place et à réalisation de ce travail.

J'aimerais remercier très sincèrement mes amis de près ou de loin, vous qui m'avez encouragé, soutenu et réconforté, vous qui m'avez vu me plaindre de ma fatigue et qui sans cesse m'avez aidé à me relever. A ma compagne Marina, je te remercie de m'avoir accepté et soutenu pendant tout ce temps. Je te remercie d'avoir toléré mes absences au moment où tu avais le plus besoin de moi. Tout simplement merci pour ta compréhension infinie et ta patience. A Mayline-Chloé, tes sourires au petit matin m'ont fait prendre conscience de la place que tu occupes dans ma vie, merci pour le bonheur que tu nous apportes.

A Soeur Dores Vilotti, sans toi je ne serai jamais parvenu jusqu'à ce niveau. Tu as cru en moi et tu m'as toujours accompagné. Je te dédie particulièrement ce travail, symbole de ma profonde reconnaissance.

Enfin je remercie mes parents. Je remercie vivement ma mère Elisabeth pour son soutien chaque jour et ses efforts. A mon Père Bernard qui a semé en moi le courage et l'abnégation dont il a toujours fait preuve. Merci pour tout Antoineto et Mathionon. Je remercie aussi mes frères et soeurs, mes cousins et cousines, mes tantes et oncles, et je remercie Npa Alexandre Aba, pour m'avoir pris sous ses ailes depuis toutes ces années. Finalement, je remercie Timothée Kodjoakou pour son aide précieuse et ses conseils. A toutes et à tous, merci pour tout !

Valorisations scientifiques

a. Publications

Abalo K, Malekzadeh-Milani S, Hascoët S, Dreuil S, Feuillet T, Cohen S, Dauphin C, Di Filippo S, Douchin S, Godart F, Guérin P, Helms P, Karsenty C, Lefort B, Mauran P, Ovaert C, Piéchaud J-F, Thambo J-B, Leuraud K, Bonnet D, Bernier M-O, Rage E. Exposure to low-dose ionising radiation from cardiac catheterisation and risk of cancer: the COCCINELLE study cohort profile. *BMJ open*. 2021;11(8):e048576.

Little MP, Pawel DJ, **Abalo K**, Hauptmann M. Methodological improvements to meta-analysis of low dose rate studies and derivation of dose and dose-rate effectiveness factors. *Radiation and Environmental Biophysics*. 2021;60(3):485–491.

Abalo K, Rage E, Leuraud K, Richardson DB, Le Pointe HD, Laurier D, Bernier, M-O. Early life ionizing radiation exposure and cancer risks: systematic review and meta-analysis. *Pediatric Radiology*. 2021;51(1):45-56.

Richardson DB, **Abalo K**, Bernier M-O, Rage E, Leuraud K, Laurier D, Keil A, Little M. Meta-analysis of published excess relative risk estimates. *Radiation and Environmental Biophysics*. 2020;59(4):631-641.

Little MP, Wakeford R, Bouffler SD, **Abalo K**, Hauptmann M, Hamada N, Kendall GM. Systematic review of the risk of cancer following low and moderate doses of sparsely ionizing radiation received in early life (*Soumis dans Environment International*).

Abalo K, Malekzadeh-Milani S, Hascoët S, Dreuil S, Feuillet T, Cohen S, Dauphin C, Di Filippo S, Douchin S, Godart F, Guérin P, Helms P, Karsenty C, Lefort B, Mauran P, Ovaert C, Piéchaud J-F, Thambo J-B, Leuraud K, Bonnet D, Bernier M-O, Rage E. Hematologic malignancies risk from exposure to ionizing radiation during cardiac catheterization in childhood. (*En cours d'écriture*).

b. Présentations orales

Abalo K, Malekzadeh-Milani S, Hascoët S, Dreuil S, Feuillet T, Cohen S, Dauphin C, Di Filippo S, Douchin S, Godart F, Guérin P, Helms P, Karsenty C, Lefort B, Mauran P, Ovaert C, Piéchaud J-F, Thambo J-B, Leuraud K, Bonnet D, Bernier M-O, Rage E. Exposure to low-dose ionizing radiation from cardiac catheterization and risk of cancer: the COCCINELLE study. 17^{ème} congrès médico-chirurgical de la branche de cardiologie pédiatrique congénitale, FCPC 2021, Nice, 30 septembre – 1^{er} octobre 2021.

Abalo K, Dreuil S, Malekzadeh-Milani S, Hascoët S, Feuillet T, Cohen S, Dauphin C, Di-Filippo S, Douchin S, Godart François, Guérin P, Helms P, Karsenty C, Lefort B, Mauran P, Ovaert C, Piéchaud J-F, Thambo J-B, Leuraud K, Bonnet D, Bernier M-O, Rage E. Exposition aux procédures de cardiologie interventionnelle pendant l'enfance et risque de cancer : Etude COCCINELLE. 13^{ème} Congrès National de Radioprotection, SFRP 2021, Virtuel 14-18 juin 2021.

Rage E, Feuillet T, **Abalo K**, Dreuil S, Leuraud K, Bernier MO. Risk of cancer after interventional cardiology procedures during childhood: The COCCINELLE study. Congress of the International Society of Radiation Epidemiology and Dosimetry, ISORED 2020, Sitges, 05-08 Mai 2020. **Annulation liée à la pandémie de Covid-19.**

c. Présentations affichées

Abalo K, Bernier MO, Leuraud K, Laurier D, Rage E. Risques de cancers liés aux examens d'imagerie médicale pendant l'enfance : revue systématique et méta-analyse. 12^{ème} Congrès National de Radioprotection, SFRP 2019, La Rochelle, 18-20 juin 2019.

Abalo K, Bernier MO, Leuraud K, Laurier D, Rage E. The COCCINELLE study and childhood cancer risk after exposure to medical imaging diagnostic procedures in childhood. 6th Early Career Scientists Association IARC/WHO - ECSA DAY, Lyon, France, 23 mai 2019.

Abalo K, Rage E, Leuraud K, Richardson DB, Le Pointe HD, Laurier D, Bernier, M-O. Prenatal and postnatal medical diagnostic ionizing radiation exposure and cancer risks: Systematic review and meta-analysis. Congress of the International Society of Radiation Epidemiology and Dosimetry, ISORED 2020, Sitges, 05-08 Mai 2020. *Annulation liée à la pandémie de Covid-19.*

d. Activités d'enseignement pendant le doctorat

Chargé de TD et de TP en Epidémiologie et Probabilité/Statistique, Master 1 « Santé Publique, parcours Epidémiologie » à la Faculté de Médecine de Université de Paris-Sud, Paris Saclay (2018 – 2021).

Moniteur en Biostatistique sur le MOOC de l'Université de Paris-Saclay : Introduction à la statistique avec R (2018 – 2021).

Table des matières

Remerciements	i
Valorisations scientifiques	iv
a. Publications.....	iv
b. Présentations orales	v
c. Présentations affichées.....	vi
d. Activités d’enseignement pendant le doctorat	vi
Table des matières	vii
Liste des tableaux	xiv
Liste des abréviations	xvi
Chapitre 1 : Introduction et contexte général	1
1.1. Cardiopathies congénitales	3
1.1.1. Types de cardiopathies congénitales	3
1.1.2. Etiologie des cardiopathies congénitales.....	4
1.1.3. Epidémiologie descriptive des cardiopathies congénitales	5
1.2. Cathétérisme cardiaque et exposition aux rayonnements ionisants.....	7
1.3. Exposition aux rayonnements ionisants et effet sur la santé	9
1.3.1. Effets à forte dose	9
1.3.2. Effets à faible dose.....	10
1.3.3. Données épidémiologiques sur les effets des rayonnements ionisants.....	10
1.4. Cathétérisme cardiaque dans l’enfance et risque de cancer	12
1.5. Objectifs de la thèse	14
Chapitre 2 : Expositions aux examens de radiodiagnostic et risque de cancer : revue systématique et méta-analyse (Abalo <i>et al.</i>[42])	15

2.1.	Méthodologie de la revue systématique.....	17
2.1.1.	Cadre général.....	17
2.1.2.	Recherche des études.....	18
2.1.3.	Critères d'inclusion.....	19
2.1.4.	Sélection et extraction des données.....	19
2.2.	Méthodologie de la méta-analyse.....	20
2.2.1.	Le modèle à effets fixes (MEF)	20
2.2.2.	Le modèle à effets aléatoires (MEA).....	21
2.2.3.	Méthode alternative pour les méta-analyses développée au cours de la thèse (Richardson <i>et al.</i> [71])	24
2.2.4.	Evaluation de l'hétérogénéité.....	26
2.2.5.	Evaluation des biais de publication.....	28
2.3.	Résultats	29
2.3.1.	Risque de cancer après exposition prénatale aux rayonnements ionisants	29
2.3.2.	Risque de cancer après exposition postnatale aux rayonnements ionisants	40
2.4.	Discussion	45
2.4.1.	Effets des expositions prénatales.....	45
2.4.2.	Effets des expositions postnatales.....	47
2.4.3.	Limites.....	49
2.5.	Conclusion.....	49

Chapitre 3 : Matériel et méthode de l'analyse du risque de cancer dans la cohorte COCCINELLE 51

3.1.	La cohorte COCCINELLE.....	52
3.1.1.	Mise en place de la cohorte.....	52
3.1.2.	Les données de la cohorte.....	56
3.1.3.	Autorisation pour l'utilisation des données personnelles.....	62
3.2.	Méthodologie de reconstruction des doses.....	62
3.2.1.	Etat de l'art	62
3.2.2.	La reconstruction des doses.....	64

3.2.3.	La dose à la moelle osseuse	70
3.3.	Méthodologie d'analyse statistique.....	71
3.3.1.	Les personnes-années	71
3.3.2.	Calcul des doses cumulées à la moelle osseuse.....	72
3.3.3.	Estimation des ratios d'incidence standardisée (SIR).....	73
3.3.4.	Analyse de la relation dose-réponse.....	75
Chapitre 4 :	Résultats	81
4.1.	Présentation de la population d'étude	82
4.1.1.	Résultat des inclusions	82
4.1.2.	Les facteurs de prédisposition aux cancers	85
4.1.3.	Le statut vital.....	85
4.1.4.	Les diagnostics de cancer	87
4.2.	Description des doses cumulées à la moelle osseuse.....	89
4.3.	Comparaison des incidences des cancers par rapport à la population générale	98
4.4.	Estimation des risques relatifs.....	101
4.4.1.	Excès de risque relatif.....	105
4.4.2.	Effets modifiants	106
Chapitre 5 :	Discussion	108
5.1.	Principaux résultats.....	109
5.1.1.	Les cancers observés dans la cohorte	109
5.1.2.	Les incidences de cancers dans la cohorte.....	110
5.1.3.	Effet de la dose d'irradiation reçue	112
5.2.	Comparaison avec les données de la littérature	113
5.3.	Effet dose-réponse lié aux rayonnements ionisants	116
5.4.	Expositions à l'âge adulte au cathétérisme cardiaque et risque de cancer.....	117
5.5.	Les forces et les limites.....	118
5.6.	Conclusions et perspectives	123
Références	126	

Annexes 138

Annexe 1.	Déroulement d'un acte de cathétérisme cardiaque	138
Annexe 2.	Définition des familles de procédure et regroupement des procédures de cathétérisme cardiaque au sein de la cohorte COCCINELLE.....	140
Annexe 3.	Algorithme de recherche des actes médicaux et des diagnostics dans le SNDS.....	144
Annexe 3.a.	Algorithme de recherche des actes médicaux (CCAM) dans le SNDS.....	144
Annexe 3.b.	Algorithme de recherche des diagnostics (CIM-10) dans le SNDS.....	152
Annexe 4.	Les différentes familles d'incidence utilisées dans la définition des scénarios pour la reconstruction des doses dans COCCINELLE	156
Annexe 5.	Détails des types de cancers observés.....	157
Annexe 5a.	Descriptif des cas de lymphome observés.....	157
Annexe 5b.	Descriptif des cas de leucémie observés	158
Annexe 5c.	Descriptif des cas de tumeurs du Système Nerveux Central (SNC) observés	159
Annexe 6.	Variables candidates non retenues dans le modèle multi variable final sur la base de la sélection pas-à-pas de l'AIC.....	160
Annexe 7.	Impact des facteurs de prédisposition	161
Annexe 7.a.	Risque relatif de cancer hématopoïétique et de lymphome par unité de dose cumulée à la moelle osseuse (en mGy) (dose avec un lag de deux ans), en considérant des modèles sans (modèle 1) ou avec (modèle 2) les facteurs de prédisposition spécifiques ou après exclusion des patients porteurs du facteur de prédisposition spécifié (modèle 3)	161
Annexe 7.b.	Risque relatif de cancer hématopoïétique et de lymphome par unité de dose cumulée à la moelle osseuse (en mGy) (dose avec un lag de deux ans) chez les patients avec le facteur de prédisposition spécifié (Oui), chez les patients sans le facteur spécifié (Non) et chez les patients pour lesquels l'information sur le facteur de prédisposition spécifié n'était pas disponible (Inconnu)	162
Annexe 8.	Articles	163

Liste des figures

Figure 1 : Tendances globale du taux d'incidence (A) et du taux de mortalité (B) associés aux cardiopathies congénitales de 1990 à 2017, par sexe et par région d'indice socio-démographique (SDI)[19]. <i>SDI (sociodemographic index) est un indicateur du développement sociodémographique national. Il est une mesure composite des revenus par habitant, du niveau d'éducation et de l'indice synthétique de fécondité</i> [19].....	6
Figure 2 : Salle de cathétérisme cardiaque.....	9
Figure 3 : Diagramme de sélection des articles selon le modèle PRISMA (<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>) [42] <i>Others : toutes les autres études ne remplissant pas les conditions d'inclusion définies plus haut : des études de revues, des méta-analyses, des rapports internationaux, des études publiées avant 2000, des études sur des populations exposées avant 1970 etc.</i>	30
Figure 4 : Odds ratio (OR) des différentes études et OR global du risque de leucémie après exposition diagnostique prénatale à la radiographie conventionnelle estimé par MEF (adapté de Abalo <i>et al.</i> [42]). Lignes horizontales : limites de l'intervalle de confiance, Carrés blancs : poids de chaque étude individuelle (1/variance), Ligne verticale pointillée : Valeur nulle (pour OR=1), Ligne verticale continue : valeur autour de l'OR global estimé par MEF, I^2 : test d'hétérogénéité d'Higgins <i>et al.</i> [74].	34
Figure 5 : Odds ratio (OR) des différentes études et OR global du risque des tumeurs du SNC après exposition diagnostique prénatale à la radiographie conventionnelle estimé par MEF (adapté de Abalo <i>et al.</i> [42]). Lignes horizontales : limites de l'intervalle de confiance, Carrés blancs : poids de chaque étude individuelle (1/variance), Ligne verticale pointillée : Valeur nulle (pour OR=1), Ligne verticale continue : valeur autour de l'OR global estimé par MEF, I^2 : test d'hétérogénéité d'Higgins <i>et al.</i> [74].....	35
Figure 6 : Excès de risque relatif (ERR) par Gy des différentes études et ERR global de leucémie après exposition diagnostique postnatale à la scanographie estimé par MEA avec transformation de Richardson <i>et al.</i> [71] (adapté de Abalo <i>et al.</i> [42]). Lignes horizontales : limites de l'intervalle de confiance, Carrés blancs : poids de chaque étude individuelle (1/variance), Ligne verticale pointillée :	

Valeur nulle (pour ERR=0), Ligne verticale continue : valeur autour de l'ERR global estimé par MEA avec transformation de Richardson <i>et al.</i> [71] , I ² : test d'hétérogénéité d'Higgins <i>et al.</i> [74].....	43
Figure 7 : Excès de risque relatif (ERR) par Gy des différentes études et ERR global des tumeurs du système nerveux central (SNC) après exposition diagnostique postnatale à la scanographie estimé par MEA avec transformation de Richardson <i>et al.</i> [71] . (adapté de Abalo <i>et al.</i> [42]). Lignes horizontales : limites de l'intervalle de confiance, Carrés blancs : poids de chaque étude individuelle (1/variance), Ligne verticale pointillée : Valeur nulle (pour ERR=0), Ligne verticale continue : valeur autour de l'ERR global estimé par MEA avec transformation de Richardson <i>et al.</i> [71] , I ² : test d'hétérogénéité d'Higgins <i>et al.</i> [74].....	44
Figure 8 : Cartographie des 15 centres de cardiologie pédiatriques participant à l'étude COCCINELLE.	54
Figure 9 : Terminologie de la dosimétrie en fluoroscopie/fluorographie.....	65
Figure 10 : Exemple de rapport dosimétrique pour les procédures du centre de Necker	65
Figure 11 : Installation radiologique SIEMENS AXIOM ARTIS BC® (Hôpital Necker-Enfants-Malades)	66
Figure 12 : Angulations du tube de rayon X et du détecteur d'image selon les différentes familles d'incidence (A) et selon l'angulation vers la tête et l'angulation vers les pieds (B).....	68
Figure 13 : Sélection des patients et constitution de la population d'étude.....	83
Figure 14 : Description des procédures selon le nombre de nombre de procédures reçues par patient. * : Procédures diagnostiques (sinon procédures thérapeutiques) ** : La somme ne donne pas 100%, un patient peut avoir plusieurs procédures à la fois (combinaison de procédures ou procédures multiples ayant eu lieu pendant une seule opération de cathétérisme cardiaque). F : Diagnostic sans angiographie (sans contraste), FD : Angiographie du cœur droit (avec contraste), FG, Angiographie du cœur gauche (avec contraste), A1 : Valvuloplastie pulmonaire, A2 : Valvuloplastie Aortique, A5 : Rashkind, BA : Dilatation ou stenting de l'aorte, AP : Dilatation ou stenting de l'artère pulmonaire, BX : Angioplasties diverses, BC : Procédures complexes (dont néonatales), C1 : Fermeture d'une communication inter-artérielle, C3 : Fermeture d'une communication inter-ventriculaire, C4 : Fermeture d'un canal artériel, D : Rythmologie, EP : Electrophysiologie.....	90

Figure 15 : Fréquence des facteurs de prédisposition au cancer (FPC) selon le nombre de procédures reçues par patient.....	91
Figure 16 : Fréquence relative des quatre premiers facteurs de prédisposition au cancer en fonction du nombre de procédures reçues par patient.....	92
Figure 17 : Fréquence relative des quatre premiers sites tumoraux en fonction du nombre de procédures reçues par patient.....	93
Figure 18 : Distribution des doses cumulées à la moelle osseuse dans la cohorte.....	96

Liste des tableaux

Tableau 1 : Études sur l'exposition médicale diagnostique prénatale aux rayonnements ionisants et le risque de cancer (adapté de Abalo <i>et al.</i> [42]).....	32
Tableau 2 : Études de cohorte sur l'exposition diagnostique postnatale aux rayonnements ionisants et le risque de cancer (adapté de Abalo <i>et al.</i> [42]).....	36
Tableau 3 : Études cas-témoins sur l'exposition diagnostique postnatale aux rayonnements ionisants et le risque de cancer (adapté de Abalo <i>et al.</i> [42]).....	38
Tableau 4 : Méthodologie d'extrapolation des doses à la cohorte entière à partir des informations disponibles.....	69
Tableau 5 : Description de la cohorte en fonction de l'âge à la première exposition, de la période de naissance, et des facteurs de prédisposition (FP) aux leucémies et ou aux lymphomes.	84
Tableau 6 : Nombre, fréquence et prévalence des différents types de facteurs de prédisposition par type de cancer.....	86
Tableau 7 : Description des cancers survenus dans la cohorte COCCINELLE	88
Tableau 8 : Description des familles de procédures les plus fréquentes dans la cohorte	94
Tableau 9 : Nombre total d'examen de scanographie par zones anatomiques.....	96
Tableau 10 : Doses cumulées à la moelle osseuse (en mGy) des procédures de cathétérisme cardiaque et de la scanographie.....	97
Tableau 11 : Estimation des ratios d'incidence standardisés (SIR) de cancer dans la cohorte COCCINELLE.....	100
Tableau 12 : Analyses univariées du risque de leucémie, de lymphome, et des cancers hématopoïétiques	102
Tableau 13 : Analyse multivariée du risque de lymphome et de cancer hématopoïétique en fonction de la dose cumulée d'irradiation liée au cathétérisme cardiaque	106

Tableau 14 : Analyse multivariée du risque de lymphome et de cancer hématopoïétique en fonction de la dose cumulée d'irradiation en considérant les doses de cathétérisme cardiaque et de scanographie.....107

Tableau 15 : Analyse multivariée du risque de cancer hématopoïétique en fonction de la dose cumulée d'irradiation après exclusion de deux ans.....107

Liste des abréviations

CA	Canal Artériel
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CCML	Centre Chirurgical Marie Lannelongue
CépiDc	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès
CIA	Communication Inter-Auriculaire
CIM	Classification Internationale des Maladies (<i>International Classification of Disease</i>)
CIPR	Commission Internationale de Protection Radiologique (<i>International Commission on Radiological Protection</i>)
CIV	Communication Inter-Ventriculaire
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNIL	Commission Nationale Informatique et Liberté
DACS	Dose Archiving and Communication System
DCIR	Datamart de Consommation Inter Régime
EOR	Excès d'Odds Ratio
ERR	Excès de Risque Relatif
EUROCAT	Réseau européen des registres de population pour la surveillance épidémiologique des anomalies congénitales (<i>European Platform on Rare Disease Registration</i>)
FP	Facteur de Predisposition aux cancers
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalle de Confiance (toujours à 95% sauf mention particulière)
ICCC	Classification International des Cancers de l'Enfant (<i>International Classification of Childhood Cancer</i>)

INCa	Institut National du Cancer
LRT	Test du rapport de vraisemblance (<i>Likelihood Ratio Test</i>)
LSS	Life Span Study
MEA	Modèle à Effet Aléatoire
MEF	Modèle à Effet Fixe
MLE	Estimateur du maximum de vraisemblance (<i>Maximum likelihood estimate</i>)
OR	Odds Ratio
PACS	Système d'archivage et de transmission d'images (<i>Picture Archiving and Communication System</i>)
PDS	Produit Dose Surface
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données
RNCE	Registre National des Cancers de l'Enfant
RNIPP	Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques
RR	Risque Relatif
SIR	Ratio d'incidence standardisée (<i>Standardized Incidence Ratio</i>)
SNC	Système Nerveux Central
SNDS	Système National des Données de Santé
SNIIRAM	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
UNSCEAR	Comité scientifique des Nations Unies pour l'étude des effets des rayonnements ionisants (<i>United Nations, Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation</i>)

Chapitre 1 : Introduction et contexte général

Les cardiopathies congénitales sont les malformations congénitales les plus courantes. Elles sont associées à une forte mortalité néonatale surtout dans les quatre premières années de vie [1]. Cependant, depuis environ un demi-siècle, on note une baisse temporelle de la mortalité spécifique et une amélioration globale de la survie des patients porteurs d'une cardiopathie congénitale. Ces améliorations pourraient être associées non seulement à des progrès techniques mais aussi à des innovations dans le diagnostic et dans la prise en charge médicale de ces patients. Parmi ces innovations, on note le cathétérisme cardiaque, un acte peu invasif dont l'utilisation a augmenté de façon remarquable au cours des cinq dernières décennies, réduisant ainsi la nécessité d'une chirurgie lourde.

Les procédures de cathétérisme cardiaque exposent les patients aux rayonnements ionisants dont les doses généralement faibles peuvent être modérées en cas d'exposition répétée [2-4]. Il a été rapporté que les enfants et les adolescents ont un risque de cancer radio-induit nettement plus élevé que les adultes notamment parce qu'ils ont des tissus et organes immatures avec une forte activité de division cellulaire. De plus, la longue espérance de vie des enfants et des adolescents permet la manifestation clinique à long terme de cancers radio-induits [5]. La publication 60 (1991) de la Commission internationale de protection radiologique (CIPR) [6] et le Comité scientifique des Nations Unies pour l'étude des effets des rayonnements ionisants [7] indiquent que la possibilité d'induire un cancer par une exposition aux rayonnements ionisants est deux à trois fois plus élevée chez les enfants que chez les adultes. En outre, pour un examen radiologique donné, les patients pédiatriques pourraient recevoir des doses de rayonnement relativement plus élevées que les patients adultes lorsque les paramètres dosimétriques ne sont pas adaptés à la taille et au poids de l'enfant [3].

Dans ce chapitre, des notions générales sur l'épidémiologie et l'étiologie des cardiopathies congénitales, leur diagnostic et leur prise en charge par les procédures de cathétérisme cardiaque seront abordées. L'état de l'art des connaissances sur les risques de cancer associés aux expositions

aux rayonnements ionisants de manière générale sera présenté suivi de la présentation des objectifs de la thèse.

1.1. Cardiopathies congénitales

Les malformations cardiaques congénitales ou cardiopathies congénitales sont des anomalies du cœur, des vaisseaux afférents ou efférents (veines caves supérieure et inférieure, artères et veines pulmonaires, aorte) ou des valves, qui sont présentes à la naissance. Ces malformations, détectées pendant la période anténatale pour près de 22% des cas [8], peuvent engendrer à la naissance des troubles obstructifs entraînant un défaut d'oxygénation des tissus (cyanose) et engager le pronostic vital du patient en l'absence d'une prise en charge rapide.

1.1.1. Types de cardiopathies congénitales

Les cardiopathies congénitales peuvent être classées en trois grands groupes en fonction de leurs manifestations cliniques, de leur gravité ou de la partie du cœur affectée. Plus généralement on distingue : les cardiopathies cyanotiques, les anomalies d'obstruction du côté gauche et les anomalies de septation [9, 10].

- Les cardiopathies cyanotiques ou cyanogènes se définissent par l'existence d'un shunt, c'est-à-dire une communication entre deux flux sanguins favorisant le passage de sang désoxygéné vers la circulation systémique. Le bébé porteur de ce type de cardiopathie est bleu en raison du mélange de sang désoxygéné et oxygéné. On regroupe entre autres dans cette catégorie la

tétralogie de Fallot¹, la transposition de gros vaisseaux, l'atrésie tricuspide, l'atrésie pulmonaire, l'anomalie d'Ebstein².

- Les obstructions du cœur gauche correspondent à des obstructions ou à des défauts du côté gauche du cœur. Parmi elles, on rencontre des anomalies telles que le syndrome hypoplasique du cœur gauche, les sténoses mitrales et aortiques, la coarctation de l'aorte.
- Les défauts de cloisonnement dans le cœur impliquent tout défaut dans les différents septums présents dans le cœur comme le septum ventriculaire, le septum auriculaire ou le septum auriculo-ventriculaire. C'est dans cette catégorie que l'on retrouve la communication interventriculaire (CIV), la communication inter-auriculaire (CIA) et la communication auriculo-ventriculaire.

Il existe d'autres types d'anomalies congénitales qui ne peuvent être classées dans aucun des trois groupes ci-dessus. Il s'agit des anomalies comme les valves aortiques bicuspidées et le canal artériel persistant.

1.1.2. Etiologie des cardiopathies congénitales

Les causes des cardiopathies congénitales dans la plupart des cas sont inconnues [11]. Cependant il a été montré que certaines infections comme la rubéole pendant la grossesse, la consommation de drogues ou d'alcool, la présence de facteurs héréditaires ou d'anomalies chromosomiques peuvent être des causes potentielles d'une cardiopathie congénitale [9, 11, 12]. On estime qu'entre 12% et 13% des cardiopathies seraient dues à une aberration chromosomique, mais cette proportion

¹ la tétralogie de Fallot est une anomalie congénitale complexe comportant quatre anomalies : une sténose (rétrécissement) de la voie d'éjection du ventricule droit, une communication interventriculaire, une hypertrophie (épaississement) du ventricule et une dextroposition de l'aorte, c'est-à-dire son déplacement partiel au-dessus du ventricule droit.

² La maladie d'Ebstein ou malformation d'Ebstein est une anomalie congénitale se manifestant par un défaut de formation de la valve tricuspide.

varierait en fonction des malformations : moins de 10 % pour la plupart d'entre elles, et 60 % pour les communications auriculo-ventriculaires. Les aberrations chromosomiques les plus fréquemment associées à une malformation cardiaque sont le syndrome de Down (ou trisomie 21), le syndrome de Noonan, le syndrome de Turner et la microdélétion 22q11. Certaines de ces malformations sont par ailleurs associées à un risque élevé de cancer. C'est le cas par exemple du syndrome de Down qui est associé à un risque de leucémie 10 à 20 fois supérieur à celui de la population générale [13, 14] et un risque de leucémie et de cancers solides a également été observé chez les patients porteurs d'un syndrome de Noonan [15, 16].

Certaines études ont montré que l'environnement maternel pourrait jouer un rôle majeur dans la survenue d'une cardiopathie congénitale chez l'enfant. Ainsi, le diabète maternel augmenterait le risque de cardiopathie congénitale et l'épilepsie maternelle multiplierait par trois le risque de malformation cardiaque. D'autres agents tératogènes bien connus comme les pesticides et raticides ainsi que des antécédents familiaux de cardiopathie ont été rapportés comme facteurs de risque potentiels d'une cardiopathie congénitale [8, 10, 17, 18].

1.1.3. Épidémiologie descriptive des cardiopathies congénitales

L'incidence mondiale des cardiopathies congénitales est de 17,9‰, (19,1‰ chez les garçons et 16,6‰ chez les filles). On note qu'entre 1990 et 2017, le taux d'incidence global des cardiopathies congénitales est resté stable (AAPC¹= 0,05 (-0,01 ; 0,12)). Le taux de mortalité quant à lui, a diminué sur la même période d'environ 38 %, passant de 6,3 pour 100 000 habitants en 1990 à 3,9 pour 100 000 habitants en 2017. La Figure 1 présente les tendances globales de l'incidence des cardiopathies congénitales dans le monde. Il a été observé que le ratio standardisé de mortalité (SMR) des

¹ AAPC (*Average Annual Percentage Change*) : variation annuelle moyenne en pourcentage

cardiopathies congénitales est légèrement plus élevé chez les garçons que chez les filles et que les cas de décès observés surviennent principalement chez les enfants de moins de 5 ans [19].

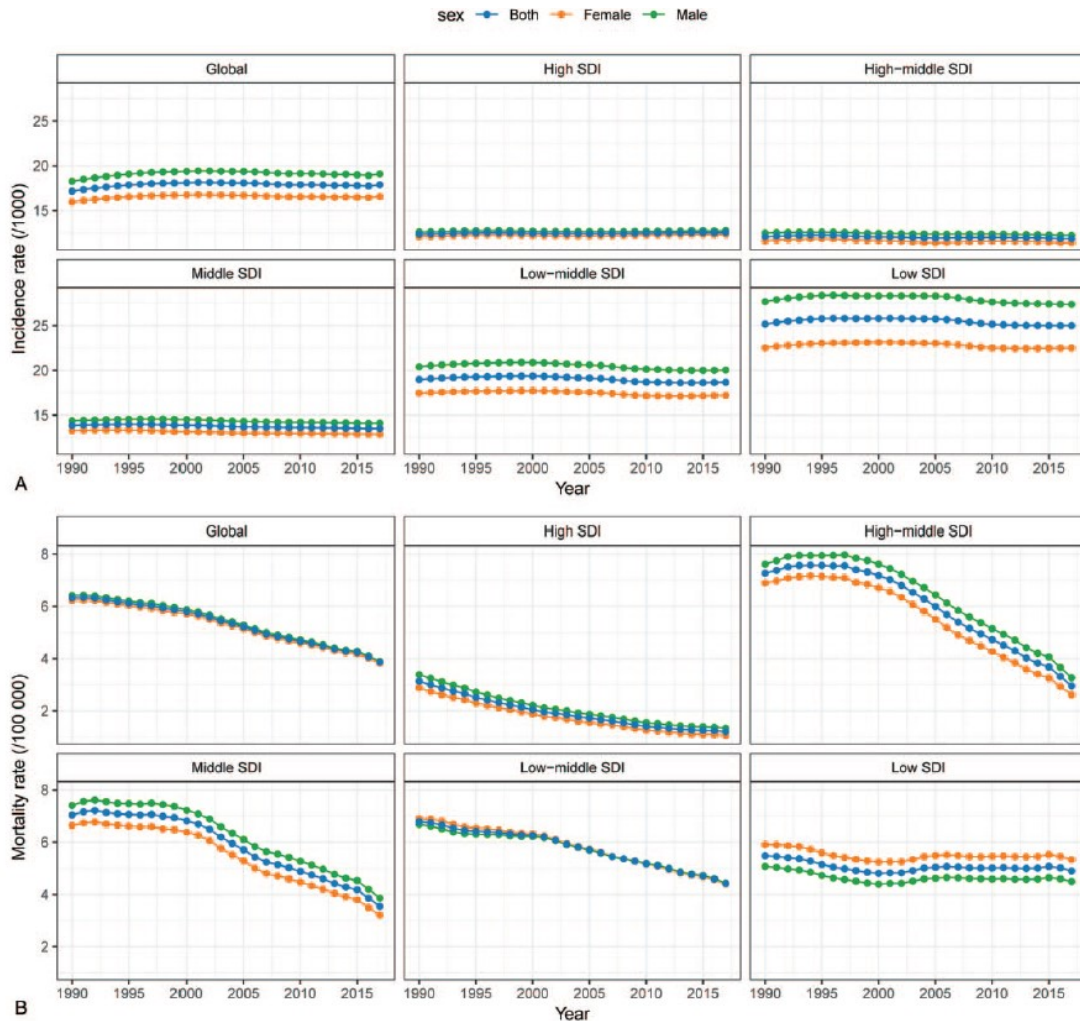


Figure 1 : Tendence globale du taux d'incidence (A) et du taux de mortalité (B) associés aux cardiopathies congénitales de 1990 à 2017, par sexe et par région d'indice socio-démographique (SDI)[19].

SDI (sociodemographic index) est un indicateur du développement sociodémographique national. Il est une mesure composite des revenus par habitant, du niveau d'éducation et de l'indice synthétique de fécondité [19].

Le réseau européen des registres de population pour la surveillance épidémiologique des anomalies congénitales EUROCAT [20] qui recense plus de 1,7 million de naissances par an (soit 29% des naissances au niveau européen) à partir de 38 registres dans 21 pays (dont la France), a montré que la prévalence des cardiopathies congénitales sévères en Europe entre 1980 et 2012 est estimée à 17,20 (16,87 ; 17,53) pour 10 000 naissances. Cette prévalence aurait connu une augmentation de 1,4% par an (0,7 ; 2,0) dans l'ensemble des pays [21] grâce à l'amélioration de la prise en charge avec comme conséquence une augmentation de l'espérance de vie et une baisse de la mortalité. On estime que 5000 bébés naissent chaque année avec une cardiopathie au Royaume-Uni, ce qui représente environ une naissance sur 133 avec 3100 chirurgies cardiaques et 725 cathétérismes cardiaques par an [22]. En France, on recense entre 6500 et 8000 cas de cardiopathies congénitales chaque année mais peu de données existent pour une estimation plus exacte [23].

1.2. Cathétérisme cardiaque et exposition aux rayonnements ionisants

Le cathétérisme cardiaque est une discipline de la cardiologie qui implique la prise en charge des maladies cardiaques et vasculaires, par introduction d'un cathéter ou d'une sonde par voie transcutanée. L'intervention consiste à insérer une gaine dans une grande artère périphérique, qui est ensuite guidée sous contrôle radiographique jusqu'au cœur, permettant ainsi des interventions ciblées sans nécessité le recours à une chirurgie [24, 25]. Le déroulement d'une procédure de cathétérisme cardiaque est présenté en annexe (Annexe 1). On note une grande variété d'exams et d'interventions réalisés en France parmi lesquels on distingue trois grandes catégories :

- Les cathétérismes diagnostiques : effectués uniquement à des fins de diagnostic afin d'identifier une cause ou un dysfonctionnement. C'est le cas par exemple des coronarographies, des études électrophysiologiques diagnostiques.

- Les cathétérismes thérapeutiques : la valvuloplastie, la fermeture d'une CIA, l'ablation par cathéter à radiofréquence, l'implantation d'un stimulateur cardiaque etc.
- ou les deux à la fois en fonction de la pathologie présente.

Les procédures de cathétérisme cardiaque sont effectuées dans une salle dédiée (Figure 2) et impliquent l'utilisation d'un équipement d'imagerie fluoroscopique pour visualiser l'anatomie interne du cœur lorsqu'un produit de contraste est injecté. L'unité de radioscopie comprend un détecteur d'images et un tube à rayon X sous la table d'examen et implique l'utilisation à la fois de la fluoroscopie et de la fluorographie. La fluoroscopie est la production d'images radiologiques dynamiques affichées en temps réel sur un moniteur, tandis que la fluorographie (acquisition numérique de séquences d'images) est l'enregistrement d'images radiologiques individuelles. L'affichage rapide d'images fixes sur le moniteur donne l'impression d'un mouvement dans l'image. Un équipement fluoroscopique bi-plan est recommandé pour les examens pédiatriques car il permet d'obtenir deux images simultanément à 90 degrés l'une de l'autre. L'unité bi-plan comprend deux tubes à rayons X situés à 90 degrés l'un de l'autre et deux détecteurs d'images également situés à 90 degrés l'un de l'autre (photo du milieu Figure 2). Cette solution est particulièrement intéressante pour le patient pédiatrique car elle permet de réduire la quantité de produits de contraste utilisée, puisque deux images fluoroscopiques sont obtenues dans deux plans différents avec une seule injection de produits de contraste. Cependant, le fait de recevoir deux expositions en même temps à partir de deux tubes à rayon X différents double l'irradiation du patient. Il est donc impératif que la pratique de l'opérateur soit optimisée afin de garantir que la dose de rayonnement soit maintenue au minimum.



Figure 2 : Salle de cathétérisme cardiaque

1.3. Exposition aux rayonnements ionisants et effet sur la santé

L'exposition aux rayonnements ionisants peut entraîner différents types d'effet en fonction du type de rayonnement et de la dose de rayonnement reçue.

1.3.1. Effets à forte dose

Les expositions à de fortes doses de rayonnements ($>1\text{Gy}$, exposition accidentelle, bombardement, radiothérapie par exemple) [26] peuvent occasionner des dégâts cellulaires pouvant conduire à des lésions tissulaires importantes. On parle d'effets déterministes car l'apparition de l'effet est certaine au-delà d'un seuil de dose reçue. Les lésions peuvent altérer une ou plusieurs fonctions de l'organisme et peuvent conduire au décès. La gravité des symptômes, spécifiques à l'exposition aux rayonnements ionisants, augmente avec la dose reçue. En général, ces effets sont observés précocement (entre quelques heures et quelques semaines après l'exposition) tels l'apparition de nécrose cellulaire, alopecie et dépilation, perforations digestives etc., mais ils peuvent survenir plus tardivement (> 6 mois) tels que l'atrophie cutanée, la sténose du tube digestif ou la cataracte [27].

1.3.2. Effets à faible dose

Les expositions aux faibles doses de rayonnement ionisant sont les expositions les plus fréquentes. Les ordres de grandeur de ces doses peuvent aller de très faible (<10 mGy) à faible dose (10 à 100 mGy) ou faible débit de dose (<0,1 mGy en moyenne sur une heure) [26]. Par opposition aux effets déterministes, les effets des expositions aux faibles doses sont des effets dits stochastiques (ou aléatoires) car ils ne sont pas toujours observés quelle que soit la valeur d'exposition (absence de seuil). L'augmentation de la dose n'augmente pas la gravité des symptômes mais la fréquence de leur apparition dans la population exposée. Les effets stochastiques sont principalement causés par une altération de l'ADN de la cellule dont les effets sont observés tardivement et ne sont pas caractéristiques d'une exposition aux rayonnements ionisants : dérégulation de systèmes biologiques (ex : processus inflammatoire), cancer. Le temps entre l'exposition et l'observation de ces effets stochastiques (délai de latence) est souvent long (de quelques années à plusieurs dizaines d'années). Cette nature stochastique dépend de nombreux facteurs généralement inconnus pouvant intervenir dans la radiosensibilité individuelle (expositions à d'autres facteurs de risque, facteurs génétiques et moléculaires tels que la phase du cycle cellulaire atteinte, la partie de l'ADN altérée ou la performance des systèmes de réparation) [5, 26].

1.3.3. Données épidémiologiques sur les effets des rayonnements ionisants

Depuis les années 1950, les études épidémiologiques ont permis d'acquérir des connaissances notables sur les effets des rayonnements ionisants sur la santé. De grandes cohortes épidémiologiques ont été mises en place que ce soit après des expositions accidentelles, médicales ou professionnelles. La Life Span Study (LSS) est l'une des plus grandes études et l'une des plus informatives en épidémiologie des rayonnements ionisants [28-31]. Elle porte sur le suivi de la cohorte des survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki, mise en place à partir de 1950. Cette cohorte inclut 86 611 individus dont l'exposition aux rayonnements ionisants issue des

bombardements atomiques des villes de Hiroshima et Nagasaki a été reconstituée à postériori. Cette exposition était externe, instantanée et les doses reçues étaient comprises entre 0 et plus de 4 000 mSv, avec 80% des individus ayant reçu moins de 100 mSv, et moins de 3%, 1 000 mSv ou plus. Les résultats de cette surveillance épidémiologique, qui continue à ce jour, ont montré une augmentation du risque de cancer associée à l'exposition aux radiations, pour de nombreuses localisations tumorales [28, 29, 31], avec des temps de latence variables selon le site de cancer. La comparaison du risque de décès par cancer dans cette cohorte avec celui de la population japonaise non exposée montrait un excès de risque de « cancers solides » de 5% [32], et de leucémies de 30% [29].

Pour les cancers solides, l'excès de risque persistait près de 60 ans après l'exposition [31]. Pour les leucémies, l'excès de risque était maximal 5 à 15 ans après une exposition durant l'enfance, et un excès de risque a aussi été observé après exposition in utero [33, 34]. L'augmentation de risque de cancer, tous sites confondus, était observée pour des expositions (postnatales) de 5 à 125 mSv (ou supérieures) correspondant à une dose moyenne de 34 mSv. L'excès de risque n'était pas significatif pour des niveaux de dose moyennes plus faibles [32]. Enfin, une augmentation du risque de décès par d'autres causes que le cancer, en particulier par maladies vasculaires et cardiaques [35, 36] et par maladies respiratoires [37], a été également observée.

Les effets des radiations ont été étudiés lors des expositions chez des professionnels du nucléaire. Une étude de cohorte de 308 297 travailleurs des industries nucléaires de France, du Royaume-Uni et des États-Unis, l'étude INWORKS, a mis en évidence des excès de risque de décès par cancer associés à l'exposition professionnelle externe aux rayonnements ionisants. Il a été montré une augmentation significative du risque de mortalité avec la dose cumulée de 51 % par Gy (Excès de risque relatif (ERR) 0,51 (IC 90 % : 0,23 ; 0,82)) pour tous cancers et de 47 % (ERR=0,47 (IC 90 % : 0,18 ; 0,79)) pour les « cancers solides » [38]. Un excès de mortalité par leucémie (à l'exclusion de la leucémie lymphocytaire chronique) a aussi été rapporté (ERR/Gy=2,96 (IC 90 % : 1,17 ; 5,21)) [39].

Très peu de données étaient disponibles sur les lymphomes cependant, il a été observé un excès non significatif de lymphome non-Hodgkinien (ERR=0,47 (IC 90% : -0,76 ; 2,03)) et de lymphome Hodgkinien (ERR=2,94 (IC 90% : non estimée ; 11,49)).

Dans le domaine médical, l'utilisation des rayonnements ionisants dans un but diagnostique (radiographies, scanners) a augmenté au cours des 50 dernières années ; à l'inverse, les doses d'irradiation délivrées par examen ont considérablement diminué. Cependant, l'exposition de plus en plus fréquente à des procédures plus irradiantes telles que la scanographie (comparativement à la radiographie conventionnelle) continue de susciter de nombreuses interrogations. Les effets de la scanographie en particulier, ont été étudiés au sein de plusieurs grandes cohortes de patients ces dernières décennies comme cela sera détaillé dans le chapitre 2. Les résultats de ces études seraient en faveur de l'existence d'une relation dose-réponse positive pour les leucémies et les tumeurs du système nerveux central (SNC) [40–42]. Le chapitre 2 de cette thèse sera dédié à l'évaluation du risque de cancer lié à ces expositions de radiodiagnostic médical.

1.4. Cathétérisme cardiaque dans l'enfance et risque de cancer

Le risque de cancer après exposition pendant l'enfance au cathétérisme cardiaque a été très peu étudié dans la littérature. McLaughlin *et al.* a étudié 3 915 patients canadiens qui avaient subi au moins une procédure de cathétérisme cardiaque avant l'âge de 18 ans entre 1950 et 1965. La cohorte a été suivie jusqu'en 1986 et un croisement a été fait avec le registre des cancers. Les résultats de cette étude ont montré que la mortalité et l'incidence des cancers n'étaient pas significativement élevées dans la cohorte par rapport à la population générale [43]. Une deuxième étude, menée par Modan *et al.* [44], a porté sur 674 enfants âgés de moins de 19 ans, qui avaient reçu une procédure de cathétérisme cardiaque entre 1950 et 1970 en Israël. Elle a mis en évidence des incidences plus élevées de cancers tous sites confondus et des lymphomes [44] par rapport à la population générale.

Ces deux premières études présentent certaines limites méthodologiques parmi lesquelles on note une absence d'estimation des doses reçues et un manque d'information sur les types de procédure.

Plus récemment, une étude de cohorte de 11 270 enfants ayant subi une procédure de cathétérisme cardiaque avant l'âge de 22 ans a été conduite au Royaume-Uni [45]. Les incidences des cancers (tous sites) et des lymphomes étaient 2 à 8 fois plus élevées dans la cohorte que dans la population générale. L'avantage de cette étude était que les doses reçues à la moelle ont été reconstituées pour 79% de la cohorte, incluant les expositions liées aux cathétérismes cardiaques et aux examens scanners. Ces résultats seront détaillés dans le chapitre dédié à l'estimation de la relation dose-réponse.

Des études similaires ont également été conduites chez les adultes [46-49]. Eisenberg *et al.* a étudié 82 861 patients dont 77 % ont bénéficié d'au moins une procédure d'imagerie cardiaque ou thérapeutique après un infarctus aigu du myocarde entre 1996 et 2006 au Canada. Les résultats ont montré que pour chaque augmentation de 10 mSv de rayonnement ionisant, il y avait une augmentation de 3 % du risque de cancer après ajustement sur l'âge et le sexe (Hazard Ratio (HR)=1,003 (1,002 ; 1,004) par mSv) [46]. En utilisant les données du registre des cardiopathies congénitales du Québec, Cohen *et al.* a étudié 24 833 patients âgés de 18 à 64 ans entre 1995 et 2009 et atteints d'une cardiopathie congénitale. L'incidence cumulée de cancer estimée jusqu'à 64 ans était de 15,3 % (IC 95 %, 14,2 ; 16,5). Les auteurs ont mis en évidence un risque significatif de cancer augmentant de 10% pour chaque augmentation de 10 mSv de la dose cumulée de rayonnement ionisant (OR par 10 mSv =1,10 (IC 95 %, 1,05 ; 1,15) [49].

Au vu de l'ensemble des résultats de ces études, les connaissances sur les risques de cancer associés à l'exposition aux rayonnements ionisants lors d'une procédure de cathétérisme cardiaque dans l'enfance restent peu documentées.

1.5. Objectifs de la thèse

L'objectif général est d'étudier le risque de survenue de cancer après exposition aux rayonnements ionisants lors des procédures de cathétérisme cardiaque pendant l'enfance au sein de la cohorte française COCCINELLE. Ce travail se décline en plusieurs étapes :

- Une revue de la littérature sur les risques associés à l'exposition aux rayonnements ionisants lors d'examens à visée diagnostique, ainsi qu'une méta-analyse des études analysées.
- Une caractérisation de la population d'étude.
- Une analyse comparative de l'incidence des cancers survenant dans la cohorte par rapport à la population générale.
- Une estimation des doses reçues par les patients au cours de ces procédures
- Et une analyse de la relation dose-réponse afin de fournir des éléments nouveaux pour contribuer à la radioprotection des patients.

**Chapitre 2 : Expositions aux examens de radiodiagnostic et
risque de cancer : revue systématique et méta-analyse
(Abalo *et al.*[42])**

Les rayonnements ionisants constituent un outil très important en milieu médical, que ce soit pour le diagnostic ou pour le traitement des affections. Les techniques d'imagerie médicale par rayon X comme la scanographie, la radiologie interventionnelle diagnostique, la radiographie conventionnelle, mais aussi les techniques d'imagerie utilisées en médecine nucléaire ont connu un essor sans précédent au cours des cinq dernières décennies (Hall et Brenner 2008; UNSCEAR 2008). A l'inverse, les doses de rayonnements ionisants délivrées par examen ont considérablement diminué grâce aux progrès technologiques et à l'optimisation des protocoles dans les services d'imagerie.

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence chez les enfants exposés aux rayonnements ionisants un risque élevé de pathologies radio-induites, avec une diminution du risque lorsque l'âge à l'exposition augmente [28, 50]. Pour les expositions médicales, un lien entre les expositions prénatales et postnatales aux irradiations au cours des examens de radiodiagnostic et un risque élevé de cancer chez les enfants et les adolescents a été mis en évidence [51, 51–53]. Cependant, avec la diminution des doses délivrées par examen, l'association serait devenue plus faible. Les revues de la littérature récemment publiées n'ont pas fourni une estimation quantitative de cette association et n'ont pas considéré les études de cohorte récentes sur la scanographie [54–57].

L'absence de données quantitatives sur les effets des expositions prénatales et postnatales aux rayonnements ionisants et le risque de cancer nous a conduits à entreprendre une revue systématique et une méta-analyse dans le but de prendre en compte les nouvelles publications afin de fournir un résumé qualitatif et quantitatif de l'état de l'art des connaissances sur ces expositions. En outre le faible nombre de données bibliographiques disponibles sur le cathétérisme cardiaque a favorisé l'inclusion de l'ensemble des procédures de radiodiagnostic délivrant de faibles doses d'irradiation dans le cadre de cette revue.

Ce chapitre présente la méthodologie de mise en œuvre de la revue systématique, la sélection des études et les critères d'inclusion ainsi que les techniques de méta-analyse utilisées dans le cadre de l'évaluation quantitative du risque de cancer après exposition médicale à visée diagnostique pendant

l'enfance ou pendant la grossesse aux rayonnements ionisants à faible dose. Les principaux résultats de ces recherches et la discussion seront également présentés.

2.1. Méthodologie de la revue systématique

2.1.1. Cadre général

Une revue systématique est une technique permettant de recenser l'ensemble des connaissances disponibles sur un sujet donné afin de produire un résumé ou une synthèse. Dans le cadre de cette thèse, la revue systématique a permis de synthétiser l'information disponible dans la littérature sur les expositions aux rayonnements ionisants lors des examens de radiodiagnostic médical, sous une forme narrative, tandis que la méta-analyse a permis de donner une estimation statistique de l'effet de l'exposition aux rayonnements ionisants, en se basant sur l'ensemble des études qui ont exploré quantitativement cet effet. A ce titre, deux choix se sont imposés quant à l'unité statistique de la méta-analyse. En effet, on distingue :

- La méta-analyse sur données groupées (ou agrégées) où l'unité statistique est l'étude ou la publication.
- La méta-analyse sur données individuelles où l'unité statistique est le sujet c'est-à-dire l'individu (les sujets inclus dans les études).

La méta-analyse sur données individuelles est souvent plus difficile à mener car il faut disposer des données sources de chaque étude c'est-à-dire la base de données des patients inclus alors que la méta-analyse sur données groupées reprend et ré-analyse les résumés statistiques issus de chaque étude individuelle. La plupart des méta-analyses retrouvées dans la littérature sont des études sur données groupées du fait de la difficulté d'obtention des données individuelles (contraintes réglementaires, absence de collaboration entre les équipes etc.). Dans le cadre de cette thèse, la méta-analyse sur

données groupées a été la méthodologie retenue du fait de l'accessibilité des données nécessaires à sa mise en œuvre.

2.1.2. Recherche des études

La recherche des études à inclure est une étape primordiale dans la réalisation d'une revue systématique sur données groupées. Dans le cadre d'une revue sur des études observationnelles, cette recherche passe par la détermination de :

- L'exposition à étudier : l'exposition aux rayonnements ionisants aux faibles doses dans le cadre des examens de radiodiagnostic médical.
- L'évènement d'intérêt qui sera mesuré : la survenue d'un cancer.
- La population d'étude : les patients exposés pendant la grossesse (expositions prénatales) et les patients exposés pendant l'enfance ou l'adolescence (expositions postnatales).

Des termes spécifiques ont été retenus autour de ces trois éléments cités ci-dessus pour créer des requêtes qui ont été utilisées dans différents moteurs de recherche de données bibliographiques. Dans l'étape protocole, plusieurs requêtes ont été étudiées afin de déterminer la sensibilité de chaque requête. La sensibilité a été préférée à la spécificité car on a souhaité retrouver le plus d'études possible contenant au moins un terme de la requête afin de pouvoir trier manuellement les études par la suite. Ceci permet de limiter au mieux le biais de sélection dans le choix des études à inclure. La requête finale retenue a été appliquée dans PubMed, Scopus, Web of Science, Global Health et EMBASE en utilisant les mots clés suivants : (neoplasms OR cancer) AND risk AND medical AND (diagnosis OR diagnostic) AND ("radiation exposure" OR (radiation AND exposure)) AND (child OR children). Des recherches supplémentaires ont été effectuées manuellement à partir des références de publications retenues et des rapports internationaux tels que le BEIR VII [5] et l'UNSCEAR 2006 & 2013 [50, 58].

2.1.3. Critères d'inclusion

Les résultats de l'étape de recherche ont été tout d'abord évalués pour une inclusion sur la base du titre et du résumé de chaque article. Cette étape a permis de considérer uniquement les études qui ont exploré la thématique de l'exposition aux rayonnements ionisants chez les enfants et un risque de pathologie radio-induite. Ensuite survient l'étape de lecture complète au cours de laquelle chaque étude a été évaluée en fonction des critères d'inclusion définis *a priori*. Pour pouvoir réaliser une estimation quantitative du risque que ce soit sous forme de Risque Relatif (RR), d'Odds Ratio (OR), de Hazard Ratio (HR) ou d'Excès de Risque Relatif (ERR), seules les études ayant présenté des estimations de risque ont été retenues. Les études sélectionnées ont été des études observationnelles de cohorte ou cas-témoins, publiées en anglais entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 juillet 2019, qui ont inclus des patients pédiatriques ou des jeunes adultes âgés de moins de 22 ans au moment de l'exposition. La période d'exposition des patients inclus dans les études sélectionnées a été restreinte aux expositions ayant eu lieu entre janvier 1970 et juillet 2019, afin de considérer l'effet d'expositions relativement récentes, et donc de prendre en compte la décroissance observée dans les doses délivrées au cours du temps. Les résumés de congrès, les méta-analyses, les lettres et les commentaires d'articles n'ont pas été éligibles mais ont été analysés afin d'identifier toute référence pertinente. Dans le cas de plusieurs publications sur des populations identiques, certaines étant des mises à jour d'anciennes études, seules les données de l'étude la plus complète ou la plus récente ont été prises en compte.

2.1.4. Sélection et extraction des données

La sélection des études pertinentes à inclure dans la revue a été conduite en suivant les lignes directrices PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), un outil de synthèse disposant d'une liste de contrôle et d'un diagramme de flux, prévu pour conduire et

rapporter les résultats des revues systématiques et des méta-analyses [59]. Pour chaque étude retenue, une grille de sélection et une base de données permettant de renseigner les métadonnées (auteurs, années de publication, titre et journal) et d'extraire des informations (population étudiée, nombre de sujet inclus et période d'inclusion, âge à l'inclusion, type d'exposition, l'estimateur du risque, la valeur de l'estimation de risque etc.) ont été créées.

2.2. Méthodologie de la méta-analyse

Des méthodes spécifiques aux méta-analyses ont été utilisées afin de fournir des estimations quantitatives mesurant l'association entre les paramètres étudiés. Ces méthodes font appel aux modèles statistiques et sont utilisées en fonction de la nature du paramètre étudié (variable binaire, variable en catégorie ou en continue) et des estimateurs extraits (moyenne, risque ou rapport de risque, etc.) des études individuelles. Les données extraites dans le cadre de cette thèse pour l'analyse quantitative du risque ont été des estimations de risque sous forme d'OR et d'ERR. Pour ces estimateurs, deux méthodes statistiques ont simultanément été utilisées comme présenté dans les sections suivantes.

2.2.1. Le modèle à effets fixes (MEF)

Le MEF utilise les effets estimés à partir des études individuelles (l'OR ou l'ERR) et permet une combinaison de ces effets afin d'estimer un effet global. Supposons Y_i l'effet estimé dans chaque étude individuelle i et θ l'effet global (ou le vrai effet). Dans le MEF, on suppose que toutes les études individuelles sont identiques et estiment la vraie valeur de l'effet global [60–62]. Si chacune des études individuelles avait une taille infinie (ou suffisamment grande), on aurait :

$$Y_1 = Y_2 = Y_3 \dots = Y_i = \theta \quad \text{Équation 1}$$

Cependant, les études individuelles n'ont pas une taille infinie, elles sont des échantillons issus d'une population beaucoup plus grande et de ce fait, elles sont soumises à des fluctuations

d'échantillonnage. Les fluctuations d'échantillonnage font que la valeur de l'effet Y_i estimé dans chaque étude s'écarte de la vraie valeur θ par une erreur ε_i de façon que :

$$Y_i = \theta + \varepsilon_i \quad \text{Équation 2}$$

Dans la majorité des cas, l'effet réel θ n'est jamais connu et on tente de l'estimer à partir des effets Y_i des études individuelles en prenant en compte les erreurs d'échantillonnage de chaque étude i . L'estimation de l'effet global se fait donc en pondérant l'effet Y_i mesuré dans chaque étude individuelle par l'inverse de sa variance V_{Y_i} :

$$\hat{E} = \frac{\sum_{i=1}^k W_i Y_i}{\sum_{i=1}^k W_i} \text{ avec } W_i = \frac{1}{V_{Y_i}} \quad \text{Équation 3}$$

Où \hat{E} représente l'estimation de l'effet global. Le facteur de pondération W_i attribue aux études dont les effets Y_i ont une faible variance V_{Y_i} , une contribution forte à l'estimation de l'effet global \hat{E} , contrairement aux études avec des effets Y_i à forte variance (les études de petite taille). L'utilisation d'une pondération est rendue nécessaire par le fait que les variances V_{Y_i} ne sont pas égales entre elles et que les études n'ont pas toutes la même taille [61, 63, 64].

La variance de l'effet global estimé \hat{E} se calcule donc par :

$$V_{\hat{E}} = \frac{1}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad \text{Équation 4}$$

Et les limites inférieure $LL_{\hat{E}}$ et supérieure $UL_{\hat{E}}$ de l'intervalle de confiance à $(1-\alpha)$ % de l'effet global estimé (avec $\alpha = 0,05$) s'obtiennent respectivement par :

$$LL_{\hat{E}} = \hat{E} - Z_{1-\alpha/2} * \sqrt{V_{\hat{E}}} \quad \text{et} \quad UL_{\hat{E}} = \hat{E} + Z_{1-\alpha/2} * \sqrt{V_{\hat{E}}} \quad \text{Équation 5}$$

2.2.2. Le modèle à effets aléatoires (MEA)

Le MEF fait l'hypothèse forte que toutes les études Y_i sont identiques et estiment le vrai effet θ et que seules les fluctuations d'échantillonnage ε_i pourraient expliquer les écarts entre les Y_i et θ . Dans la

réalité cette hypothèse est loin d'être plausible car chaque étude est différente et présente des particularités soit par les caractéristiques de la population d'étude, la constitution des groupes, la localisation géographique, la mesure de l'exposition ou de l'évènement d'intérêt. Dans le MEA, on suppose que l'effet global varie selon les études c'est-à-dire que chaque étude individuelle estime un vrai effet θ_i (tel que $\theta_i \neq Y_i$) en faisant l'hypothèse que ces θ_i sont des variables aléatoires distribuées normalement autour d'un effet global constant θ avec une variance ξ^2 :

$$\theta_i \sim N(\theta, \xi^2) \quad \text{Équation 6}$$

Plus généralement, l'effet observé Y_i pour toute étude est donné par la moyenne θ , l'écart de l'effet réel de l'étude θ_i par rapport à la moyenne θ , et l'écart de l'effet observé dans l'étude Y_i par rapport à l'effet réel de l'étude θ_i [65, 66]. C'est-à-dire :

$$Y_i = \theta + \xi_i + \varepsilon_i \quad \text{Équation 7}$$

où ξ_i est encore appelé la variance inter-étude et ε_i est la variance intra-étude.

Dans le MEF, chaque étude est pondérée par l'inverse de sa variance. Dans le MEA également, chaque étude sera pondérée par l'inverse de sa variance $V_{Y_i}^*$, mais une variance qui inclut maintenant une estimation τ^2 de la variance inter-étude ξ_i^2 et de la variance intra-étude ε_i .

L'estimation de τ^2 à partir des études individuelles donne :

$$\tau^2 = \frac{Q-df}{c} \quad \text{Équation 8}$$

Lorsque $Q < df$, la valeur estimée de τ^2 devient négative. La formule dans sa forme initiale prévoit une maximisation des valeurs négatives qui sont fixées par défaut à la valeur nulle afin de ne pas attribuer un poids négatif aux études. Ainsi donc l'équation précédente devient :

$$\tau^2 = \max\left\{0, \frac{Q-df}{c}\right\} \quad \text{Équation 9}$$

$$\text{Avec } Q = \sum_{i=1}^k W_i Y_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^k W_i Y_i)^2}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad \text{et } df = k - 1 \quad \text{Équation 10}$$

Où k est le nombre total d'études individuelles incluses dans la méta-analyse et

$$C = \sum_{i=1}^k W_i - \frac{\sum_{i=1}^k W_i^2}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad \text{Équation 11}$$

Le facteur de pondération de chaque étude se calcule comme :

$$W_i = \frac{1}{V_{Y_i}^*} \quad \text{Équation 12}$$

Où $V_{Y_i}^*$ est l'estimation de la variance inter-étude plus la variance intra-étude telle que :

$$V_{Y_i}^* = V_{Y_i} + \tau^2 \quad \text{Équation 13}$$

Où V_{Y_i} est la variance de l'effet Y_i rapportée dans l'étude i .

L'effet global \hat{E} est donc finalement estimé par une relation identique à celle du MEF :

$$\hat{E} = \frac{\sum_{i=1}^k W_i Y_i}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad \text{et sa variance } V_{\hat{E}} = \frac{1}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad \text{Équation 14}$$

Et les limites inférieure $LL_{\hat{E}}$ et supérieure $UL_{\hat{E}}$ de l'intervalle de confiance à $(1-\alpha)$ % de l'effet global \hat{E} estimé (avec $\alpha = 0,05$) sont :

$$LL_{\hat{E}} = \hat{E} - Z_{1-\alpha/2} * \sqrt{V_{\hat{E}}} \quad \text{et } UL_{\hat{E}} = \hat{E} + Z_{1-\alpha/2} * \sqrt{V_{\hat{E}}} \quad \text{Équation 15}$$

Cette méthode d'estimation de l'effet global est aussi appelée méthode du moment ou méthode de DerSimonian et Laird [65].

Dans le MEA, les facteurs de pondération W_i des études individuelles sont plus équilibrés, attribuant ainsi aux grandes études un poids relativement moindre et aux petites études un poids relativement plus important. De plus, la variance et les intervalles de confiance de l'effet global estimé \hat{E} , sont plus larges dans le MEA que dans le MEF [60, 67].

2.2.3. Méthode alternative pour les méta-analyses développée au cours de la thèse (Richardson *et al.* [71])

Dans la plupart des études épidémiologiques où un estimateur de risque est utilisé, l'incertitude autour de la vraie valeur est estimée sous forme d'intervalle de confiance à $(1 - \alpha)\%$. Les variances ou les écarts types sont rarement rapportés avec l'estimateur principal dans les publications où souvent l'estimateur principal est rapporté, accompagné de son intervalle de confiance. Mais étant donné que les variances sont les paramètres utilisés dans le calcul du facteur de pondération, elles deviennent indispensables pour la réalisation de la méta-analyse utilisant les méthodes précédemment citées. Cependant la variance peut être facilement estimée à partir des intervalles de confiance associés à chaque estimateur, qui sont usuellement rapportés dans les études individuelles. Supposons LL_{Y_i} et UL_{Y_i} les limites inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance à $(1-\alpha) \%$ de l'effet estimé Y_i dans une étude individuelle i , obtenues comme dans les équations 5 et 15. L'inférence de la variance V_{Y_i} à partir des bornes de l'intervalle de confiance s'obtient facilement en posant :

$$LL_{Y_i} + Z_{1-\frac{\alpha}{2}} * \sqrt{V_{Y_i}} = UL_{Y_i} - Z_{1-\frac{\alpha}{2}} * \sqrt{V_{Y_i}} \quad \text{Équation 16}$$

$$\text{Avec } V_{Y_i} = \left(\frac{UL_{Y_i} - LL_{Y_i}}{2 * \left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \right)} \right)^2 \quad \text{Équation 17}$$

Cette inférence est non biaisée si et seulement si l'égalité dans l'équation 16 est respectée, c'est-à-dire que l'écart entre la limite inférieure de l'intervalle de confiance et l'estimateur Y_i est le même que celui entre la limite supérieure de l'intervalle de confiance et l'estimateur ($Y_i - LL_{Y_i} = UL_{Y_i} - Y_i$) : on parle d'intervalles de confiance symétriques. Ceci est le cas classique des intervalles de confiance estimés par la méthode de Wald où l'on fait l'hypothèse que l'estimateur du maximum de vraisemblance (MLE pour *Maximum likelihood estimate* en anglais) suit une distribution normale et la fonction de vraisemblance est symétrique par rapport au MLE. Cependant, cela peut ne pas être vrai dans le cas de petits échantillons ou de données éparses où les intervalles de confiance sont

estimés par les profils de vraisemblance (en anglais *Profile likelihood-based confidence intervals*). En effet, l'intervalle de confiance basé sur le profil de vraisemblance est basé sur la distribution asymptotique du χ^2 de la statistique du test du logarithme du rapport de vraisemblance, générant ainsi des intervalles de confiance non centrés autour du MLE : on parle d'intervalles de confiance asymétriques (ou dissymétriques) [68–70].

Dans la plupart des études épidémiologiques portant sur les rayonnements ionisants, on s'intéresse particulièrement au risque imputable à la dose cumulée d'irradiation reçue, par l'estimation d'un excès de risque relatif (ERR) tel que $ERR = RR - 1$. Souvent, le nombre de cas de l'évènement d'intérêt observé (exemple : cancer) est faible et l'inférence des intervalles de confiance de l'ERR est obtenue à partir des profils de vraisemblance. Ceux-ci sont par conséquent dissymétriques autour de l'ERR. L'inférence de la variance à partir des limites d'intervalle de confiance dissymétrique pourrait être biaisée conduisant à des estimations de variance différentes de la vraie valeur.

La méthodologie d'estimation de manière non-biaisée de la variance non disponible dans les études individuelles pour conduire une méta-analyse sur les ERR rapportés dans ces études a été développée par le Dr David Richardson de l'université de Chapel Hill, USA (cette méthodologie fait l'objet d'une librairie que je suis en train de développer sur le logiciel R). Cette méthode consiste en une pondération puis transformation de variable [71]. Supposons une étude rapportant un effet sous la forme :

$$\psi = 1 + \beta * D \quad \text{Équation 18}$$

où ψ désigne le RR, l'OR ou le HR. D désigne la dose, et β , désignant l'ERR, par unité de dose et ses intervalles de confiance LL_β et UL_β . On définit donc :

$$\hat{A}_i = \ln(c * \beta_i + 1) \text{ et son écart type } sd(\hat{A}_i) = \frac{\ln\left(\frac{c * UL_{\beta_i} + 1}{c * LL_{\beta_i} + 1}\right)}{(2 * Z_{1-\alpha/2})} \quad \text{Équation 19}$$

où c représente la plus petite valeur des doses maximales X_i de chaque étude i et β_i , l'ERR rapporté dans l'étude i .

Les effets globaux A_{tot} sont calculés à partir des \hat{A}_i par MEF (comme dans les équations 8 et 10) ou par MEA (comme dans les équations 19 et 20) et le résultat final est converti sous une forme non logarithmique :

$$\beta_{tot} = \frac{\exp(A_{tot}) - 1}{c} \text{ et les intervalles de confiance} \quad \text{Équation 20}$$

$$IC_{(\beta_{tot})} = \frac{\exp(A_{tot} \pm Z_{1-\alpha/2} * sd(A_{tot})) - 1}{c} \quad \text{Équation 21}$$

C'est cette transformation [71] qui a été utilisée pour les estimations des effets globaux sur les ERR dans cette thèse.

2.2.4. Evaluation de l'hétérogénéité

Une hypothèse fondamentale lors d'une méta-analyse est que les différences entre les Y_i des études individuelles sont dues aux fluctuations d'échantillonnage, et donc que tous les résultats sont homogènes [72]. L'hétérogénéité se définit par le rejet de l'hypothèse d'homogénéité des Y_i des études individuelles. Le test d'hétérogénéité (encore appelé test d'homogénéité), teste les hypothèses suivantes :

$H_0 : Y_1 = Y_2 = Y_3 \dots = Y_i = \theta$ Les effets estimés Y_i dans les études sont tous identiques

$H_1 : \exists Y_i \text{ tel que } Y_i \neq \theta$ Il existe au moins une des études i tel que son Y_i est différent de θ

Avec un risque $\alpha=0,05$, l'obtention d'un test significatif témoigne d'une hétérogénéité : l'effet d'au moins une étude ne peut pas être considéré comme étant égal à celui des autres études.

En présence d'hétérogénéité, l'utilisation du MEF n'est pas conseillée car l'hypothèse fondamentale d'égalité des études n'est plus respectée. Le degré d'hétérogénéité des études peut être quantifié et plusieurs techniques mathématiques sont utilisées pour l'estimation de l'hétérogénéité :

- La statistique Q :

La statistique Q précédemment abordée ci-dessus dans le MEA est encore appelée la statistique de Cochran [60, 73]. Elle mesure la variabilité inter-étude et est prise en compte dans la formulation du MEA. Elle se définit comme dans l'équation 15 :

$$Q = \sum_{i=1}^k W_i Y_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^k W_i Y_i)^2}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad \text{Équation 22}$$

Sous l'hypothèse nulle, Q suit une distribution de χ^2 à $df = k - 1$ degrés de liberté où k représente le nombre total d'études. Le degré de significativité de Q est calculé en déterminant sa p valeur au risque α donné. Cette statistique Q de Cochran a été utilisé pour le calcul des effets globaux des ERR par le MEA.

- La statistique I^2 :

Dans certains cas, on peut se demander quelle proportion de la variance observée reflète les différences réelles dans les études combinées. Higgins *et al.* [74] a proposé la statistique I^2 pour refléter cette proportion, qui pourrait servir de rapport signal/bruit. Elle est calculée comme suit :

$$I^2 = \left(\frac{Q - df}{Q} \right) * 100 \quad \text{Équation 23}$$

I^2 reflète l'étendue du chevauchement des intervalles de confiance, qui ne dépend pas de la localisation ou de la propagation réelle des effets réels. Il est donc pratique de considérer l' I^2 comme une mesure de l'incohérence entre les effets Y_i des études, et non comme une mesure de la variation réelle entre les effets réels sous-jacents. L' I^2 est une valeur exprimée en pourcentage et comprise entre 0 et 100 et s'interprète de la façon suivante :

- $0 < I^2 < 25$: absence ou très faible hétérogénéité,
- $25 \leq I^2 < 50$: faible hétérogénéité,
- $50 \leq I^2 < 75$: hétérogénéité modérée,

- et $I^2 \geq 75$: forte hétérogénéité.

Lorsqu'une hétérogénéité importante a été mise en évidence, l'utilisation du MEA a été l'approche retenue dans le cadre de cette thèse.

2.2.5. Evaluation des biais de publication

Un problème important des méta-analyses est celui du biais de publication. En effet un biais de publication apparaît lorsque la publication d'une recherche est dépendante de la direction des résultats obtenus et ou de la significativité statistique des résultats de la recherche [75, 76]. Une visualisation graphique de ce biais est possible en réalisant un graphique appelé « funnel plot ». Le funnel plot (diagramme en entonnoir) [77] consiste à visualiser graphiquement la répartition des effets observés dans les études selon l'effet global trouvé. Une symétrie de la répartition des études de part et d'autre de l'effet global estimé est en faveur de l'absence de biais de publication.

Une méthode plus formelle pour tester le biais de publication a été proposée par Egger [78], basée sur les techniques de régression. La méthode permet de vérifier si un funnel plot présente des signes d'asymétrie. La méthode consiste à normaliser l'effet de chaque étude en le divisant par son écart type et à effectuer une régression de cet effet normalisé sur l'inverse de son écart type. L'équation du modèle de régression s'écrit de la façon suivante :

$$\frac{Y_i}{\sqrt{V_{Y_i}}} = \beta_0 + \beta_1 \frac{1}{\sqrt{V_{Y_i}}} \quad \text{Équation 24}$$

Où Y_i est l'effet mesuré dans l'étude i , V_{Y_i} est la variance de l'effet mesuré dans l'étude, β_1 représente le MLE de l'inverse de la variance et β_0 représente l'ordonnée à l'origine.

En absence de biais de publication, c'est-à-dire lorsque le funnel plot est symétrique, l'ordonnée à l'origine de la régression β_0 est proche de 0. Lorsqu'on se trouve en présence d'un biais de publication dans les données, la valeur de β_0 est significativement différente de 0. C'est cette significativité qui a été reportée sous forme de valeur de p indiquant la présence ou non d'un biais de publication dans

les données étudiées dans cette thèse. Le seuil de significativité retenu est $p < 0,05$ avec un risque de première espèce $\alpha = 0,05$ pour un test bilatéral.

2.3. Résultats

La recherche bibliographique a permis de retrouver 1676 articles. La Figure 3 présente le diagramme de la sélection des études. Après exclusion des études dupliquées ($n=182$), 1494 articles ont été sélectionnés sur le titre. Un total de 258 articles a été sélectionné sur le résumé et entièrement lus. Parmi ceux-ci, 27 ont finalement été retenus dans la revue de la littérature puis dans la méta-analyse. Le Tableau 1 présente les études retenues dans l'analyse du risque de cancer après une exposition prénatale et les Tableau 2 et Tableau 3 présentent celles retenues dans l'évaluation du risque après une exposition postnatale.

2.3.1. Risque de cancer après exposition prénatale aux rayonnements ionisants

Au total 13 études ont été incluses dans cette évaluation (Tableau 1). Les examens médicaux les plus fréquemment rencontrés dans les études incluses concernaient la radiographie conventionnelle et la scanographie. La plupart de ces études sont des études cas-témoins dans lesquelles les cas de cancer ont été identifiés à partir des registres du cancer, tandis que les témoins ont été sélectionnés à partir de registres de population générale (annuaires téléphoniques par exemple). Les témoins ont été appariés aux cas sur au moins le sexe et l'âge au moment du diagnostic du cancer. D'autres critères d'appariement, tels que la région géographique ou le lieu de résidence, ont été utilisés dans certaines études [79–82]. Il est à noter que l'âge au diagnostic du cancer s'étendait de 0 à 16 ans, sauf dans une étude où l'âge au diagnostic était compris entre 7 et 19 ans [82]. L'exposition maternelle aux irradiations médicales a été reconstituée à travers des auto-questionnaires et des entretiens dont les questions ont porté sur le type d'examen, le trimestre de la grossesse au moment de l'examen et la

partie du corps examinée. Dans certaines études, les réponses aux questionnaires ont été complétées, confirmées ou infirmées par les informations enregistrées dans les dossiers obstétricaux [80, 83].

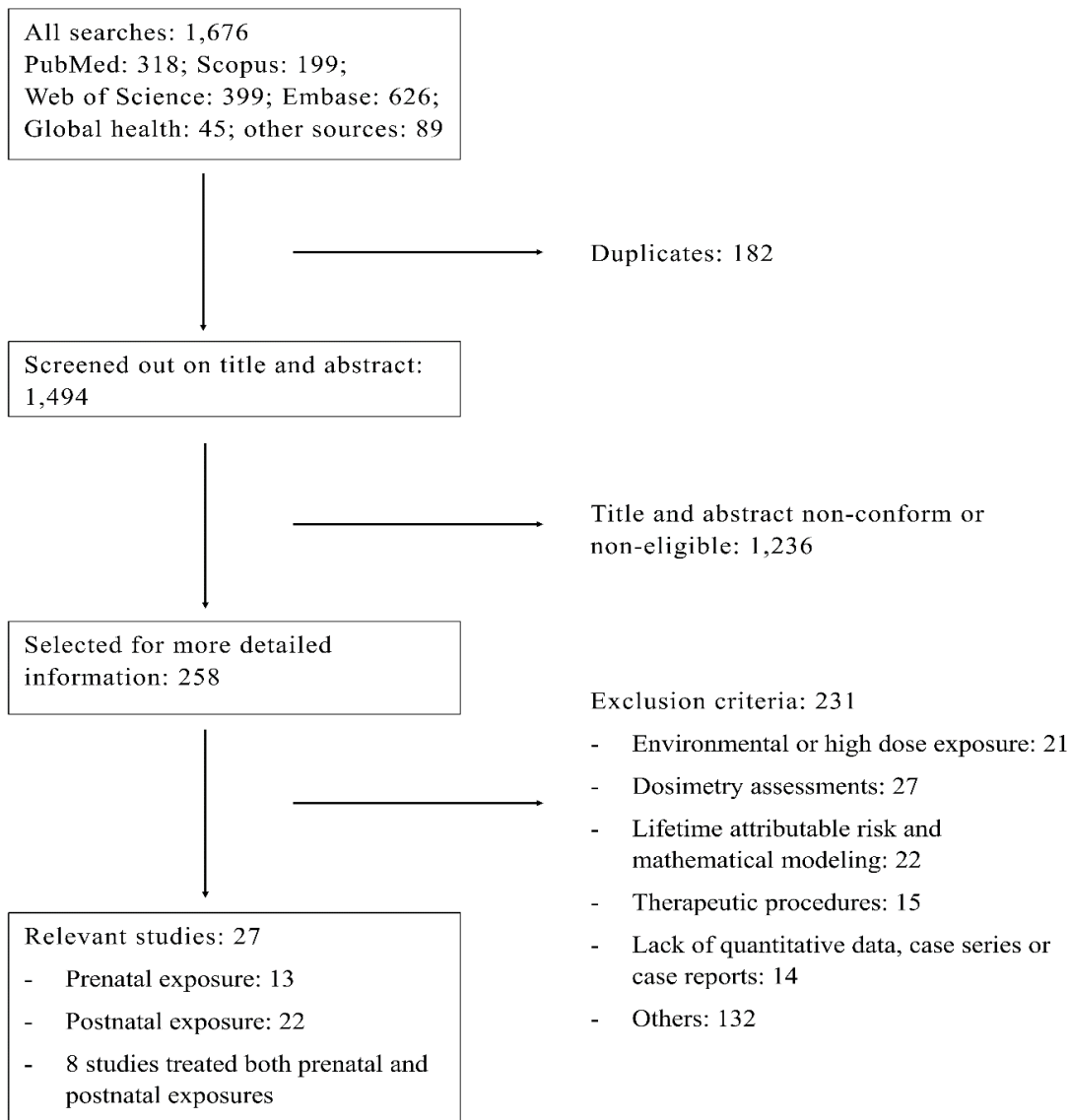


Figure 3 : Diagramme de sélection des articles selon le modèle PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) [42]

Others : toutes les autres études ne remplissant pas les conditions d'inclusion définies plus haut : des études de revues, des méta-analyses, des rapports internationaux, des études publiées avant 2000, des études sur des populations exposées avant 1970 etc.

Les études évaluées n'ont pas mis en évidence d'augmentation de risque pour tous cancers, les leucémies ou encore les tumeurs du SNC, après exposition prénatale à la radiographie ou à la scanographie (Tableau 1). Il a été observé que les études considérées n'ont pas fourni d'estimation sur les doses reçues par le fœtus (ou par l'utérus maternel) et aucune analyse dose-réponse n'avait été conduite dans ces études.

Une estimation quantitative du risque a été conduite uniquement pour les expositions à la radiographie conventionnelle en considérant les leucémies avec 6 488 cas et 8 545 témoins et les tumeurs du SNC sur la base de 3 964 cas et 8 436 témoins. Il n'y avait pas suffisamment d'études recensées afin de conduire des analyses sur les autres expositions prénatales telles que la scanographie et les imageries utilisant des radionucléides. L'OR global estimé par le MEF n'a pas montré d'augmentation significative du risque de leucémie OR=1,06 (0,89 ; 1,24) chez les enfants ayant eu une exposition *in utero* à une radiographie conventionnelle (versus non exposés). L'analyse de l'hétérogénéité n'a pas révélé de variabilité significative entre les études regroupées dans l'estimation de l'effet global ($I^2 = 0,0\%$) et aucune suspicion de biais de publication n'a été observé (*test d'Egger*: $p = 0,7$). La Figure 4 présente les études et l'effet global estimé sur les expositions prénatales à la radiographie et le risque de leucémie.

Tableau 1 : Études sur l'exposition médicale diagnostique prénatale aux rayonnements ionisants et le risque de cancer (adapté de Abalo *et al.*[42])

	Type d'étude	Nombre de sujets inclus ^a	Procédures	Type de cancers	Estimation du risque (IC 95%) ^b	
Schuz J, 2001 Allemagne [75]	Cas-témoins	Cas : 453 / 16 Témoins : 2 424 / 105	Radiographie	Tumeurs du SNC	OR	0,78 (0,44 - 1,36)
Shu XO, 2002 Etats-Unis [80]	Cas-témoins	Cas : 1 809 / 112 Témoins : 1 950 / 127	Radiographie	LAL	OR	1,0 (0,8 - 1,3)
Goel R, 2009 Etats-Unis et Canada [76]	Cas-témoins	Cas : 512 / 13 Témoins : 509 / 18	Radiographie	Tumeurs de Wilms	OR	0,8 (0,3 - 2,1) ^c 0,7 (0,3 - 1,7) ^d 0,9 (0,3 - 2,2) ^e
Bailey HD, 2010 Australie [77]	Cas-témoins	Cas : 388 / 4 Témoins : 869 / 16	Radiographie, Scannographie, Pyélogrammes intraveineux	LAL	OR	0,46 (0,15 - 1,40)
Ray JG 2010 Canada [81]	Cohorte rétrospective	Exposés : 5 590 / 4 Cas Non exposés : 1 829 927 / 2 539 Cas	Scannographie et tests de radionucléide	Tous cancers	HR	0,68 (0,25 - 1,80) ^f
Rajaraman P, 2011 Royaume-Uni [79]	Cas-témoins	Cas : 2 656 / 120 Témoins : 4 854 / 185	Radiographie	Tous cancers Leucémies Lymphomes Tumeurs du SNC	OR	1,14 (0,90 - 1,45) 1,36 (0,91 - 2,02) 1,06 (0,55 - 2,06) 1,06 (0,64 - 1,77)
Tettamanti G, 2017 Danemark, Norvège, Suède et Suisse [78]	Cas-témoins (Multicentrique)	Cas : 352 / 31 Témoins : 646 / 57	Radiographie, scanographie	Tumeurs du SNC	OR	0,96 (0,54 - 1,68)

OR: Odds Ratio, IC : Intervalles de confiance, LAL: Leucémie Aigue Lymphoblastique, AML: Leucémie Aigüe Myéloïde, a: Nombre de sujets inclus pour tous cancers ou pour le type cancer reporté, b : valeur ajustée sur au moins l'âge, le sexe et la zone géographique, c : Premier trimestre de grossesse, d : Deuxième trimestre de grossesse, e : Troisième trimestre de grossesse, f: Ray JG 2010 [81] ont rapporté des Hazards Ratio (HR) d'une étude de cohorte de 4 Cas parmi 5 590 sujets exposés et de 2 539 cas parmi 1 829 927 sujets non exposés, (tableau adapté de [38]).

Tableau 1 : Études sur l'exposition médicale diagnostique prénatale aux rayonnements ionisants et le risque de cancer (suite)

	Type d'étude	Nombre de sujets inclus ^a	Procédures	Type de cancers	Estimation du risque (IC 95%) ^b
Milne E, 2014 Australie [82]	Cas-témoins	Cas : NA / 8 Témoins : NA / 14	Toutes procédures	Tumeurs du SNC	OR 1,71 (0,69 - 4,23)
Bartley K, 2010 Etats-Unis [83]	Cas-témoins	Cas : 763 / 39 Témoins : Inconnus / 41	Radiographie	LAL LAM	OR 1,20 (0,71 - 2,04) 0,85 (0,26 - 2,78)
Stalberg K, 2007 Suède [84]	Cas-témoins	Cas : 503 / 104 Témoins : 512 / 111	Radiographie	Tumeurs du SNC	OR 1,02 (0,64 - 1,62)
Naumburg E, 2001 Suède [85]	Cas-témoins	Cas : 624 / 121 Témoins : 624 / 113	Radiographie	Leucémies	OR 1,11 (0,83 - 1,47)
Castro-Jiménez MA, 2011, Colombie [86]	Cas-témoins	Cas : 85 / Inconnus Témoins : 85 / Inconnus	Radiographie	LAL	OR 2,0 (0,18 - 22,06) ^u
Hassanzadeh JR, 2011, Iran [87]	Cas-témoins	Cas : 163 / 6 Témoins : 163 / 2	Radiographie	Leucémies	OR 3,0 (0,61 - 14,86) ^u

OR: Odds Ratio, IC : Intervalles de confiance, LAL: Leucémie Aigue Lymphoblastique, LAM: Leucémie Aigüe Myéloïde, a: Nombre de sujets inclus pour tous cancers ou pour le type cancer reporté, b : valeur ajustée sur au moins l'âge, le sexe et la zone géographique, NA: Valeur non disponible, u: brut (non ajusté),

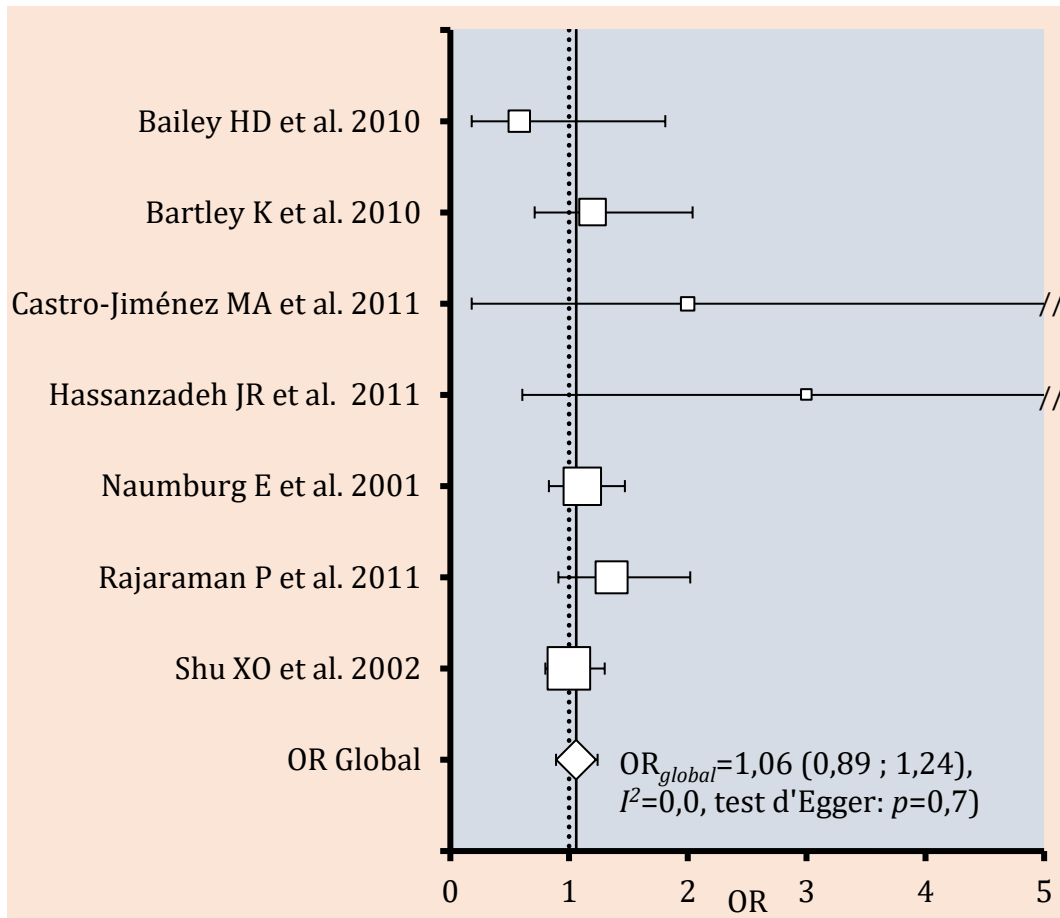


Figure 4 : Odds ratio (OR) des différentes études et OR global du risque de leucémie après exposition diagnostique prénatale à la radiographie conventionnelle estimé par MEF (adapté de Abalo *et al.* [42]). Lignes horizontales : limites de l'intervalle de confiance, Carrés blancs : poids de chaque étude individuelle (1/variance), Ligne verticale pointillée : Valeur nulle (pour OR=1), Ligne verticale continue : valeur autour de l'OR global estimé par MEF, I^2 : test d'hétérogénéité d'Higgins *et al.* [74].

Note : Leucémies (tous sous-types) considérées comme outcome principal. En absence d'estimation globale pour leucémies (tous sous-types), les leucémies lymphoblastiques aiguës ont été considérées, notamment dans les études de Shu *et al.* [84] et de Bailey *et al.* [81].

En considérant les tumeurs du SNC, l'estimateur de l'effet global par le MEF n'a pas mis en évidence d'association significative OR = 0,96 (0,70 ; 1,21), ni de suspicion d'hétérogénéité entre les études regroupées dans l'estimation ($I^2 = 0,0\%$), ni de suspicion d'un biais de

publication (*test d' Egger: p = 0,8*). La Figure 5 présente les études incluses dans cette méta-analyse et le risque global de tumeurs du SNC estimé après exposition diagnostique prénatale à la radiographie conventionnelle.

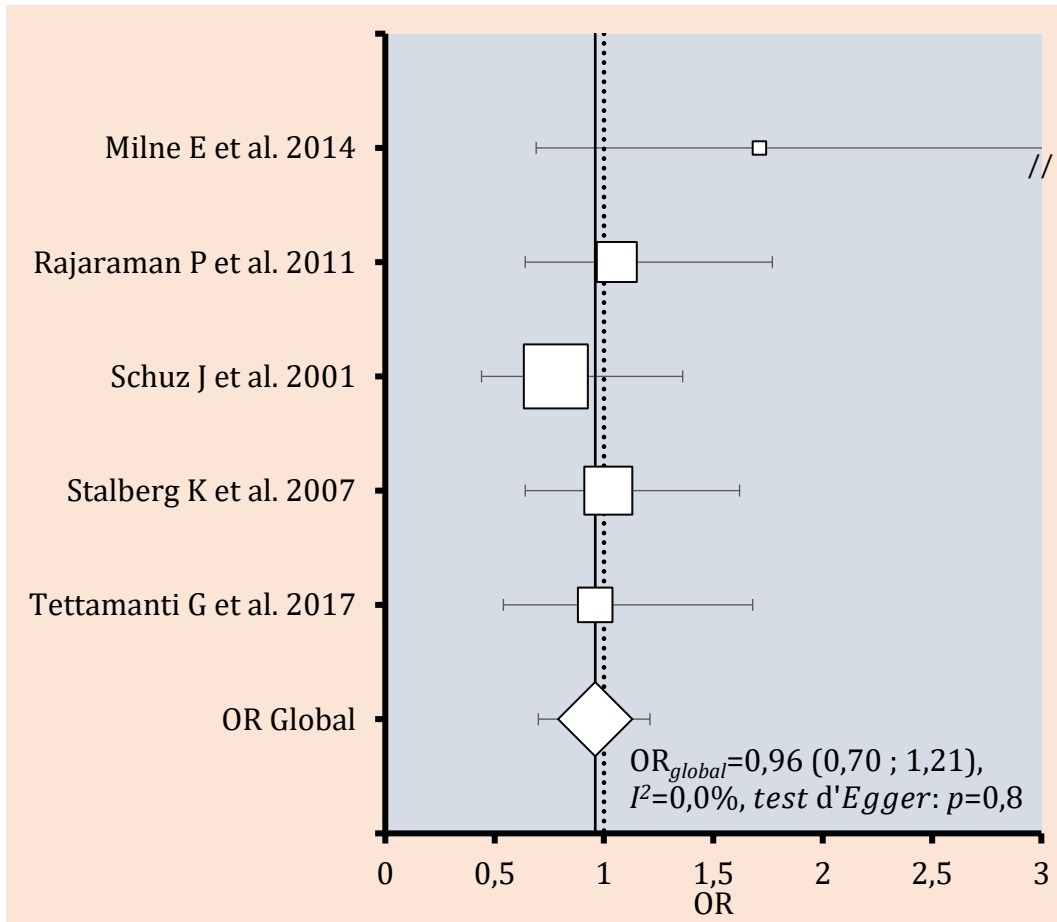


Figure 5 : Odds ratio (OR) des différentes études et OR global du risque des tumeurs du SNC après exposition diagnostique prénatale à la radiographie conventionnelle estimé par MEF (adapté de Abalo *et al.*[42]). Lignes horizontales : limites de l'intervalle de confiance, Carrés blancs : poids de chaque étude individuelle (1/variance), Ligne verticale pointillée : Valeur nulle (pour OR=1), Ligne verticale continue : valeur autour de l'OR global estimé par MEF, I² : test d'hétérogénéité d'Higgins *et al.* [74].

Tableau 2 : Études de cohorte sur l'exposition diagnostique postnatale aux rayonnements ionisants et le risque de cancer (adapté de Abalo *et al.*[42]).

	Sujets inclus / Nombre de cas	Période d'inclusion	Age à l'inclusion (en année)	Procédures	Types de cancers	Doses (mGy)	Excès de risqué relatif (IC 95%)/100mGy
Hammer GP, 2011 Allemagne [85]	78 527 / 68	1976 - 2003	< 14,5	Radiographie	Tous cancers Leucémies et lymphomes	—	0,97 (0,75 - 1,23) ^s 1,05 (0,74 - 1,45) ^s
Pearce MS, 2012 Royaume-Uni [40]	178 604 / 74 176 587 / 135	1985 - 2002 1986 - 2002	< 22 < 22	Scannographie	Leucémies Tumeurs du SNC	Moelle osseuse : 2,32 à 51,13 Cerveau : 0,25 à 104,16	3,6 (0,5 - 12) ^b 2,3 (1,0 - 4,9) ^c
Mathews JD, 2013 Australie [41]	Exposés : 680 211 / 3 150 Non exposés : 10 261 420 / 57 524	1985 - 2005	0 - 19	Scannographie	Tous cancers Leucémies et myélodysplasies Tumeurs du SNC	Moelle osseuse : 5,9 ^m Cerveau : 49 ^m	3,5 (2,6 - 4,2) ^{da} 3,9 (1,4 - 7) ^{da} 2,1 (1,4 - 29) ^{dc}
Huang WY, 2014 Taiwan [86]	Exposés : 24 418 / 39 Non exposés : 97 668 / 122	1998 - 2006	< 18	Scannographie	Tous cancers Leucémies Tumeurs du SNC	—	1,29 (0,90 - 1,85) ^{bh} 1,90 (0,82 - 4,40) ^{bh} 2,56 (1,44 - 4,54) ^{bh}
Liao YH, 2014 Taiwan [87]	Exposés : 31 908 / 52 Non exposés : 127 632 / 99	1997 - 2008	1 - 18	Cysto- uréthrographie	Tous cancers Cancer de l'appareil génital Cancer du système urinaire Cancer hématologique	—	1,92 (1,34, 2,74) ^h 6,19 (1,37 - 28,0) ^h 5,80 (1,54 - 21,9) ^h 1,82 (1,05 - 3,13) ^h

IC : intervalle de confiance ; m : moyenne ; IQR : écart interquartile ; sd : écart-type ; h : Hazard Ratio ; s : Standardized Incidence Ratio ; a : période d'exclusion 1 an, b : période d'exclusion 2 ans, c : période d'exclusion 5 ans ; d : par 100mSv ; e : Excès de risque relatif (ERR) pour l'ensemble de la population ; f : ERR lorsque les informations sur le statut de la transplantation n'ont pas été prises en compte.

Tableau 2 : Études de cohorte sur l'exposition diagnostique postnatale aux rayonnements ionisants et le risque de cancer (suite) (adapté de Abalo *et al.*[42]).

	Sujets inclus / Nombre de cas	Période d'inclusion	Age à l'inclusion (en année)	Procédures	Types de cancers	Doses (mGy)	Excès de risque relatif (IC 95%)/100mGy
Krille L, 2015 Allemagne [88]	39 184 / 38	1980 - 2010	< 15	Scannographie	Tous cancers Leucémies Tumeurs du SNC	Moelle osseuse : 11,7 ^m Cerveau : 34,4 ^m	-1,4 (-5,6 - 3) ^b 0,9 (-1,9 - 3,7) ^b 0,8 (0,4 - 1,3) ^b
Journy N, 2016 France [89, 90]	67 274 / 106	2000 - 2010	< 10	Scannographie	Leucémies Lymphomes Tumeurs du SNC	Moelle osseuse : 8,9 (10,7) ^{m(sd)} Cerveau : 23,1 (31,8) ^{m(sd)}	5,7 (- 7,9 - 19,3) ^b 1,8 (- 6,8 - 10,4) ^b 2,2 (- 1,6 - 6,1) ^b
Meulepas JM, 2018 Pays-Bas [91]	168 394 / 454	1979 - 2014	< 18	Scannographie	Leucémies Tumeurs du SNC	Moelle osseuse : 9,5 (2 - 11,8) ^{m(IQR)} Cerveau : 38,5 (1,5 - 49,4) ^{m(IQR)}	0,21 (- 0,12 - 2,40) ^b 0,86 (0,20 - 2,22) ^c
Harbron RW, 2018 Royaume-Uni [45]	11 270 / 41	—	< = 22	Cathétérisme cardiaque et Scannographie	Cancer hématopoiétique	Moelle osseuse : 8,8 (16,5) ^{m(IQR)}	54,1 (10,4 - 180,7) ^{be} 1,8 (- 0,2 - 9,6) ^{bf}

IC : intervalle de confiance ; m : moyenne ; IQR : écart interquartile ; sd : écart-type ; h : Hazard Ratio ; s : Standardized Incidence Ratio ; a : période d'exclusion 1 an, b : période d'exclusion 2 ans, c : période d'exclusion 5 ans ; d : par 100mSv ; e : Excès de risque relatif (ERR) pour l'ensemble de la population ; f : ERR lorsque les informations sur le statut de la transplantation n'ont pas été prises en compte.

Tableau 3 : Études cas-témoins sur l'exposition diagnostique postnatale aux rayonnements ionisants et le risque de cancer (adapté de Abalo *et al.*[42]).

	Nombre de cas/témoins	Période de diagnostic	Age au diagnostic en (en années)	Procédures	Types de cancers	Estimation du risque (valeur ajustée) (IC 95%) ^a
Schuz J, 2001 Allemagne [79]	Cas : 458 / 142 Témoins : 2,425 / 818	1988 - 1993	< 15	Radiographie	Tumeurs du SNC	OR 0,73 (0,57 - 0,94)
Shu XO, 2002 Etats-Unis [84]	Cas : 1,842 / 939 Témoins : 1,986 / 775	1989 - 1993	< 15	Radiographie	LAL	OR 1,1 (0,9 - 1,2)
Infante-Rivard C, 2003, Canada [92]	Cas : 682 / 301 Témoins : 690 / 262	1980 - 1998	< 14	Radiographie ^b 1 ≥ 2	LAL	OR 1,16 (0,87 - 1,55) 1,48 (1,11 - 1,97)
Mellemkjaer L, 2006 Danemark [93]	Cas : 25 / 11 Témoins : 43 / 15	1977 - 1989	< = 18	Radiographie	Tumeurs du SNC	OR 2,2 (0,6 - 8,8)
Bailey HD, 2010 Australie [81]	Cas : 360 / 156 Témoins : 834 / 326	2003 - 2006	< 14	- Radiographie - Scannographie	LAL	OR 1,15 (0,88 - 1,52) 0,87 (0,32 - 2,34)
Khan S, 2010 Etats-Unis [94]	Cas : 299 / 15 Témoins : 299 / 12	1991 - 1997	< 6	Radiographie ^c	PNET	OR 1,3 (0,49 - 3,7)
Rajaraman P, 2011 Royaume-Uni [83]	Cas : 2,656 / 50 Témoins : 4,854 / 75	1992 - 1996	< = 14	Radiographie	Tous cancers Leucémies Lymphomes Tumeurs du SNC	OR 1,19 (0,82 - 1,74) 1,35 (0,81 - 2,27) 5,14 (1,27 - 20,8) 0,94 (0,31 - 2,92)

LAL : Leucémie lymphoblastique aiguë ; PNET : Médulloblastome et tumeur neuroectodermique primitive ; OR : Odds Ratio ; IC : Intervalle de confiance ; a : Valeur ajustée sur au moins l'âge, le sexe et la zone géographique, b : Radiographie excluant les procédures dentaires ; c : uniquement radiographie de la tête non due à un traumatisme crânien

Tableau 3 : Études cas-témoins sur l'exposition diagnostique postnatale aux rayonnements ionisants et le risque de cancer (suite) (adapté de Abalo *et al.*[42]).

	Nombre de cas/témoins	Période de diagnostic	Age au diagnostic en (en années)	Procédures	Types de cancers	Estimation du risque (valeur ajustée) (IC 95%) ^a
Milne E, 2014 Australie [95]	Cas : 306 / 102 Témoins : 950 / 375	2005 - 2010	< 14	Toutes procédures ^d Radiographie scanographie	Tumeurs du SNC	OR 0,66 (0,48 - 0,90) 0,68 (0,49 - 0,93) 0,78 (0,38 - 1,59)
Shih T-Y, 2014 Taiwan [96]	Cas : 58 / 34 Témoins : 232 / 95	1998 - 2010	6 - 18	Radiographie	Leucémies	OR 2,14 (1,18 - 3,87)
Tettamanti G, 2017 Danemark, Norvège, Suède et Suisse [82]	Cas : 352 / 115 Témoins : 646 / 246	2004 - 2008	7 - 19	Radiographie (Tête et corps) scanographie	Tumeurs du SNC	OR 0,82 (0,40-1,69) 1,68 (0,69-4,09)
Nikkila A, 2018 Finlande [97]	Cas : 911 / 8 Témoins : 2,730 / 9	1990 - 2011	< 15	Scannographie	Leucémies	OR EOR 2,82 (1,05 - 7,56) 13 (2,0 - 26) ^e
Bartley K, 2010 Etats-Unis [98]	Cas : 827 / 319 Témoins : 1107 / 347	1995 - 2008	< 15	Radiographie	LAL LAM	OR 1,21 (0,96-1,51) 0,78 (0,38-1,61)
Castro-Jiménez MA, 2011 Colombie [99]	Cas : 85 / 31 Témoins : 85 / 36	2000 - 2005	< 15	Radiographie	LAL	OR 0,78 (0,42-1,45) ^u

LAL : Leucémie lymphoblastique aiguë ; LAM : Leucémie myéloïde aiguë ; OR : Odds Ratio ; IC : Intervalle de confiance ; a : Valeur ajustée sur au moins l'âge, le sexe et la zone géographique, d : toutes les procédures, y compris les procédures dentaires ; e : Nikkila A, 2018 [97]: Excès d'Odds Ratio (EOR) pour leucémie :13 (IC 95 % 2 - 26) par 100mGy, Dose de moelle osseuse (médiane+IQR) : 10,1 (4,79 - 13,6) dans le groupe exposé et 6,29 (5,69 - 7,14) chez les témoins ; u : valeur brute (non ajustée).

2.3.2. Risque de cancer après exposition postnatale aux rayonnements ionisants

Au total, 22 études ont été recensées dont 9 études de cohorte (Tableau 2) et 13 études cas-témoins (Tableau 3). Il a été remarqué qu'en dehors de la radiographie conventionnelle et de la scanographie qui ont été les types d'examens les plus fréquemment étudiés, certains examens spécifiques tels que le cathétérisme cardiaque [45] ou la cystographie [87] ont également été évalués. L'exposition à la scanographie a été principalement étudiée dans de grandes études de cohorte récentes [40, 41, 86, 88, 90, 91], toutes publiées entre 2012 et 2018, tandis que les études cas-témoins ont surtout évalué les expositions à la radiographie conventionnelle.

Dans les études sur la scanographie, les patients ont été identifiées à partir des dossiers médicaux ou à partir des bases de données d'assurance maladie mais l'identification des cas de cancer a été conduite à partir des données des registres de cancer dans chacune des études réalisées [40, 41, 85–87, 90]. Pour certaines de ces études lorsque les informations médicales étaient disponibles, les patients présentant des facteurs de prédisposition au cancer [85, 86, 90] ont été exclus des analyses. De plus dans certaines études, afin de prendre en compte les examens de scanographie qui seraient effectués en raison d'une suspicion de cancer, une période d'exclusion de 2 ans a été appliquée [86, 90]. Des temps de latence allant de 3 à 24 mois pour les tumeurs lymphohématopoïétiques et de 12 à 60 mois pour les « cancers solides » ont été appliqués dans la plupart des études afin de prendre en compte la durée minimale entre l'irradiation et l'apparition d'un premier cancer. L'âge des patients à l'inclusion, c'est-à-dire à la première exposition dans les études de cohorte s'étendait de 0 à 21 ans avec un suivi moyen de 4 à 8,5 ans.

Les doses aux organes ont été estimées dans les études sur la scanographie en se basant sur les caractéristiques telles que l'âge et le sexe des patients, le type d'examen, les protocoles de radiologie utilisés comme dans le cas de l'étude française [90], ou les données d'enquête radiologique publiées

[40, 41, 88] ou encore à partir des systèmes d'archivage et de transmission d'images (PACS). Les doses cumulées estimées pour ces différentes études étaient entre 5,9 mGy et 10,1 mGy pour la moelle osseuse et entre 18,3 mGy et 49,0 mGy pour le cerveau (Tableau 2).

Les expositions postnatales à la radiographie conventionnelle n'ont pas été associées à un risque significatif de cancers tous sites confondus [83, 85], de cancers lymphohématopoïétiques [81, 84, 85] ou de tumeurs cérébrales [79, 83, 93]. Cependant dans l'étude de Infante-Rivard *et al.*, un risque significatif de leucémies lymphoblastiques aiguës a été observé OR=1,48 (1,11 ; 1,97) chez les patients recevant au moins 2 examens de radiographie comparés aux sujets non-exposés [92].

L'exposition aux procédures de cystographie a été statistiquement associée à un risque élevé de cancer tous sites, de cancer des organes génitaux, des cancers du système urinaire et des cancers hématologiques [87].

Chez les enfants exposés aux procédures de cathétérisme cardiaque pendant l'enfance, seule une étude britannique publiée en 2018 a été incluse dans l'analyse qualitative [45]. Les résultats ont mis en évidence que l'incidence des cancers (tous sites confondus) et des lymphomes était significativement plus élevée par rapport à la population générale avec un rapport d'incidence standardisé (SIR) pour tous cancers SIR=3,01 (2,09 ; 4,19) et pour les lymphomes SIR=9,15 (5,66 ; 13,97) après application d'une période de latence de 5 ans après le premier cathétérisme cardiaque enregistré (2 ans pour les leucémies et les lymphomes). Cependant le SIR n'était plus significativement élevé après exclusion des sujets ayant reçu une transplantation d'organe SIR=0,90 (0,49 ; 1,49) pour tous cancers avec une dose moyenne à la moelle osseuse de 6,6 mGy (pour le cathétérisme cardiaque) et de 8,8 mGy (pour le cathétérisme cardiaque et la scanographie) [45].

L'exposition à la scanographie a été associée à une augmentation significative du risque de cancers lymphohématopoïétiques dans certaines études [40, 41, 91] en comparant les patients ayant reçu un

ou plusieurs examens de scanographie à ceux n'en ayant reçu aucun (ou très peu). Une augmentation de près d'un facteur 2 du risque de tumeur cérébrale a été rapportée [41, 86, 91] (un ou plusieurs examens de scanner versus aucun).

Six études portant sur la scanographie [40, 41, 88, 90, 91, 97] ont été incluses dans l'analyse quantitative du risque en utilisant le MEA avec l'estimation de la variance présentée à la section 2.2.3. Les estimations globales d'ERR ont été conduites pour la leucémie avec 11 398 728 patients inclus et pour les tumeurs du SNC sur la base de 11 393 070 patients inclus. Au total, 437 cas de leucémie et 478 cas de tumeurs du SNC ont été observés.

Il a été mis en évidence un excès significatif de leucémie (ERR par Gy = 26,9 (2,7 ; 57,1)) (Figure 6), représentant une augmentation de 2,69% par mGy de dose à la moelle osseuse par rapport au risque de base de leucémie. Une hétérogénéité modérée entre les études regroupées dans la méta-analyse avec $I^2 = 60,3\%$ avec suspicion d'un biais de publication potentiel a été observée. Une analyse de sensibilité a été conduite dans laquelle l'ERR global a été calculé en excluant chaque étude une à la fois. Les résultats n'ont pas révélé d'altération substantielle de l'ERR global, sauf en excluant l'étude néerlandaise [91], qui représentait un poids important dans l'analyse globale, ce qui a conduit à un ERR global plus élevé après l'exclusion de cette étude.

Un excès de risque statistiquement significatif pour les tumeurs du SNC a été observé (ERR par Gy = 9,1 (5,2 ; 13,1)) (Figure 7), soit une augmentation de 0,91 % par mGy de la dose au cerveau par rapport au risque de base de tumeurs du SNC. Une hétérogénéité entre les études ($I^2 = 32\%$) a été observée, mais pas de suspicion de biais de publication ou de sélection (*test d' Egger*: $p = 0,16$). L'exclusion des études une à une n'avait pas conduit à une modification importante de la valeur de l'ERR global.

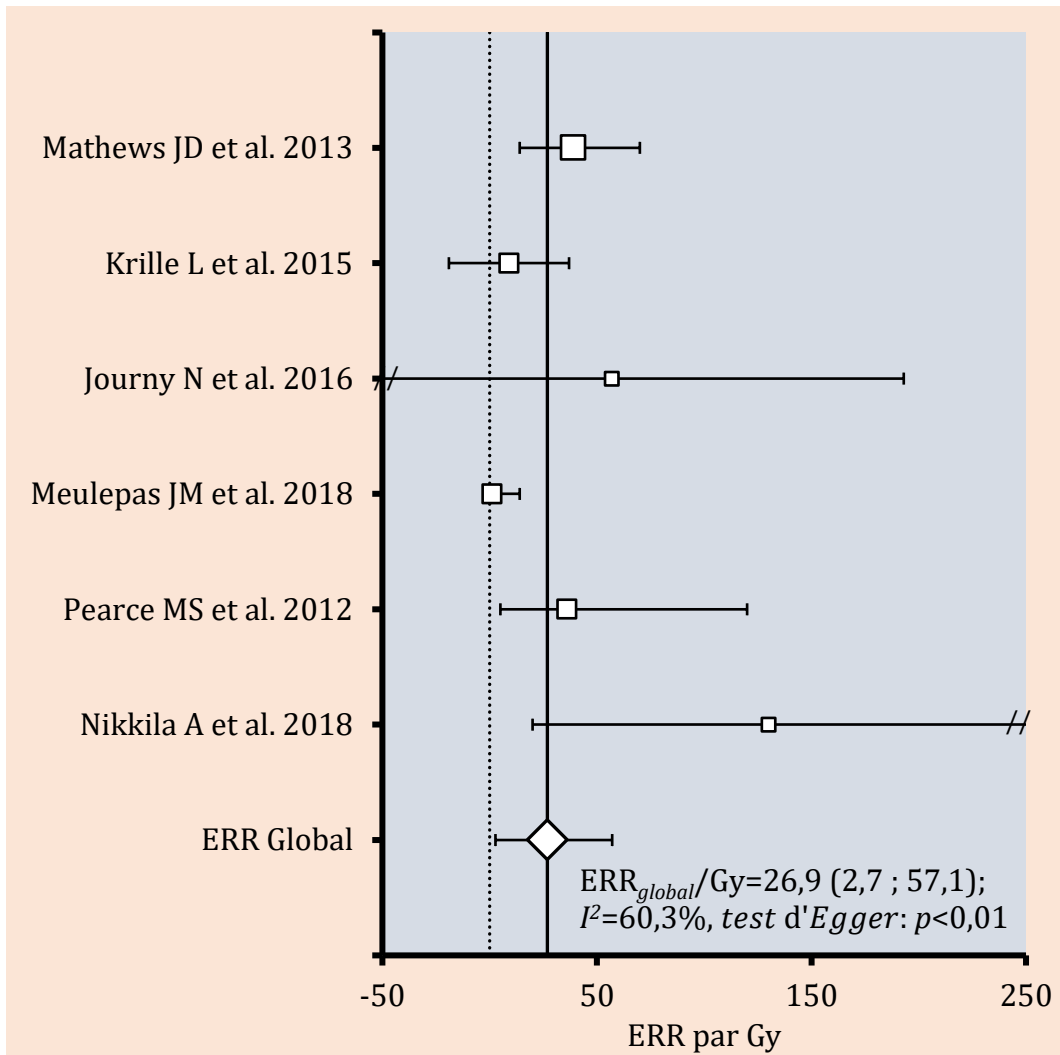


Figure 6 : Excès de risque relatif (ERR) par Gy des différentes études et ERR global de leucémie après exposition diagnostique postnatale à la scanographie estimé par MEA avec transformation de Richardson *et al.* [71] (adapté de Abalo *et al.*[42]). Lignes horizontales : limites de l'intervalle de confiance, Carrés blancs : poids de chaque étude individuelle (1/variance), Ligne verticale pointillée : Valeur nulle (pour ERR=0), Ligne verticale continue : valeur autour de l'ERR global estimé par MEA avec transformation de Richardson *et al.* [71] , I^2 : test d'hétérogénéité d'Higgins *et al.* [74].

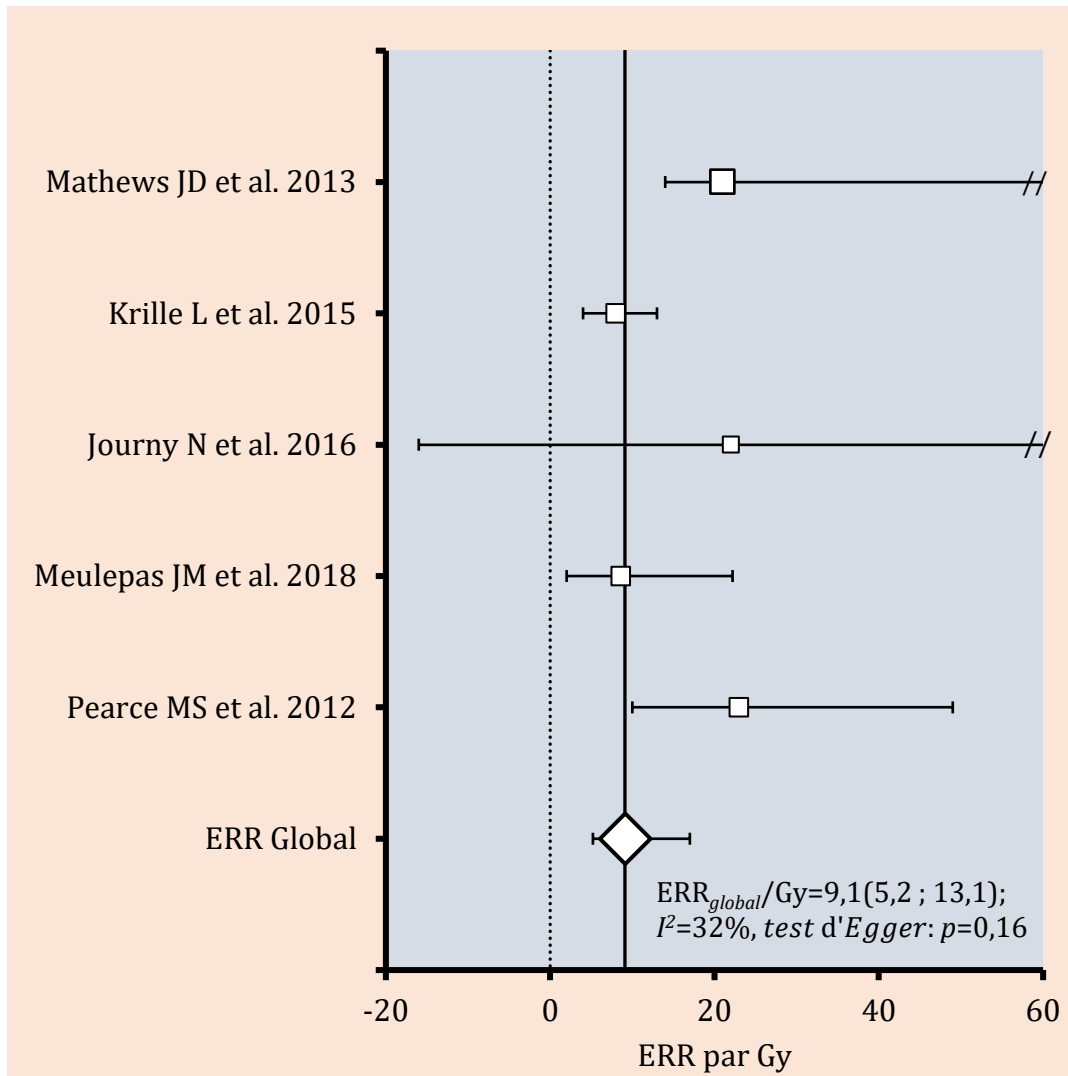


Figure 7 : Excès de risque relatif (ERR) par Gy des différentes études et ERR global des tumeurs du système nerveux central (SNC) après exposition diagnostique postnatale à la scanographie estimé par MEA avec transformation de Richardson *et al.* [71] . (adapté de Abalo *et al.*[42]). Lignes horizontales : limites de l'intervalle de confiance, Carrés blancs : poids de chaque étude individuelle ($1/variance$), Ligne verticale pointillée : Valeur nulle (pour $ERR=0$), Ligne verticale continue : valeur autour de l'ERR global estimé par MEA avec transformation de Richardson *et al.* [71] , I^2 : test d'hétérogénéité d'Higgins *et al.* [74].

2.4. Discussion

Les risques de cancer après une exposition aux irradiations à des fins de diagnostic médical prénatal ou postnatal ont été analysés sur la base de 27 études. L'analyse des différentes études considérées n'a pas montré de risques statistiquement élevés de cancer (tous sites confondus), des leucémies ou des tumeurs du SNC après une exposition prénatale à la radiographie conventionnelle ou à la scanographie. L'analyse quantitative de ces études a mis en évidence un risque global non significatif associé à la radiographie OR=1,06 (0,89 ; 1,24) pour les leucémies et OR = 0,96 (0,70 ; 1,21) pour les tumeurs du SNC. Pour des expositions ayant lieu pendant l'enfance ou l'adolescence, des résultats montrant une augmentation significative du risque ont été observés pour les cancers lymphohématopoïétiques et les tumeurs du SNC après exposition à la scanographie, une augmentation du risque tous cancers pour la cystographie et une incidence élevée de cancers lymphohématopoïétiques après une exposition au cathétérisme cardiaque pendant l'enfance, en comparaison au taux attendu en population générale. L'analyse quantitative des études sur la scanographie ayant effectué une analyse dose-réponse a mis en évidence un excès de risque relatif significatif de 2,69% par mGy de dose à la moelle osseuse pour les leucémies et de 0,91% par mGy pour les tumeurs du SNC.

2.4.1. Effets des expositions prénatales

Les premières études épidémiologiques publiées dans les années 1950, principalement les publications concernant l'étude britannique de l'Oxford Survey of Childhood Cancers [51, 100, 101], une des premières études à évaluer le risque de cancer après irradiation prénatale, ont rapporté des risques élevés de cancer liés à l'exposition prénatale aux rayons X. Cependant, les études menées quelques décennies plus tard n'ont plus montré d'association statistiquement significative [55, 102, 103]. Une explication possible des différences entre les risques estimés dans les premières études et

ceux estimés dans les études récentes serait la diminution de la fréquence d'utilisation des rayons X chez les femmes enceintes, résultant de la prise de conscience des radiologues sur les effets délétères des irradiations, grâce à l'utilisation grandissante de procédures non ionisantes telles que l'échographie ou l'imagerie par résonance magnétique et enfin de par la diminution des doses de rayons X délivrées par la mise en place et l'amélioration des règles de radioprotection pour les patients [104, 105]. Les résultats observés dans la présente étude sur les expositions prénatales aux irradiations en prenant en compte uniquement les études récentes, renforcent cette constatation, avec l'absence de mise en évidence de risque associé aux expositions récentes. En effet le critère de limitation de la période d'exposition des patients dans les différentes études sélectionnées dans cette revue a permis de stabiliser la grande variation enregistrée dans les doses au cours du temps. Une étude a mis en évidence que les doses de radiations reçues par le fœtus sont très réduites et de l'ordre de 1,7 µGy pour la mesure de la colonne vertébrale et 2,7 µGy pour la mesure du fémur au cours du premier trimestre [106]. L'inclusion des études ayant rapporté des expositions plus anciennes avec des doses délivrées à la femme enceinte plus élevées que celles qui sont délivrées par les radiographies récentes, entraînerait une surestimation du risque comme cela a été observée dans la méta-analyse de Wakeford et Bithell dans laquelle l'inclusion de l'ensemble des études publiées sans restriction de la période d'exposition a montré des risques significatifs de tous cancers, des leucémies, des lymphomes et des tumeurs du SNC [107].

Les effets potentiels d'une exposition du fœtus à la scanographie ont été très peu étudiés, pourtant des doses dix fois plus élevées sont délivrées par la scanographie par rapport à la radiographie conventionnelle [105, 108] et la scanographie est plus fréquemment utilisée pendant la grossesse notamment dans le cadre du suivi des affections non obstétricales [106, 109]. Dans la présente revue, une seule étude a évalué spécifiquement le lien entre les examens de scanographie reçus par la mère pendant la grossesse et le risque d'une pathologie maligne ultérieure chez l'enfant ; cette étude n'a

montré aucune augmentation significative du risque de tous cancers (HR=0,68 (0,25 ; 1,80) [110]. La limite principale de cette étude est l'absence d'une estimation des doses reçues par le fœtus ou par l'utérus maternel.

2.4.2. Effets des expositions postnatales

L'exposition aux rayons X pour le diagnostic postnatal a fait l'objet de nombreuses investigations au cours des cinquante dernières années. Comme cela a été observé lors des expositions prénatales, les premières études [111, 112] ont rapporté des risques élevés de leucémie chez les patients exposés par rapport aux témoins non exposés.

En raison de l'utilisation grandissante de la scanographie, plusieurs études épidémiologiques se sont intéressées au risque de cancer suite à une exposition à la scanographie pendant l'enfance. Parmi ces études, la plupart ont fait état d'un risque élevé de leucémie et de tumeurs cérébrales, même s'il n'était pas toujours significatif. Dans la présente analyse, il a été rapporté un ERR poolé par Gy =26,9 (2,7 ; 57,1) pour la leucémie et un ERR poolé par Gy =9,1 (5,2 ; 13,1) pour les tumeurs du SNC. Cela signifie que, pour un scanner donné délivrant 10 mGy de dose à la moelle osseuse (ou au cerveau), le risque de leucémie (ou de tumeurs du SNC) augmenterait d'environ 27 % (ou 9 % pour les tumeurs du SNC).

Les principales limites rencontrées dans les études sur la scanographie ont porté sur les biais d'indication et de causalité inverse, les incertitudes dans la reconstruction des doses et une puissance statistique insuffisante. Dans la plupart de ces études, les auteurs ont pris en compte le biais de causalité inverse en appliquant différentes périodes d'exclusion permettant d'exclure autant que possible les examens de scanographie qui seraient effectués pendant la période précédant le diagnostic effectif d'une tumeur. Par ailleurs, le diagnostic des leucémies n'impliquant pas d'examens de scanographie, il devient alors très peu probable que l'estimation du risque de leucémie soit affectée par un biais de causalité inverse. Cependant, il est beaucoup plus difficile d'exclure ce biais pour les

tumeurs du SNC dont le développement et le diagnostic pourraient prendre des années au cours desquelles plusieurs examens de scanographie pourront être réalisés avant la manifestation clinique de la tumeur.

Un autre biais possible dans les études sur la scanographie se rapporte aux pathologies prédisposant au cancer. En effet, des anomalies chromosomiques chez le patient peuvent entraîner une augmentation du risque de cancer. Par exemple, les individus présentant un syndrome de Down ont un risque élevé de développer une leucémie et sont par ailleurs susceptibles de recevoir des examens radiologiques répétés, notamment dans le cadre du suivi d'affections de la sphère oto-rhino-laryngée ou de malformations cardiaques pouvant être associées à ce syndrome génétique. Négliger la présence de tels facteurs de risque au cancer pourrait alors conduire à une estimation biaisée de la relation dose-réponse associée à l'exposition aux scanners. Une ré-analyse de la cohorte britannique [40] sur la base des informations disponibles pour 40 % de la cohorte a montré une diminution de 15 % des excès de risque rapportés lors des premières analyses pour la leucémie et de 30 % pour les tumeurs cérébrales [113].

Les études portant sur d'autres expositions diagnostiques tels que la fluoroscopie et le cathétérisme cardiaque ont été très faiblement rapportées du fait de la rareté de ces examens chez les enfants [4]. Cependant des études conduites dans des populations adultes ont montré des risques de cancer élevés, associés aux procédures de cathétérisme cardiaque [49]. Par ailleurs, les observations faites à partir des expositions sur la scanographie pourraient bien s'appliquer au cathétérisme cardiaque étant donné que les doses d'irradiation reçues dans l'étude britannique sur le cathétérisme cardiaque [45] (doses moyennes à la moelle osseuse du cathétérisme cardiaque 6,6 mGy et dose moyenne de cathétérisme cardiaque plus la scanographie 8,8 mGy) sont assez similaires à la gamme de doses observée dans les études sur la scanographie examinées dans la présente revue (moyenne à la moelle osseuse variant de 5,9 mGy à 10,1 mGy).

2.4.3. Limites

Le développement méthodologique mis en place pour l'inférence de la variance à partir des études publiées avec estimation des ERR constitue un point fort de cette méta-analyse. En présence d'hétérogénéité entre les données, le MEA a été préféré au MEF ce qui a permis de tenir compte des hétérogénéités potentielles entre les études. Le biais de publication lié à l'absence d'études de petite taille avec des résultats négatifs ne semble pas être une limitation majeure dans la présente étude comme l'ont mis en évidence les résultats du test d'Egger. La limitation de la période d'étude aux articles publiés de 2000 à 2019 et l'exclusion des études dont l'exposition était antérieure aux années 1970, ont permis d'assurer une meilleure homogénéité des expositions et de limiter la variabilité temporelle constatée dans les doses délivrées. Une limite importante commune à l'ensemble des études incluses est le manque de puissance statistique particulièrement lié au faible nombre de cas attendus, la rareté de certaines procédures et le suivi assez court des études récentes.

2.5. Conclusion

Les irradiations médicales diagnostiques prénatales des cinquante dernières années dans le cadre de la radiographie conventionnelle ne semblent pas être associées à un risque de leucémie et de tumeur du SNC dans l'enfance. L'analyse quantitative des études sur l'exposition à la scanographie pendant l'enfance a montré une augmentation significative des risques de leucémie et de tumeurs du SNC. Les études incluses dans ces évaluations quantitatives ont néanmoins présenté des limites méthodologiques qui restreignent la généralisation de ces observations et dont il faut tenir compte en interprétant ces résultats. Cette revue a également mis en évidence que très peu d'études récentes ont exploré le risque de cancer à la suite d'un cathétérisme cardiaque pendant l'enfance, cependant, les doses d'irradiation des procédures de cathétérisme cardiaque et celles de la scanographie étant comparables, les augmentations de risque observées pour la scanographie peuvent être observées

dans le cadre des expositions au cathétérisme cardiaque ; mais face aux limites inhérentes aux études sur la scanographie notamment sur les indications de l'examen, des études de grande taille contrôlant au mieux ces biais sont à encourager. Dans le cadre du cathétérisme cardiaque, des investigations doivent être entreprises afin d'améliorer les connaissances sur les effets de ces expositions sur le long terme.

Bien que les bénéfices de l'utilisation des rayonnements ionisants dans le cadre des examens de radiodiagnostic médical soient évidents à court terme pour le patient, les risques à long terme ne doivent pas être perdus de vue. Ainsi, l'amélioration continue des protocoles et une minimisation de l'exposition doivent être de rigueur dans toutes pratiques. La sensibilisation des praticiens aux risques radio-induits reste un des meilleurs moyens afin de prévenir toute surexposition lors des examens de radiodiagnostic.

Chapitre 3 : Matériel et méthodes de l'analyse du risque de cancer dans la cohorte COCCINELLE

3.1. La cohorte COCCINELLE

Cette section présente la mise en place et la constitution de la cohorte COCCINELLE. Le schéma d'étude, les objectifs de l'étude, les critères d'inclusion des patients et les données collectées seront successivement présentés.

3.1.1. Mise en place de la cohorte

3.1.1.1. Objectifs

L'étude COCCINELLE (COhorte sur le risque de Cancer après Cardiologie InterventionNELLE pédiatrique) a pour objectif général d'évaluer le risque de cancer à long terme après exposition médicale aux rayonnements ionisants lors des procédures de cathétérisme cardiaque pendant l'enfance.

Cet objectif se décline en plusieurs axes spécifiques qui sont :

- La caractérisation de la population pédiatrique ayant subi au moins une procédure de cathétérisme cardiaque dans les centres participants.
- La reconstitution de la dose d'irradiation reçue au niveau de différents organes, selon les procédures employées dans les centres participants, en fonction des données dosimétriques disponibles et suivant la période considérée.
- L'étude de l'incidence des cancers au sein de la cohorte et sa comparaison à l'incidence de cancer dans la population générale.
- La quantification de la relation dose-réponse entre la dose de rayonnement ionisant reçue au cours de la procédure et la probabilité d'occurrence d'un cancer.

3.1.1.2. Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte multicentrique nationale rétrospective. Le principe de ce type d'étude observationnelle consiste à suivre dans le temps une population définie (la cohorte), dont l'exposition a eu lieu avant la mise en place de l'étude (exposition reconstituée de façon rétrospective) dans plusieurs centres (multicentrique), et à enregistrer les pathologies d'intérêt survenant dans cette population au cours du temps.

Cette étude de cohorte, mise en place au sein du laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants (LEPID) de l'IRSN, a inclus des patients ayant été traités par cathétérisme cardiaque entre 0 et 15 ans, leur première intervention ayant eu lieu entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2013. Le recrutement des patients a été réalisé à partir des 15 principaux centres hospitaliers de cardiologie pédiatrique pratiquant des examens interventionnels en France métropolitaine - volontaires pour participer à l'étude (Figure 8) [114].

L'inclusion des patients a été réalisée à partir de l'identification des patients traités dans chaque centre de cardiologie pédiatrique des hôpitaux participants à l'étude sur la période donnée. Certains de ces fichiers étaient disponibles sous forme informatisée (données individuelles d'identification) et d'autres sous forme manuscrite dans des classeurs référençant les actes de cardiologie interventionnelle réalisés. Les principales données collectées étaient des données d'identification des enfants (Numéro d'Identification Personnel interne aux hôpitaux, nom(s), prénom(s), sexe, date et lieu de naissance), la date et le libellé de l'intervention, parfois le diagnostic de la maladie. Selon les centres et selon la période considérée, certaines informations supplémentaires ont été collectées telles que les données issues du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) portant sur les diagnostics cliniques des séjours d'hospitalisation. Les critères suivant ont été utilisés pour l'inclusion des patients :

- Avoir reçu un premier examen de cathétérisme cardiaque avant l'âge de 16 ans entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2013.
- Être résident en France métropolitaine à la date de l'examen et durant le suivi.
- N'avoir pas été diagnostiqué d'un cancer avant la date du premier examen de cathétérisme cardiaque.



Figure 8 : Cartographie des 15 centres de cardiologie pédiatrique participant à l'étude COCCINELLE.

CCML : Centre Chirurgical Marie Lannelongue, *CHU* : Centre Hospitalier Universitaire.

3.1.1.3. Caractérisation de l'exposition et de l'évènement d'intérêt

L'exposition dans la cohorte COCCINELLE se définit comme tout acte d'exploration hémodynamique à visée diagnostique ou tout acte interventionnel avec utilisation d'une sonde (cathéter), au cours duquel des rayonnements ionisants sont utilisés pour la visualisation de la trajectoire de la sonde. Cette définition exclut de fait tout acte interventionnel réalisé sous échographie et les procédures hybrides combinant un acte interventionnel et un acte de chirurgie.

Le critère de jugement principal dans l'étude COCCINELLE est le diagnostic d'un premier cancer chez les patients de la cohorte quelle que soit la localisation tumorale. Les sites tumoraux les plus fréquents ont été analysés séparément : les leucémies, les lymphomes, les tumeurs du SNC et une catégorie cancer solide regroupant toutes les « cancers solides » à l'exception des lymphomes et des tumeurs du SNC.

3.1.1.4. Suivi de la cohorte

Pour la cohorte COCCINELLE, un suivi passif a été réalisé grâce au Registre National des Cancers de l'Enfant (RNCE), qui a permis d'exclure les cas de cancers survenus avant le premier cathétérisme cardiaque et d'individualiser les cas incidents survenant dans la cohorte sur la période de suivi.

Le croisement de la cohorte avec le Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP) a permis d'obtenir le statut vital des participants de l'étude, afin d'établir une date de fin de suivi (date de point ou date du décès). Le suivi de l'incidence du cancer dans la cohorte a été limité à 18 ans compte tenu du fait que le suivi du RNCE ne va pas au-delà de l'âge de 18 ans et de l'absence de registre de cancer national à l'âge adulte en France

3.1.2. Les données de la cohorte

Les données présentées dans cette section ont été collectées du fait de leur lien soit avec l'exposition soit avec le critère de jugement.

3.1.2.1. Les données de l'exposition aux rayonnements ionisants

Les données collectées pour caractériser l'exposition aux rayonnements ionisants lors des procédures de cathétérisme cardiaque comprennent le poids et la taille au moment de l'examen, le type de procédure et la date de réalisation de la procédure. Ces éléments sont collectés au moment de l'inclusion, à partir des dossiers médicaux. D'autres détails techniques de la réalisation de la procédure tels que le temps de fluoroscopie (ou temps de scopie) représentant le temps d'émission de rayons X pendant le mode radioscopie, et le produit dose-surface, lorsqu'ils sont disponibles, ont également été recueillis. Ces données sont utiles pour estimer la dose reçue aux organes d'intérêt.

En radiologie interventionnelle, la grandeur dosimétrique la plus utilisée pour estimer la dose délivrée au patient est le « produit dose-surface (PDS) ». Le PDS est disponible sur la plupart des installations radiologiques et se définit comme le produit de la dose moyenne absorbée dans l'air dans la section droite du faisceau de rayons X (en l'absence du milieu diffusant) par la surface de cette section. La valeur totale du PDS pour une procédure donnée est la somme des PDS de chaque exposition. Cette grandeur est exprimée généralement en Gy.cm² et est mesurée à l'aide d'une chambre d'ionisation à transmission installée à la sortie du tube à rayons X.

D'autres éléments tels que le système d'angiographie utilisé pour l'examen, y compris le type et la marque du système, le type et la taille (en centimètres (cm)) du détecteur d'images et la filtration fixe des rayons X ont été recueillis au niveau de certains services participant à l'étude.

Au niveau du centre de Necker, des rapports dosimétriques détaillés émis par le système d'angiographie à la fin de chaque procédure ont été collectés sur la période de 2010 à 2013. Ces

rapports dosimétriques, comme nous le verrons dans la section 3.2.2. , détaillent les caractéristiques du déroulement de la procédure et de l'exposition du patient.

3.1.2.2. Les données caractéristiques de l'évènement d'intérêt

Les données relatives aux diagnostics de cancers pendant le suivi ont été obtenues à partir du RNCE. Ce registre national recense tous les cas de cancers survenant chez les enfants de moins de 15 ans en France métropolitaine, depuis 1990 pour les hémopathies malignes et depuis 2000 pour les « cancers solides » (y compris les tumeurs bénignes du SNC). Depuis 2011, le RNCE a été étendu aux résidents des Départements d'Outre-Mer (DOM) et aux adolescents de moins de 18 ans à la date du diagnostic. Au moment du dernier croisement en novembre 2019, les données du RNCE étaient exhaustives jusqu'au 31/12/2014 et non exhaustives sur l'année 2015 du fait d'un blocage transitoire de l'accès aux dossiers.

Pour chaque diagnostic de cancer enregistré dans le RNCE, les données suivantes ont été collectées : le libellé (en texte) du diagnostic, le code topographique, le code morphologique, le groupe diagnostic selon la Classification Internationale des Cancers de l'Enfant troisième version (ICCC3), les mentions de tumeur borderline (oui/non) et de deuxième tumeur (donnée non exhaustive), la mention des syndromes génétiques (s'il en existe) et la mention de décès (Oui/Non).

Deux interrogations successives du RNCE ont été réalisées : en septembre 2016 et en septembre 2019, pour l'ensemble des enfants éligibles. La correspondance des identifiants a été vérifiée au cas par cas en présence de divergences entre les noms et/ou prénoms RNCE et les nom et/ou prénom COCCINELLE, notamment grâce aux dossiers médicaux conservés par le registre, aux comptes rendus des procédures et aux fichiers sources des centres participant à l'étude, qui sont conservés au sein du laboratoire (LEPID).

3.1.2.3. Les données du Répertoire National d'Identification des Personnes

Physiques (RNIPP)

Le statut vital des patients inclus a été obtenu lors du croisement avec le RNIPP en 2019. Le protocole initial de l'étude avait prévu une recherche des causes médicales du décès pour les patients décédés durant le suivi de la cohorte. Cependant pour les patients dont le statut vital était indiqué comme décédé lors du croisement avec le RNIPP, les causes médicales des décès n'ont pas pu être obtenues auprès du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC) comme initialement prévu, suite à une modification de la réglementation relative à la protection des données (loi du 23 mai 2018 sur le règlement général sur la protection des données (RGPD)). Ces informations pourront être recueillies une fois que l'ensemble des mesures de sécurité des systèmes d'hébergement des données imposées par la loi auront été mises en place. Les causes médicales des décès ne seront donc pas étudiées dans cette thèse.

3.1.2.4. Les données provenant du SNDS (Système National des Données de Santé)

Une autre source d'information importante utilisée dans cette thèse est le SNDS. Cette base de données nationale regroupe les données de consommation de soin dans les établissements de santé, publics et privés en France. Le SNDS a été créé par la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016 et constitue une évolution du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). Il est géré par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS).

Le croisement de la cohorte avec les données du SNDS a permis de recueillir :

- Les données de l'Assurance Maladie dont le datamart de consommation inter régime (DCIR).

- Les données des établissements de santé, issues du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations (PMSI).

Le DCIR comprend les données individuelles anonymisées de l'ensemble des remboursements effectués par l'assurance maladie, les données sociodémographiques et médicales sur les prestations des patients et des informations sur les professionnels de santé. Ces données sont chaînables avec celles du PMSI, ce qui permet d'identifier les parcours de soin. Le croisement de la cohorte avec le SNDS a été réalisé sur la base d'un appariement probabiliste en utilisant des données nominatives (nom – prénoms), la date et le lieu de naissance et le lieu de résidence. Toutes les données de soin ont été extraites quelle que soit la date d'hospitalisation, y compris pour des séjours d'hospitalisation n'ayant pas occasionné la réalisation d'une procédure de cathétérisme cardiaque. La période de disponibilité des données s'étendait de 2006 à 2016 ; sur cette période, les diagnostics des affections étaient codés selon la CIM-10 et la codification des actes réalisée selon la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM).

Le croisement de la cohorte avec le SNDS a été nécessaire afin d'identifier les enfants présentant des facteurs de prédisposition au cancer et ceux ayant reçu des actes diagnostiques à l'origine d'une exposition aux rayonnements ionisants ainsi que le type d'acte reçu comme expliciter dans la section suivante.

3.1.2.4.1. Collecte et traitement des données cliniques issues du SNDS

Le croisement avec le SNDS a été effectif pour 56% de la cohorte. Les raisons de l'échec de l'appariement du reste de la cohorte étaient liées principalement à l'absence de code postal de naissance, notamment pour les villes de Paris et Lyon ou le code incluant le numéro d'arrondissement n'était pas disponible, ou à un code postal de naissance erroné. Pour les patients appariés avec succès avec le SNDS, des algorithmes spécifiques de recherche à travers les tables du SNDS ont été élaborés

en fonction des types de données à collecter selon un guide préalablement établi (confère guide de recherche des actes dans le SNDS, Annexe 3).

3.1.2.5. Les procédures de cathétérisme cardiaque manquantes dans la cohorte :

Pour certains patients, seuls le nom, le prénom, la date de naissance et la date de réalisation de la procédure ont été renseignés dans les fichiers sources issus des centres. Le type de procédure reçue ou le libellé exact de la procédure étant manquant. Pour ces patients, lorsqu'ils sont présents dans le SNDS, le libellé de la procédure est recherché et récupéré à l'aide d'algorithmes spécifiques en utilisant les informations susmentionnées disponibles en plus du mois, de l'année et du centre de réalisation de la procédure. Ces procédures étaient individualisées dans le SNDS à partir de leur code CCAM et rajoutées dans la base globale. Les patients dont l'appariement avec le SNDS a conduit à un échec et pour lesquels le libellé de la procédure reçue n'était pas disponibles étaient définitivement exclus des analyses du fait l'impossibilité de définir une dose car ne sachant pas le type de procédure.

3.1.2.6. Les expositions aux actes de radiodiagnostic

Les expositions médicales aux rayonnements ionisants dans le cadre des examens de radiodiagnostic comme les examens de scanographie, de radiologie conventionnelle et de médecine nucléaire, ont également été recherchées à l'aide d'algorithmes spécifiques codés sous R et sous SAS, en utilisant les codes CCAM de ces actes (Annexe 3). Les examens scanner sont la seconde source d'irradiation diagnostique chez les patients porteurs d'une cardiopathie congénitale [4, 115]. Les autres examens diagnostiques délivrant en général des doses beaucoup plus faibles, seules les doses de la scanographie et du cathétérisme cardiaque ont été prises en compte dans l'analyse, comme cela sera détaillé dans la partie dosimétrie et dans l'analyse dose-réponse.

3.1.2.7. Les données de la cohorte Enfant Scanner

En complément du SNDS, un croisement de la cohorte COCCINELLE a été effectué avec la cohorte *enfant scanner* [89], une cohorte nationale de patients pédiatriques ayant reçu des examens de scanographie lorsqu'ils étaient âgés de 10 ans ou moins entre 2000 et 2010. Cet appariement a été fait sur la base des informations disponibles et communes aux deux bases de données telles que le nom, le prénom, la date de naissance et le sexe. Du fait de l'ancienneté de cette cohorte par rapport au SNDS, le croisement a permis de récupérer les examens de scanographie des patients communs aux deux cohortes ainsi que les doses associées. Compte tenu du fait que la cohorte Enfant Scanner avait aussi fait usage des données du SNDS comme source complémentaire de données, les patients identifiés dans la cohorte Enfant Scanner ont ensuite été appariés avec ceux identifiés uniquement à travers le SNDS afin d'éliminer tout doublon.

3.1.2.8. Les facteurs de prédisposition aux cancers

Les facteurs de prédisposition aux cancers sont des syndromes ou des affections pour lesquelles une augmentation du risque de cancer est connue. Afin d'étudier l'impact de ces facteurs sur la relation dose-réponse, une liste des facteurs de prédisposition aux cancers a été élaborée à partir de la revue de la littérature et des dires d'expert dans le cadre de la thèse de N Journy portant sur le risque de cancer lié à l'exposition au scanner [89, 90]. Afin d'évaluer l'impact potentiel de ces facteurs dans l'analyse de la relation dose-réponse, les patients porteurs de ces facteurs de prédisposition aux cancers ont été recherchés dans le SNDS à l'aide d'algorithmes prenant en compte le code CIM10 du facteur (Annexe 3). En complément des diagnostics de facteurs de prédisposition retrouvés dans le SNDS, afin de recueillir un maximum d'informations, des recherches ont été entreprises dans les comptes rendus de cathétérisme cardiaque, dans les données PMSI provenant des centres

participants et dans les données issues de l'appariement avec le RNCE (uniquement pour les patients diagnostiqués d'une tumeur maligne ou borderline).

3.1.3. Autorisation pour l'utilisation des données personnelles

Une autorisation a été obtenue auprès de la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) (Décision DR-2011-489 du 12/12/2011) permettant le traitement des données à caractère personnel pour cette étude. Compte-tenu du caractère rétrospectif de l'étude et du nombre important d'enfants inclus, la Commission a accordé une dérogation à l'obligation d'information individuelle des patients, à la condition qu'une information soit affichée dans les services de cardiologie pédiatrique participants à l'étude.

3.2. Méthodologie de reconstruction des doses

La reconstruction des doses de radiation reçues par les enfants de la cohorte est nécessaire pour permettre l'estimation du risque en fonction de la dose reçue. Cette dose n'est pas directement accessible dans les données d'exposition recueillies pour l'ensemble de la population étudiée en raison du caractère rétrospectif de cette collection. Cependant, en l'absence de données, elle peut être extraolée à partir des informations disponibles pour une partie de la cohorte. Dans cette section, la méthodologie de reconstruction des doses à l'organe sera présentée.

3.2.1. Etat de l'art

L'estimation des doses de radiation reçues lors des procédures de cathétérisme cardiaque, nécessite une modélisation de l'exposition du patient en prenant en compte le contexte physique de chaque événement d'irradiation. Les paramètres nécessaires pour décrire ce contexte physique de la réalisation de l'examen sont :

- Les paramètres géométriques décrivant la position de la table et la position du patient sur celui-ci.
- Les paramètres géométriques décrivant la taille, la direction et la position du faisceau de rayons X.
- Et les paramètres caractérisant la qualité (tension du tube, filtration) et la quantité (produit dose surface (PDS), kerma dans l'air) du faisceau de rayons X.

Ces paramètres définissant le scénario d'exposition vont permettre la reconstruction de la dose. Trois principales approches peuvent être utilisées pour la détermination de la dose d'irradiation lors des procédures de cathétérisme cardiaque :

- mesures sur des fantômes physiques anthropomorphes,
- multiplication du produit dose-surface (PDS) ou du kerma dans l'air par un facteur de conversion,
- programmes de calcul par simulation Monte Carlo.

Dans le cadre de cette thèse, seule la méthode utilisant des programmes de calcul par simulation de Monte Carlo a été utilisée, ce travail ayant été réalisé en collaboration avec unité d'expertise en radioprotection médicale de l'IRSN (UEM)⁴ par le physicien médical Serge Dreuil.

⁴ Unité d'expertise en radioprotection médicale (UEM) : IRSN/PSE-SANTE/SER/UEM

3.2.2. La reconstruction des doses

La Figure 9 montre différents paramètres géométriques décrits dans la section précédente, comme la position de la table et du patient, l'orientation du tube à rayons X et du détecteur d'image (postérieur – antérieur), l'angulation des faisceaux et les paramètres caractérisant la qualité et la quantité des faisceaux tels que la filtration, le PDS etc.. Ces paramètres déterminant la dose d'irradiation qui sera délivrée au patient, vont servir d'élément d'entrée pour la reconstruction des doses.

Les différents paramètres techniques peuvent être enregistrés sous différentes formes pour des besoins de radioprotection ou dans le cadre du suivi de la dosimétrie patient (rapport papier d'irradiation imprimé à la fin de la procédure, méta-fichier DICOM, ou logiciel spécifique de suivi de l'irradiation patient). Pour l'étude COCCINELLE, les données utilisées proviennent du centre de Necker pour lequel ces paramètres ont été sauvegardés sous forme de rapports dosimétriques imprimés à la fin de chaque procédure comme illustré à la Figure 10.

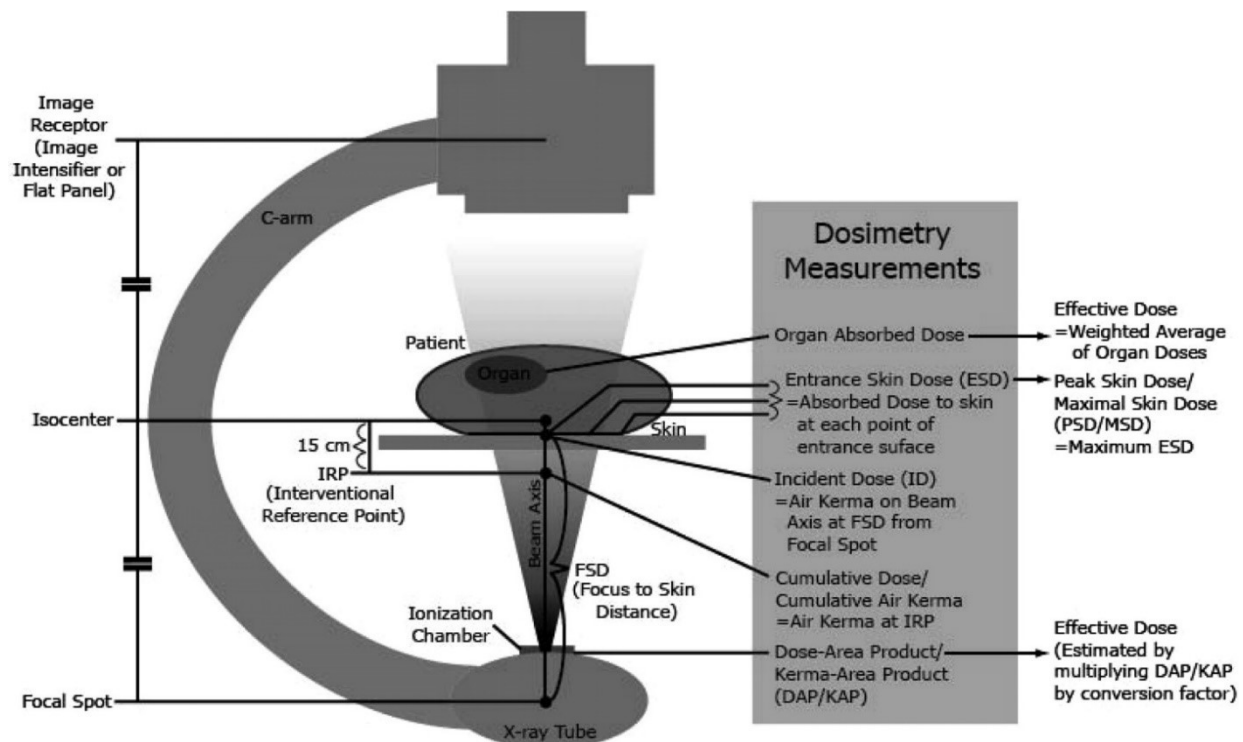


Figure 9 : Terminologie de la dosimétrie en fluoroscopie/fluorographie

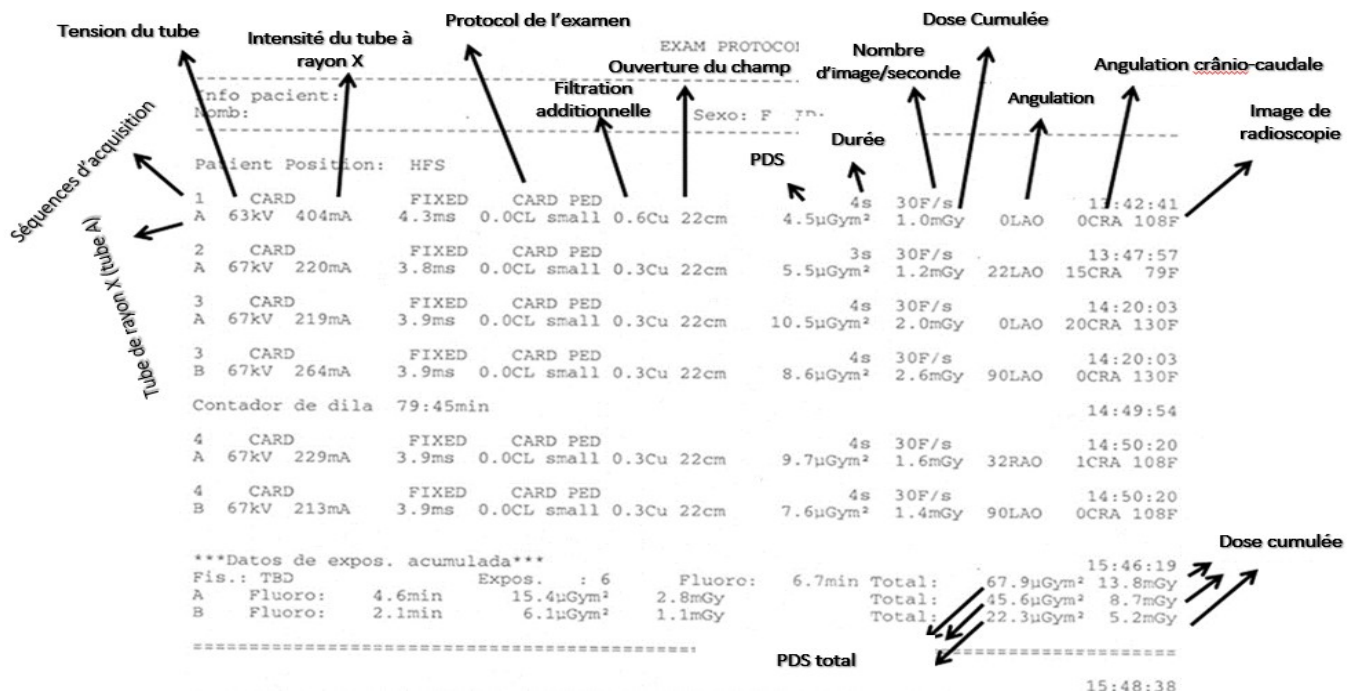


Figure 10 : Exemple de rapport dosimétrique pour les procédures du centre de Necker

3.2.2.1. Le système d'angiographie pédiatrique de l'Hôpital Necker

Le service d'angiographie pédiatrique de l'Hôpital Necker, sur la période de recueil des rapports de dose (de 2010 à 2013), était équipé d'une installation radiologique SIEMENS de type AXIOM ARTIS BC® comprenant un double arceau (Figure 11). Chaque arceau est équipé d'un tube à rayons X et d'un amplificateur de brillance. Cette installation peut fonctionner selon deux modes : le mode radioscopie et le mode radiographie. Le mode radioscopie permet de visualiser sur un écran le déroulement de l'intervention en temps réel en guidant le geste du cardiologue. Ce mode présente l'avantage d'être moins irradiant que le mode radiographie. Le mode radiographie est utilisé pour acquérir des images avec une qualité meilleure que celle du mode radioscopie en permettant une visualisation de la dynamique de diffusion du produit de contraste.

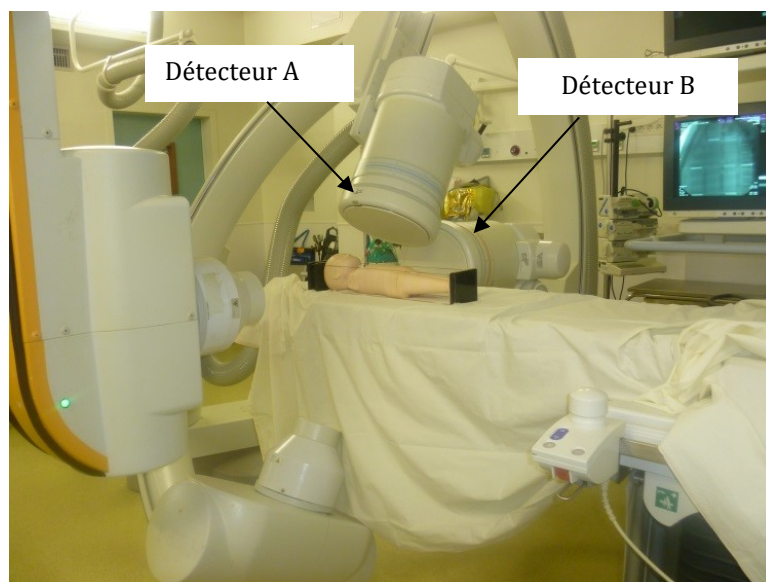


Figure 11 : Installation radiologique SIEMENS AXIOM ARTIS BC® (Hôpital Necker-Enfants-Malades)

3.2.2.2. Regroupement des procédures

La multiplicité des procédures de cathétérisme et la diversité des codages utilisés dans les différents centres participants ont nécessité la création d'une classification des procédures, permettant de regrouper plusieurs procédures proches au sein de familles de procédures pour lesquelles les paramètres d'entrée nécessaires au calcul de la dose ont été défini dans le cadre de scénarios précis (durée de la procédure, angles des faisceaux, taille du champ d'irradiation, etc.). Des familles de procédures ont été constituées puis soumises à l'avis de différents experts : des cardiologues (Pr Damien Bonnet et Dr Milani Guiti du centre Necker, Dr Sébastien Hascoët et Dr Sarah Cohen du centre chirurgical Marie Lannelongue, et du Pr Godart du CHU de Lille), un physicien médical (Dr Serge Dreuil de l'IRSN) et des épidémiologistes (Drs Marie-Odile Bernier et Estelle Rage de Moissy de l'IRSN). Finalement, douze familles de procédures thérapeutiques et trois familles de procédures diagnostiques ont été définies. L'annexe (Annexe 2) présente la liste complète des procédures ainsi que les différentes familles créées.

3.2.2.3. Exploitation des rapports dosimétriques

L'exploitation des rapports dosimétriques a fait l'objet d'un travail collaboratif entre l'UEM⁵ avec le Dr Serge Dreuil, la Cellule Valorisation des Données (CVD)⁶ avec la Dr Cecilia Damon et le LEPID⁷ avec la gestionnaire de données de l'étude COCCINELLE Tiphaine Feuillet et moi-même. Les rapports dosimétriques correspondant à 1 139 procédures réalisées entre 2010 et 2013 ont été numérisés. Puis les informations sur chaque procédure ont été extraites à l'aide d'un programme informatique établi sur Python pour constituer une base de données. Cette base de données contenait en ligne les procédures et en colonne les variables dont chacune représentait un paramètre de la liste présentée dans la section précédente (3.2.2.). Le nombre obtenu de séquences d'image en mode radiographie étant différent pour chaque procédure, les variables associées aux séquences d'images ont été créées sous forme de liste de valeurs, dont la longueur est égale au nombre total de séquences de la procédure.

Lors de la réalisation d'une procédure, l'acquisition d'une séquence d'images de radiographie est déterminée par l'angle transverse et crânio-caudal des faisceaux de rayon X, comme illustré sur la Figure 12. Cette combinaison d'angles correspond à une famille d'incidence. Au total, 15 familles d'incidence ont été identifiées. Pour chacune des 15 familles de procédure définies, les proportions relatives de chaque famille d'incidence par rapport à l'ensemble des 15 familles ont été calculées exprimant le pourcentage de séquences d'images réalisées dans cette famille par rapport au nombre total de séquences de la procédure. Les familles d'incidences permettent de calculer des proportions en fonction des variables d'intérêt telles que la taille d'ouverture du champ, la filtration additionnelle et la tension du tube. Ces proportions seront agrégées afin d'en obtenir des statistiques moyennes qui

⁵ *Unité d'expertise en radioprotection médicale (UEM) : IRSN/PSE-SANTE/SER/UEM*

⁶ *Cellule Valorisation des Données (CVD) : IRSN/DTR/D3NSI/SVDDA/CVD*

⁷ *Laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants (LEPID) : IRSN/PSE-SANTE/SESANE/LEPID*

constituent les paramètres d'entrée du logiciel PCXMC pour l'estimation des doses aux organes, en utilisant des simulations de Monte Carlo (PCXMC V2,0, STUK, Helsinki, Finlande). Le tableau de sortie du logiciel contenait les doses à l'organe par unité de PDS, par famille de procédure et par classe d'âge (définie comme 0-1, 1-4, 5-9, 10-14 et ≥ 15 ans). La dose finale à l'organe est le résultat du produit du PDS (recueilli individuellement pour une procédure donnée) par la dose estimée par unité de PDS.

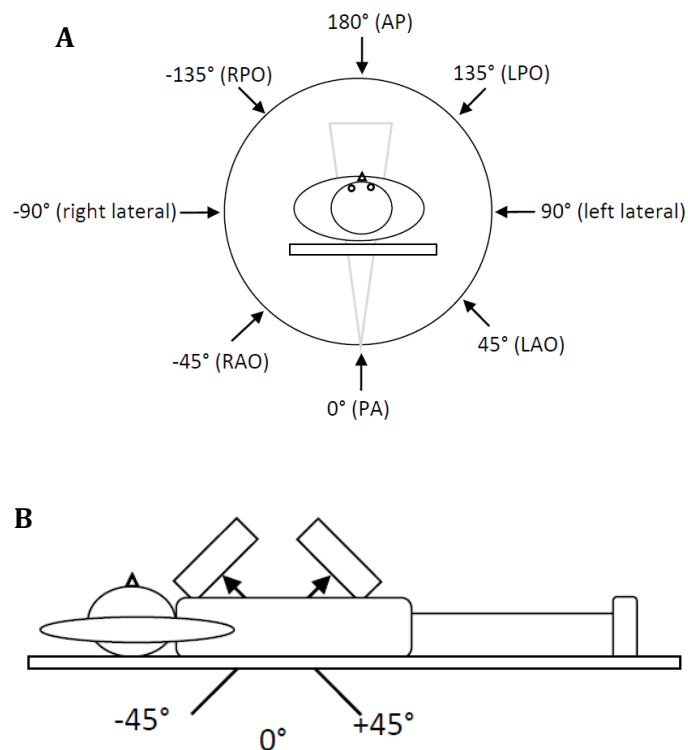


Figure 12 : Angulations du tube de rayon X et du détecteur d'image selon les différentes familles d'incidence (A) et selon l'angulation vers la tête et l'angulation vers les pieds (B).

3.2.2.4. Imputation des doses

Les doses à l'organe pour une procédure donnée ont donc été calculées à partir des familles de procédures définies selon la méthodologie présentée ci-dessus et en fonction du PDS recueilli pour chaque procédure. Néanmoins, certaines procédures n'entraient pas dans les familles de procédures définies par classe d'âge et/ou le PDS n'était pas disponible. Des extrapolations ont été faites afin

d'attribuer une dose à chaque procédure. Plusieurs situations ont été rencontrées en fonction du type d'information disponible et le calcul de la dose a été fait selon les modalités décrites dans le (Tableau 4).

Tableau 4 : Méthodologie d'extrapolation des doses à la cohorte entière à partir des informations disponibles.

Situations	Informations disponibles		Détermination de la dose
	Procédure	PDS individuel	
A	Le scénario par type de procédure et par classe d'âge est disponible	Le PDS est disponible	Calcul des doses par type de procédure et par classe d'âge
B	Le scénario par type de procédure et par classe d'âge est disponible	Pas de PDS disponible	Imputation d'un PDS à partir de la médiane de la distribution des PDS obtenues dans le cas A, Imputation par la médiane des doses par unité de PDS de procédures similaires par classes d'âge* obtenues dans le cas A,
C	Le scénario par type de procédure et par classe d'âge n'est pas disponible	Le PDS est disponible	Multiplication de cette valeur par le PDS, Imputation par la médiane des doses de l'ensemble des procédures par classes d'âge**obtenues dans le cas A
D	Le scénario par type de procédure et par classe d'âge n'est pas disponible	Pas de PDS disponible	

* : Imputation de la dose de dilatation valve aortique pour la dilatation valve pulmonaire.

Imputation de la dose de fermeture d'une communication interventriculaire (CIV)) pour la fermeture communication interauriculaire (CIA)

** : Pour les procédures complexes (dont néonatales) et les angioplasties diverses uniquement.

3.2.2.4.1. Cas particuliers : les procédures multiples

Il arrive parfois qu'au cours d'un examen le patient reçoive plusieurs procédures thérapeutiques, diagnostiques ou une combinaison de procédures diagnostiques et thérapeutiques (Exemple :

Fermeture CIV⁸ et dilatation cerclage ou cathétérisme du cœur droit et gauche avec administration de produit de contraste suivi d'une stimulation). Sur les rapports dosimétriques correspondant à ces procédures multiples, une seule valeur du PDS est enregistrée et il n'est pas possible de déterminer le PDS associé à chaque procédure.

Afin de ne pas surestimer les valeurs de dose estimée, et de pouvoir déterminer la dose correspondant à ces procédures multiples, un coefficient égal à l'inverse du nombre total de procédures a été défini et a été appliqué à la valeur du PDS enregistré. La dose finale est obtenue par la somme du produit des doses par unité de PDS de chaque procédure et la valeur du PDS, pondérée par le coefficient :

$$Dose_{PM} = \sum_{i=1}^n \frac{1}{n} * PDS * Dose_i$$

Avec $Dose_{PM}$ la dose finale de l'ensemble des procédures, n le nombre total de procédures réalisées pendant l'examen, PDS la valeur du PDS et $Dose_i$ la dose de chaque procédure prise individuellement.

3.2.3. La dose à la moelle osseuse

La moelle osseuse a été l'organe cible pour l'évaluation des risques de leucémies et des lymphomes. Le cumul de la dose à la moelle osseuse commence au premier examen de cathétérisme et se poursuit jusqu'à la fin du suivi (31/12/2015). Deux types de dose à l'organe ont été calculés :

- Les doses cumulées issues des procédures de cathétérisme cardiaque.
- Et les doses cumulées issues des procédures de cathétérisme cardiaque plus celles de la scanographie. Toutes les doses cumulées ont été calculées en appliquant une période dite de « lag » de 2 ans à partir de la date de la procédure (ou de l'examen).

⁸ CIV : communication interventriculaire

3.3. Méthodologie d'analyse statistique

Cette partie décrit les méthodes statistiques utilisées dans les deux dernières parties de ce travail de thèse. Deux types d'analyses ont été conduites : (i) une analyse d'incidence comparant l'incidence des cancers observés dans la cohorte à celle de la population générale française et (ii) l'analyse de la relation dose-réponse entre la survenue des cancers et l'exposition aux rayonnements ionisants lors des procédures de cathétérisme cardiaque.

3.3.1. Les personnes-années

Pour chaque patient inclus, le suivi a débuté à la date de la première procédure de cathétérisme enregistrée jusqu'à la date de sortie définie comme le minimum entre la date de décès, la date du premier diagnostic de cancer, la date du 18^{ème} anniversaire ou le 31 décembre 2015. Pour les analyses site-spécifique (leucémie, lymphome, tumeurs du SNC et « cancers solides »), le suivi est arrêté à la date de diagnostic du premier cancer quel qu'en soit le site tumoral. En effet, les risques de second cancer associés aux traitements par radiothérapie ou par chimiothérapie sont largement supérieurs à ceux potentiellement induits par le cathétérisme cardiaque. Dans ce contexte, il est donc impossible d'individualiser les risques liés aux procédures de cathétérisme cardiaque de ceux liés au premier cancer. A l'inverse, le suivi est poursuivi après un diagnostic de tumeur bénigne ou borderline. Le décompte des personnes-années se définit pour un patient donné par la somme des années de suivi entre le premier cathétérisme cardiaque et la date de fin de suivi. La somme des personnes-années de tous les patients suivis donne le nombre total de personnes-années dans la cohorte.

Dans certaines analyses de sensibilité prenant en compte une période d'exclusion, le décompte des personnes-années commence à la fin de la période d'exclusion pour tous les patients suivis. Les patients suivis pour une durée inférieure à celle de la période d'exclusion sont donc exclus et ne sont pas pris en compte dans les analyses.

3.3.2. Calcul des doses cumulées à la moelle osseuse

L'exposition aux rayonnements ionisants lors des procédures de cathétérisme cardiaque est caractérisée par la dose cumulée (en mGy). Pour les analyses doses-risques présentées dans cette thèse (analyses du risque des leucémies, des lymphomes et des cancers hématopoïétiques (leucémies et lymphomes combinés), la moelle osseuse a été considérée comme l'organe cible et la dose cumulée à cet organe est celle utilisée dans les estimations de risque.

Le calcul de la dose cumulée est réalisé à partir de la première procédure de cathétérisme cardiaque marquant l'entrée dans la cohorte jusqu'au début d'une période de latence (ou *lag*) précédant la fin du suivi. L'application de cette période de latence repose sur le principe d'un délai minimal entre l'initiation du processus tumoral liée à l'exposition à un facteur donné et la survenue du cancer. D'après les données de la littérature sur les expositions aux rayonnements ionisants [5], il est généralement considéré comme au moins de 2 ans pour la leucémie. De ce fait, dans les analyses doses-réponses présentées dans cette thèse, un délai de latence de 2 ans a été appliqué. Cela signifie que, pour les patients ayant présenté un diagnostic de cancer hématopoïétique, les doses reçues dans les 2 années précédant le diagnostic de cancer ne sont pas incluses dans le calcul de la dose cumulée à la moelle osseuse. Selon ce principe, les sujets suivis pendant moins de 2 ans (y compris ceux ayant eu un diagnostic de cancer dans les deux premières années) ne sont pas exclus de l'analyse mais sont considérés comme présentant une dose cumulée nulle (considérés comme des sujets non exposés).

Dans les analyses où les doses cumulées liées au cathétérisme cardiaque et à la scanographie ont été utilisées, la période de latence de 2 ans a été appliquée à chaque type d'exposition (cathétérisme ou scanner) prise séparément avant d'effectuer leur somme cumulée sur les années de suivi.

3.3.3. Estimation des ratios d'incidence standardisée (SIR)

Les incidences de cancer observées dans la cohorte ont été comparées à celles attendues dans la population générale française par standardisation indirecte avec estimation des ratios d'incidence standardisée (SIR). Pour l'inférence statistique du SIR, les personnes-années ont été regroupées en I strates définies selon le sexe, la catégorie d'âge atteint et l'année calendaire. Le nombre de cas observés dans la strate i ($i = 1, \dots, I$) pour un évènement d'intérêt, noté O_i peut être décrit comme le résultat d'un tirage aléatoire dans la loi de Poisson suivante :

$$O_i | \lambda, E_i \sim \text{Poisson}(E_i * \lambda) \quad \text{Équation 25}$$

Où E_i désigne le nombre de cas attendus dans la strate i .

E_i est calculé en appliquant le taux d'incidence λ_i^{ref} disponible pour cette strate i dans la population de référence à la population d'étude suivant la formule :

$$E_i = n_i * \lambda_i^{ref} \quad \text{Équation 26}$$

Où n_i désigne le nombre de personnes-années dans la strate i , Les O_i étant des variables aléatoires indépendantes, le nombre total de cas observés, noté $= \sum_{i=1}^I O_i$, suit la loi de Poisson suivante :

$$O | \lambda, E \sim \text{Poisson}(E * \lambda) \quad \text{Équation 27}$$

Avec $E = \sum_{i=1}^I E_i$ le nombre total de cas attendu.

Le paramètre λ désigne le risque relatif encore connu sous le nom de ratio d'incidence de l'évènement d'intérêt entre la cohorte et la population Française. Il est supposé identique dans toutes les strates i . L'estimateur du maximum de vraisemblance de ce paramètre inconnu λ est plus connu sous le nom de ratio d'incidence standardisé ou SIR. La forme analytique de l'équation s'écrit de la façon suivante :

$$SIR = \hat{\lambda} = \frac{O}{E} \quad \text{Équation 28}$$

Cet indicateur statistique s'interprète comme un risque relatif. Une valeur de SIR significativement supérieure (ou inférieure) à 1 permet de conclure à un excès (ou à un moindre risque) d'incidence de cancer dans la cohorte par rapport à la population française [116, 117].

L'incertitude d'estimation sur le vrai ratio d'incidence λ entre la population d'étude et la population de référence peut être quantifiée par un intervalle de confiance. Dans cette thèse, seule l'approche la plus utilisée et le plus souvent implémentée dans les logiciels statistiques (R, SAS ou EPICURE) a été utilisée pour construire un intervalle de confiance permettant d'encadrer le « vrai » SIR dans la cohorte [118].

La borne inférieure λ_{inf} de l'intervalle de confiance de niveau $100*(1-\alpha)\%$ (avec le risque de première espèce $\alpha = 0,05$) est donnée par :

$$\lambda_{inf} = \frac{O}{E} \left(1 - \frac{1}{9*O} - \frac{Z_{1-\alpha/2}}{3*\sqrt{O}} \right)^3 \quad \text{Équation 29}$$

La borne supérieure λ_{sup} de l'intervalle de confiance de niveau $100*(1-\alpha)\%$ est donnée par :

$$\lambda_{sup} = \frac{(O+1)}{E} \left(1 - \frac{1}{9*(O+1)} - \frac{Z_{1-\alpha/2}}{3*\sqrt{(O+1)}} \right)^3 \quad \text{Équation 30}$$

Avec $Z_{1-\alpha/2}$ le quantile d'ordre $1 - \alpha/2$ de la loi normale centrée réduite.

Les taux d'incidence de référence au niveau national pour les cancers pédiatriques ont été fournis par le RNCE [119, 120]. Les standardisations ont été effectuées sur l'âge atteint défini en 5 strates de 0-1 an, 1-5 ans, 5-10 ans et 10-15 ans, sur l'année calendaire du diagnostic de cancer définie en 3 strates : 2000-2005, 2005-2010 et 2010-2015 et enfin sur le sexe (garçon et fille). Cinq groupes de cancers ont été définis selon la fréquence des cas observés : tous les cancers (qui comprend tous les types de

cancers pédiatriques (ICCC3 : I - XII), les leucémies (ICCC3 : Ia, Ib, Ic, Id, Ie), les lymphomes (ICCC3 : IIa-IIc), les tumeurs du SNC (ICCC3 : IIIb, IIIc, IIIe, IIIf) et les « cancers solides » à l'exclusion des tumeurs du SNC (ICCC3 : IV, VI, VIII - XII). Les analyses ont aussi été conduites en fonction du nombre de procédures reçues par les patients, sous la forme d'une variable catégorielle en trois classes : 1, 2 et ≥ 3 procédures. Des SIR ont été estimés pour chaque classe de cette variable.

Afin de prendre en compte une période minimale entre l'exposition et la survenue du cancer, compte tenu que la majorité des patients n'avaient reçu qu'une seule procédure, des analyses de sensibilité ont considéré des périodes d'exclusion de deux et cinq ans entre la première exposition et l'apparition du cancer, en excluant respectivement les patients chez lesquels un cancer a été diagnostiqué dans les deux et cinq ans après la première procédure de cathétérisme ainsi que les patients suivis moins de deux ou cinq ans.

3.3.4. Analyse de la relation dose-réponse

L'analyse de la relation dose-réponse entre le risque de cancers et l'exposition aux rayonnements ionisants lors des procédures de cathétérisme cardiaque est basée sur une comparaison interne à la cohorte, avec une population de référence composée de patients très peu exposés.

Deux estimateurs de risque ont été utilisés en fonction du contexte épidémiologique (d'exposition aux rayonnements ionisants). Le premier, le risque relatif (RR), est un estimateur bien connu en épidémiologie générale et le deuxième, l'excès de risque relatif (ERR), est un estimateur plutôt classique en épidémiologie des rayonnements ionisants [121]. La relation entre ces deux estimateurs peut s'écrire de la façon suivante :

$$RR_{(D)} = 1 + \beta D \quad \text{Équation 31}$$

où $RR_{(D)}$ est le risque relatif associé à la dose cumulée D , le paramètre β représentant l'ERR par unité de dose.

Le risque relatif correspond au rapport du risque de cancers pour une dose cumulée D sur le risque de base, c'est-à-dire le risque de cancer sans exposition. L'ERR, la portion du risque relatif imputable à la dose, traduit l'augmentation du risque relatif lorsque la dose augmente d'une unité.

Afin d'estimer les paramètres de ce modèle, on utilise une régression de Poisson (régression log-linéaire pour le RR et une régression linéaire pour l'ERR). L'utilisation d'un modèle de Poisson se base sur le postulat que le nombre de cas de cancers observés est la réalisation d'une loi de Poisson, c'est-à-dire que la probabilité que le nombre de cas soit égal à o est :

$$P(\text{nombre de tumeurs} = o) = \frac{e^{-\lambda*n}(\lambda*n)^o}{o!} \quad \text{Équation 32}$$

où n est le nombre de personnes-années et λ , le paramètre de la loi de Poisson, est le taux d'incidence. Sous cette hypothèse, λ est constant. Afin de ne pas s'éloigner de cette hypothèse, la cohorte est regroupée en tableau de contingence de strates homogènes telles que le risque de cancers au sein de chaque strate soit le plus constant possible. La cohorte est donc stratifiée sur les variables potentiellement liées au risque spontané de cancers (j strates, $1 \leq j \leq J$), ainsi que sur k catégories de dose cumulée ($1 \leq k \leq K$). La catégorie de dose $k = 1$ est la catégorie de dose de référence, c'est-à-dire très faible dose. Pour une strate (j, k) donnée, le nombre de cancers observés o_{jk} , le nombre de personnes-années n_{jk} et le taux d'incidence λ_{jk} s'écrivent :

$$o_{jk} = n_{jk} * \lambda_{jk}, \quad \text{Équation 33}$$

Le risque relatif de cancers correspondant à D_{jk} , la dose cumulée moyenne au sein de la strate (j, k) peut s'écrire :

$$RR_{(D_{jk})} = \frac{\lambda_{jk}}{\lambda_j}, \quad \text{Équation 34}$$

Cette équation devient par transformation

$$\lambda_{jk} = \lambda_j * RR_{(D_{jk})} \quad \text{Équation 35}$$

Sachant $RR_{(D)} = 1 + \beta D$ on a l'équation pour l'ERR :

$$\lambda_{jk} = \lambda_j * (1 + \beta D_{jk}) \quad \text{Équation 36}$$

Où λ_j est le taux de base (encore appelé risque de base) dans la strate j . Dans le cadre de cette thèse, le taux de base a été modélisé en utilisant une fonction paramétrique de l'âge atteint A (défini en 3 strates <5, 5-10 et ≥ 10 ans), du sexe S (en 2 strates : garçons et filles) et de la présence des facteurs de prédisposition aux leucémies et ou aux lymphomes FP (en 3 strates : Non, Oui et Inconnu (pour les patients pour lesquels cette information est indisponible)), le tout définissant un modèle de risque relatif final sous la forme :

$$\lambda_{(A,S,FP,D)} = \lambda_{(A,S,FP)} e^{\delta D} \quad \text{Équation 37}$$

Avec le taux de base :

$$\lambda_{(A,S,FP)} = n * e^{\alpha_1 A_{5-10 \text{ vs } <5} + \alpha_2 A_{\geq 10 \text{ vs } <5} + \alpha_3 S_{Femme \text{ vs } Homme} + \alpha_4 FP_{Oui \text{ vs } Non} + \alpha_5 FP_{Inconnu \text{ vs } Non}} \quad \text{Équation 38}$$

Les paramètres définissant le modèle du taux de base ont été sélectionnés sur la base du critère d'information d'Akaike (AIC : *Akaike information criterion*). L'AIC mesure la qualité du modèle statistique en pénalisant les modèles en fonction du nombre de paramètres afin de satisfaire le critère de parcimonie. Dans un premier temps un premier modèle a inclus l'ensemble des variables explicatives (l'âge à la première exposition, le sexe, l'âge atteint, la période de naissance, la durée de suivi, la période calendaire et la présence de facteur de prédisposition (FP)). Une procédure de sélection pas-à-pas en mode « backward » a été utilisé et le modèle avec l'AIC le plus faible (l'âge atteint, le sexe et la présence de facteur de prédisposition) a été retenu. La dose n'a pas été un paramètre retenu sur la base de l'AIC mais a été introduit en tant que variable d'intérêt. L'âge à la première exposition était préalablement retenu sur la base de l'AIC mais a été par la suite exclu du

modèle du fait d'une colinéarité avec l'âge atteint. Le paramètre δ de l'équation ci-dessus représente l'estimation par le maximum de vraisemblance sur l'échelle logarithmique du risque relatif de cancers correspondant à la dose cumulée.

En raison du faible nombre de cas de cancers enregistré dans la cohorte, seuls les cancers ayant un nombre de cas suffisamment grand (au moins 15 cas) pour des estimations ont été étudiés. Des estimations de risque ont été effectuées pour les leucémies, les lymphomes et les cancers hématopoïétiques. Toutes les analyses doses-réponses ont été effectuées en utilisant la dose cumulée à la moelle osseuse avec un lag de deux ans, celle-ci étant aussi considérée comme un proxy de la dose reçue par les ganglions dans le cadre de l'analyse sur le risque de lymphome. Les catégories de dose pour la constitution des strates ont été définies en fonction des quartiles de distribution des doses cumulées et du nombre de cancer dans chaque catégorie de telle façon que les estimations de risque puissent être faites pour chaque catégorie de dose.

Les paramètres des modèles ont été estimés par la méthode du maximum de vraisemblance et les bornes des intervalles de confiance (IC) de niveau $100 * (1 - \alpha)\%$ (avec le risque de première espèce $\alpha = 0,05$) des RR ont été calculés d'après le profil de vraisemblance des estimateurs [122]. Les IC de niveau $100 * (1 - \alpha)\%$ des ERR sont estimés par la méthode de Wald en raison de problèmes d'estimation que peut engendrer le rapport de vraisemblance dus au fait que le risque, exprimé en excès de risque, était faible ainsi que le nombre de cas. Tous les tests statistiques sont bilatéraux, avec un risque de première espèce $\alpha = 0,05$. Le tableau de contingence des personnes-années et les modèles statistiques ont été définis à partir des modules DATAB et AMFIT respectivement, à l'aide du programme EPICURE [123], tandis que les analyses descriptives ont été effectuées à l'aide du logiciel R [124].

3.3.4.5. Effet modifiant

Afin d'examiner l'impact de différents facteurs de prédisposition (tous facteurs de prédisposition à la leucémie et/ou au lymphome, dont la transplantation d'organe, le syndrome de Down et le syndrome de Noonan) sur les estimations d'ERR, un variant au modèle a été utilisé :

$$\lambda_{jk} = \lambda_j * (1 + \beta D_{jk} e^{\gamma Z_j}) \quad \text{Équation 39}$$

où Z_j est alternativement la présence de facteur de prédisposition. Dans les analyses sur le risque de cancer hématopoïétique, les facteurs prédisposant à la leucémie et/ou au lymphome (tous facteurs confondus), la transplantation d'organe, le syndrome de Down ou le syndrome de Noonan (variables définies en 3 strates : Oui, Non et Inconnu) ont été alternativement les valeurs prises par le paramètre Z_j . Dans les analyses sites spécifiques, seuls les facteurs prédisposant au cancer étudié ont été considérés dans les valeurs de Z_j . L'effet modifiant traduit un rapport en fonction des valeurs prises par Z_j . La significativité de l'effet modifiant a été étudiée par le test du rapport de vraisemblance (LRT : pour *Likelihood Ratio Test* en anglais) en comparant l'adéquation de l'ajustement aux données dans les deux modèles (emboîtés) dont l'un avec effet modifiant et l'autre sans effet modifiant, afin de déterminer celui qui offre le meilleur ajustement par rapport aux données de la cohorte.

3.3.4.6. Analyses de sensibilité

Les estimations de risque ont été effectuées en première intention en utilisant la dose cumulée à la moelle osseuse des procédures de cathétérisme cardiaque. Afin d'évaluer l'impact de l'exposition aux examens de scanographie, une analyse de sensibilité a été conduite en utilisant la dose cumulée issue du cathétérisme cardiaque et de la scanographie chez les patients ayant eu des examens de scanographie durant la période de suivi. Une seconde analyse de sensibilité a été conduite en excluant les patients ayant été suivi moins de 2 ans dans la cohorte ou ayant développé un cancer dans les deux

premières années de suivi pour tenir compte du fait que les cancers survenant dans les deux premières années de l'exposition aux rayonnements ionisants pouvaient être découverts plus ou moins fortuitement lors d'hospitalisations pour le cathétérisme initial. De ce fait le décompte des personnes-années a débuté 2 ans après la première exposition après application d'une période d'exclusion de 2 ans.

Chapitre 4 : Résultats

Ce chapitre présente les résultats des axes deux et trois du travail de thèse portant sur la comparaison de l'incidence des cancers dans la cohorte par rapport à la population générale et l'analyse de la relation dose-réponse.

4.1. Présentation de la population d'étude

4.1.1. Résultat des inclusions

Sur la période 2000 à 2013, dans les 15 centres participants à l'étude, 18 906 patients ayant reçu 25139 procédures de cathétérisme cardiaque ont été identifiés. Après identification des doublons (des patients traités dans plusieurs centres au cours de la période d'étude) et exclusion des patients pour lesquels le type de procédure n'a pas pu être identifié à partir des dossiers médicaux (procédures inconnues) et des données du SNDS, ceux dont le sexe était inconnu, ceux ayant des incohérences sur les dates telles que la date de naissance, de décès, de l'examen ou du diagnostic de cancer, ainsi que ceux ayant eu un diagnostic de cancer avant leur premier examen de cathétérisme cardiaque, 17 104 patients ayant bénéficié de 22 227 procédures ont été inclus dans l'analyse (Figure 13).

Sur les 17 104 sujets retenus dans la cohorte, 51 % étaient des garçons. La durée médiane du suivi était de 5,9 ans (IQR 6,4 ans) pour un suivi total de 110 337 personnes-années. Les enfants de moins d'un an lors de leur première procédure représentaient 38,7% de l'ensemble de la cohorte. L'âge médian à la fin du suivi était de 10,8 ans (IQR 9,3 ans). Les caractéristiques des patients de l'étude sont décrites dans le Tableau 5.

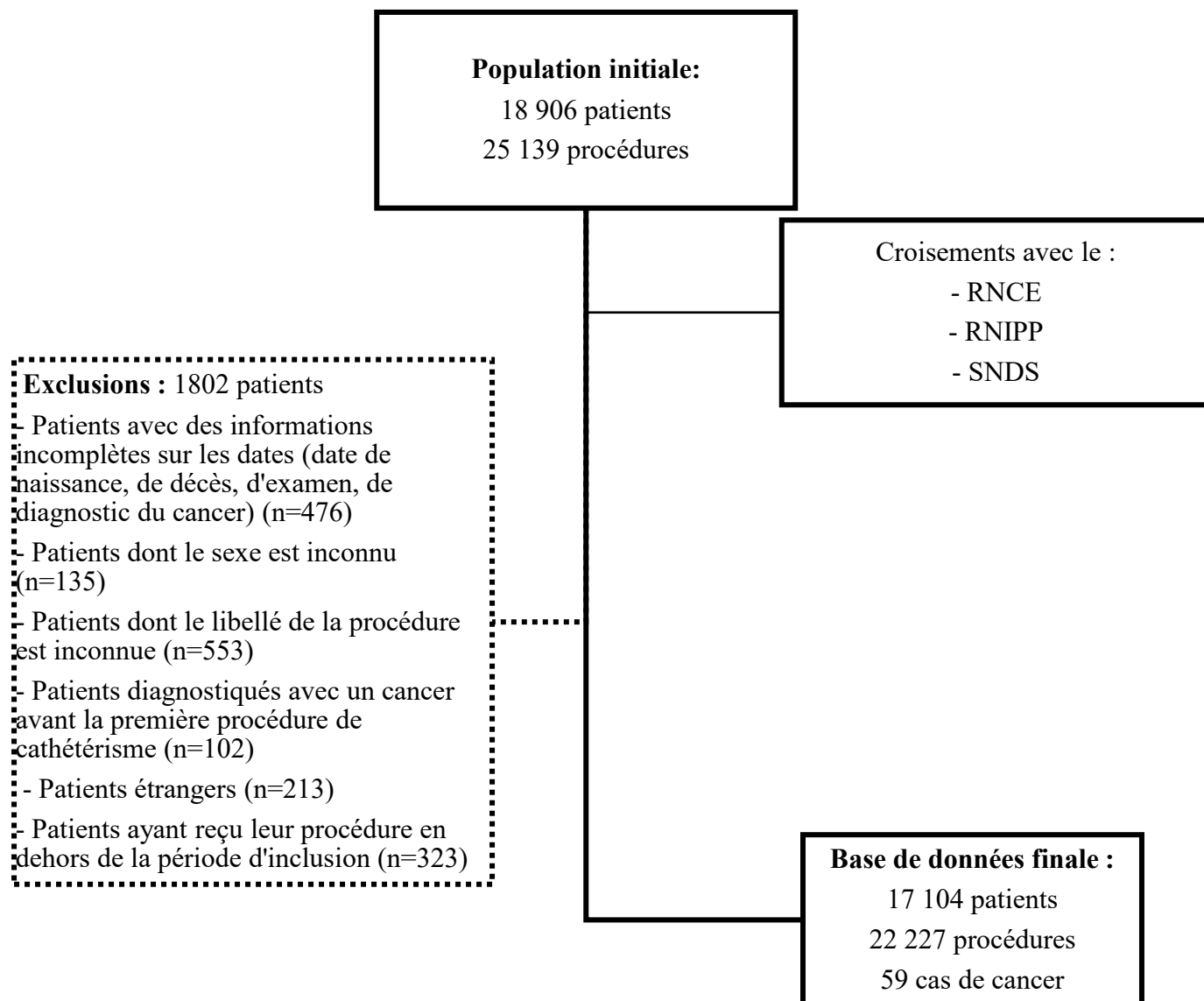


Figure 13 : Sélection des patients et constitution de la population d'étude

Tableau 5 : Description de la cohorte en fonction de l'âge à la première exposition, de la période de naissance, et des facteurs de prédisposition (FP) aux leucémies et ou aux lymphomes.

	Total (N=17104)	SNDS/PMSI : Oui *		SNDS/PMSI : Non *	P **
		FP Oui (N=686)	FP Non (N=10226)	FP Inconnu (N=6192)	
Garçons, N (%)	8736 (51,1)	355 (51,7)	5187 (50,7)	3194 (51,6)	0,30
Âge moyen (années) à la première procédure de CC (ET)	4,5 (4,8)	5,2 (5,3)	4,5 (4,8)	4,4 (4,7)	0,07
Âge moyen (années) en fin de suivi (ET)	10,7 (5,4)	10,7 (5,6)	10,4 (5,2)	11,2 (5,6)	<0,01
Âge moyen (années) au diagnostic du cancer (ET)	9,1 (5,7)	8,9 (5,5)	10,4 (5,7)	8,1 (6,1)	0,50
Âge à la première procédure de CC, N (%)					
< 5 ans	11139 (65,1)	425 (62)	6693 (65,5)	4021 (64,9)	<0,01
5-10 ans	3103 (18,1)	112 (16,3)	1796 (17,6)	1195 (19,3)	
>10 ans	2862 (16,7)	149 (21,7)	1737 (17,0)	976 (15,8)	
Période de naissance, N (%)					
< 2000	4776 (27,9)	224 (32,7)	2491 (24,4)	2061 (33,3)	<0,01
A partir de 2000	12328 (72,1)	462 (67,3)	7735 (75,6)	4131 (66,7)	
Types de cancers					
Cancers (tous sites confondus), N	59	16	20	23	0,70
Leucémies, N (%)	15 (25,4)	8 (50,0)	3 (15,0)	4 (17,4)	0,60
Lymphomes, N (%)	23 (39,0)	7 (43,8)	8 (40,0)	8 (34,8)	0,90
Tumeurs du SNC, N (%)	6 (10,2)	0 (0,0)	3 (15,0)	3 (13,0)	0,70

CC : Cathétérisme cardiaque, ET : Ecart-type, SNC : Système nerveux central, FP : Facteurs de prédispositions aux leucémies et ou aux lymphomes, , * : Patients de la cohorte dont des informations complémentaires (notamment sur les facteurs de prédisposition aux cancers) sont disponibles (oui ou non) à partir du SNDS et ou du PMSI, **: Valeur de p comparant les patients dont les données sont disponibles dans le SNDS/PMSI (SNDS/PMSI : OUI) à ceux dont les données ne sont pas disponibles à partir de ces sources (SNDS/PMSI : NON),

4.1.2. Les facteurs de prédisposition aux cancers

Les recherches dans le SNDS, le PMSI, les dossiers médicaux et le RNCE ont permis d'identifier 718 patients avec au moins un facteur de prédisposition aux cancers. Parmi les facteurs de prédisposition observés, le syndrome de Down, le syndrome de Noonan et la transplantation d'organe étaient les facteurs les plus fréquents et représentaient près de 86,4% de l'ensemble des facteurs de risque retrouvés. La prévalence des facteurs de prédisposition aux cancers (tous sites) dans la cohorte était de 65,80 pour 1000 patients. Le Tableau 6 présente la distribution des facteurs de prédisposition rencontrés.

4.1.3. Le statut vital

Le croisement de la cohorte avec le RNIPP a été réalisé en septembre 2019. Ce croisement a permis d'identifier le statut vital pour 76% de la population d'étude sur la période 2000–2013. Au total pour toutes sources confondues (y compris les recherches dans les dossiers médicaux et dans le RNCE), 803 décès ont été dénombrés dans la cohorte, représentant 6,5% de la population d'étude.

Tableau 6 : Nombre, fréquence et prévalence des différents types de facteurs de prédisposition par type de cancer

	Facteur prédisposant à :			Nombre de patients*	Fréquence	Prévalence (pour 1000 patients)
	Leucémie	Lymphome	Tumeurs du SNC			
<i>Affections génétiques</i>						
Syndrome de Down	x			318	44,29	29,14
Syndrome de Noonan	x			116	16,16	10,63
Autres phacomatoses**			x	23	3,2	2,11
Syndrome de Klinefelter		x		10	1,39	0,92
Anémie de Fanconi	x			9	1,25	0,82
Syndrome de Bloom	x	x		8	1,11	0,73
Rétinocytome (RB1)			x	8	1,11	0,73
Xeroderma pigmentosum	x		x	7	0,97	0,64
Néoplasie endocrinienne multiple (type 1)			x	1	0,14	0,09
Polypose adénomateuse familiale			x	1	0,14	0,09
Ataxie télangiectasie	x	x		1	0,14	0,09
<i>Immunodéficiences</i>						
Transplantation d'organe	x	x		220	30,64	20,16
Immunodéficiences sévères combinées	x	x		11	1,53	1,01
Immunodéficiences communes variables	x	x		9	1,25	0,82
VIH/SIDA		x		6	0,84	0,55
Syndrome de Wiskott-Aldrich	x	x		1	0,14	0,09
Total				718	100	65,80***

*: Un patient peut avoir un ou plusieurs facteurs à la fois (des combinaisons de facteurs),

** : Autres phacomatoses incluant les neurofibromatoses (type 1 et 2),

***: Prévalence calculée sur la base des 10912 patients correctement retrouvés dans le SNDS, le PMSI ou le RNCE.

4.1.4. Les diagnostics de cancer

Au total, sur la période de suivi 2000–2015, 59 cas incidents de cancer ont été diagnostiqués, parmi lesquels 34 (57,6 %) sont survenus chez des garçons. L'âge médian au moment du diagnostic du cancer était de 7,4 ans (intervalle interquartile 10,4 ans). Trente-quatre des 59 cancers ont été diagnostiqués au moins deux ans après les premières procédures de cathétérisme cardiaque, soit 13 (38,2%) lymphomes, 7 (20,6%) leucémies et 14 (41,2%) « cancers solides ». Et seulement 15 des 59 cancers ont été diagnostiqués 5 ans après le début du suivi avec 7 (46,7%) lymphomes, 2 (13,3%) leucémies et 6 (40%) « cancers solides ».

La répartition des cas de lymphome, de leucémie et des tumeurs du SNC selon leurs sous-types est présentée à l'annexe 5. Les lymphomes non-Hodgkinien sont plus majoritairement représentés parmi les lymphomes 9 (39%) suivi des lymphomes Hodgkiniens 7 (30%) et des syndromes lymphoprolifératifs 6 (26%). Treize (13) parmi les 23 lymphomes observés (57%) sont survenus plus de deux ans après la première procédure de cathétérisme cardiaque et 20 (87%) ont été diagnostiqués après l'âge de 5 ans. Huit (53%) leucémies aigües lymphoblastiques, 3 (20%) syndromes myélodysplasiques et 3 (20%) leucémies aigües myéloïdes ont été observés parmi les cas de leucémie. Huit (53%) des cas de leucémie sont survenus moins de 2 ans après la première procédure de cathétérisme cardiaque et 11 (73%) des cas observés de leucémie sont survenus avant l'âge de 5ans. Il n'a pas été observé de sous-type plus fortement représenté parmi les six tumeurs du SNC dont 5 (83%) sont apparus au-delà de 2 ans après la première procédure de cathétérisme cardiaque et 3 (50%) sont apparus après l'âge de 5 ans (Annexe 5).

Tableau 7 : Description des cancers survenus dans la cohorte COCCINELLE

Types de cancer	Total N (%)	Après 2 ans d'exclusion* N (%)	Après 5 ans d'exclusion * N (%)
Leucémies, ICC3: Ia, Ib, Id, Ie	15 (25,4)	7 (20,6)	2 (13,3)
Lymphomes, ICC3: IIa-IIc	23 (39,0)	13 (38,2)	7 (46,7)
Tumeurs du SNC ICC3: IIIb, IIIc, IIIe, IIIf	6 (10,2)	5 (14,7)	1 (6,7)
Tumeurs du système nerveux sympathique ICC3: IVa, IVb	1 (1,7)	1 (2,9)	1 (6,7)
Tumeurs rénales, ICC3: VIa, VIb	4 (6,8)	3 (8,8)	-
Tumeurs malignes osseuses, ICC3: VIII	1 (1,7)	-	-
Sarcomes des tissus mous et extra- osseux ICC3: IXb, IXe	4 (6,8)	2 (5,9)	2 (13,3)
Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques, ICC3: X	2 (3,4)	1 (2,9)	-
Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales, ICC3: XI	2 (3,4)	1 (2,9)	1 (6,7)
Autres tumeurs malignes, ICC3: XII	1 (1,7)	1 (2,9)	1 (6,7)
Tous cancers	59 (100)	34 (100)	15 (100)

ICC3: Classification internationale des cancers de l'enfant - troisième version (ICC3) [25]

** : 2 et 5 ans d'exclusion: Exclusion de tous les cas de cancer diagnostiqués respectivement dans les 2 ou 5 ans suivant la première procédure de cathétérisme cardiaque ainsi que des patients suivis moins de 2 ou 5 ans.*

4.2. Description des doses cumulées à la moelle osseuse

Au total, 22 227 procédures ont été enregistrées dans la cohorte. Le nombre de procédures reçues par patient allait de 1 à 14. Environ 82% des sujets de l'étude n'ont reçu qu'une seule procédure, 12% ont reçu deux et 6% ont reçu trois procédures ou plus. Les procédures diagnostiques ont représenté 8931 (40,2 %) de toutes les procédures effectuées, tandis que les procédures thérapeutiques ont représenté 13 296 (59,8 %). Il a été remarqué que les procédures diagnostiques étaient majoritairement plus représentées (57%) chez les patients ayant eu 3 procédures ou plus tandis que les procédures thérapeutiques étaient majoritaires pour les patients n'ayant eu qu'une procédure ou deux ($p < 0,001$) (Figure 14). Une fréquence plus élevée de facteurs prédisposant aux cancers a été observée chez les patients ayant reçu 3 procédures ou plus ($p < 0,001$) par rapport aux patients ayant reçu moins de 3 procédures (Figure 15). Parmi ces facteurs de prédisposition, 65% concernait une transplantation d'organe (Figure 16). Plus de cancer ont été observés chez les patients ayant eu au moins 3 procédures par rapport aux patients ayant reçu moins de 3 procédures ($p = 0,08$), mais cette différence n'était pas significative cependant, il est à noter que tous les cas de cancer observés chez ces patients ayant reçu 3 procédures ou plus ($n = 8$) étaient des lymphomes (Figure 17).

Les procédures thérapeutiques les plus fréquentes étaient les fermetures du canal artériel persistant (13,7 %), les valvuloplasties pulmonaires (9,2 %), les fermetures de communication inter auriculaire (7,8 %) et les dilatations de l'artère pulmonaire ou la pose d'un stent (5,9 %) (Tableau 7)

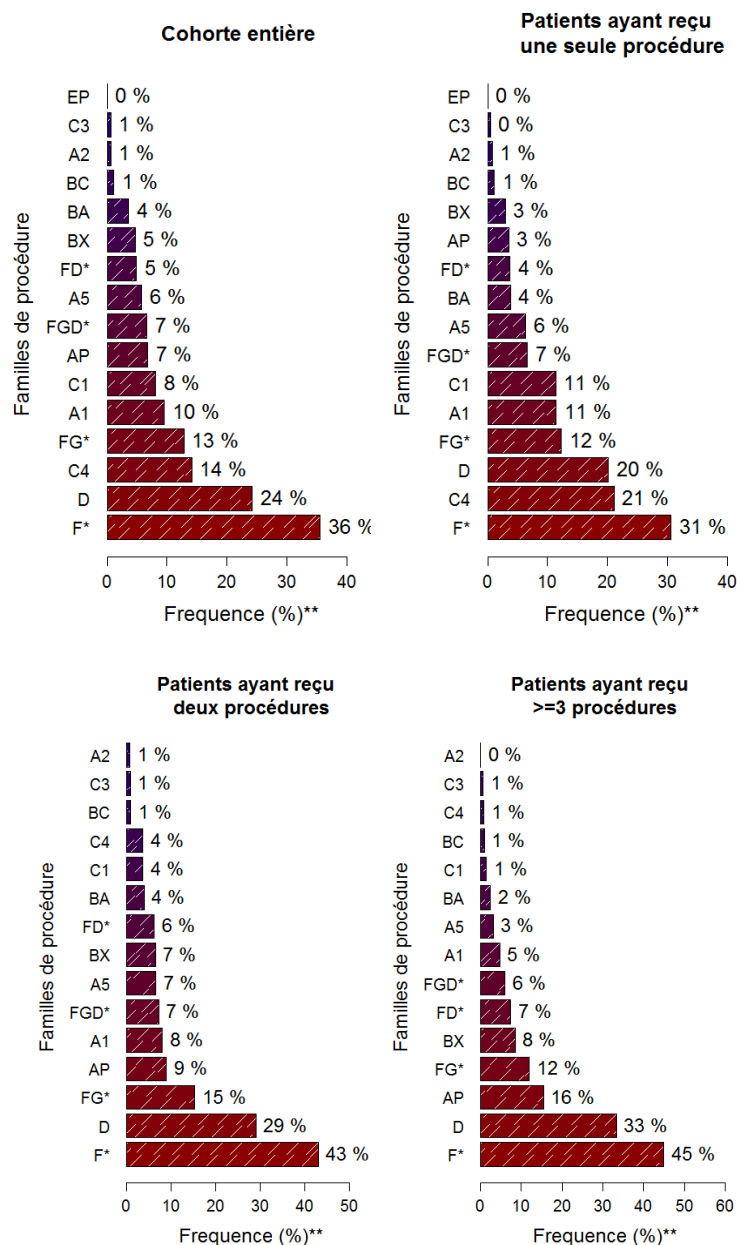


Figure 14 : Description des procédures selon le nombre de nombre de procédures reçues par patient.
 * : Procédures diagnostiques (sinon procédures thérapeutiques)
 ** : La somme ne donne pas 100%, un patient peut avoir plusieurs procédures à la fois (combinaison de procédures ou procédures multiples ayant eu lieu pendant une seule opération de cathétérisme cardiaque).
 F : Diagnostic sans angiographie (sans contraste), FD : Angiographie du cœur droit (avec contraste), FG, Angiographie du cœur gauche (avec contraste), A1 : Valvuloplastie pulmonaire, A2 : Valvuloplastie Aortique, A5 : Rashkind, BA : Dilatation ou stenting de l'aorte, AP : Dilatation ou stenting de l'artère pulmonaire, BX : Angioplasties diverses, BC : Procédures complexes (dont néonatales), C1 : Fermeture d'une communication inter-artérielle, C3 : Fermeture d'une communication inter-ventriculaire, C4 : Fermeture d'un canal artériel, D : Rythmologie, EP : Electrophysiologie.

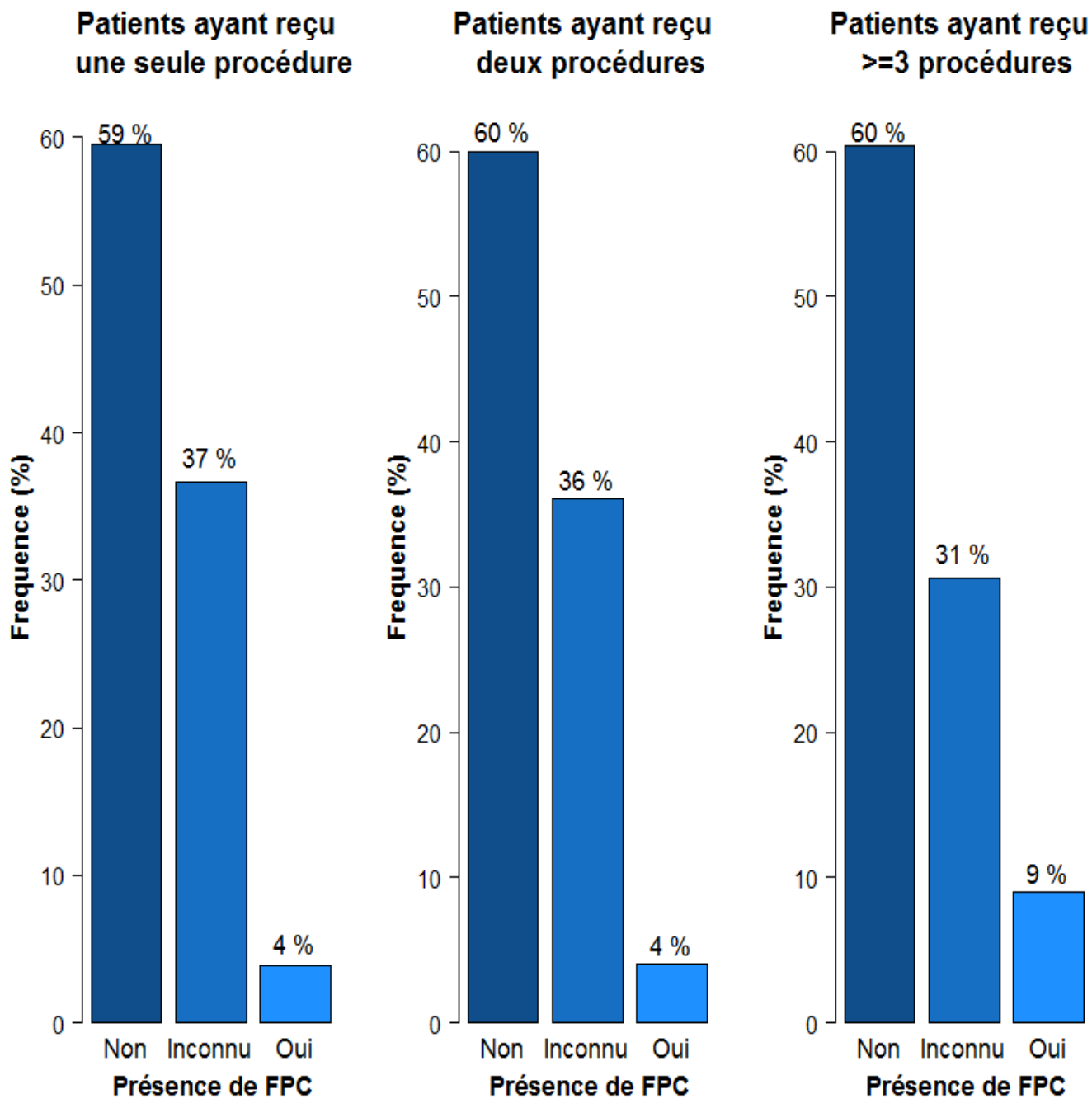


Figure 15 : Fréquence des facteurs de prédisposition au cancer (FPC) selon le nombre de procédures reçues par patient.

Non : Patients sans aucun facteur de prédisposition au cancer identifié

Oui : Patients avec au moins un facteur de prédisposition au cancer (tout type de facteur prédisposant à un cancer).

Inconnu : Patients dont l'information sur les facteurs de prédisposition au cancer est inconnue

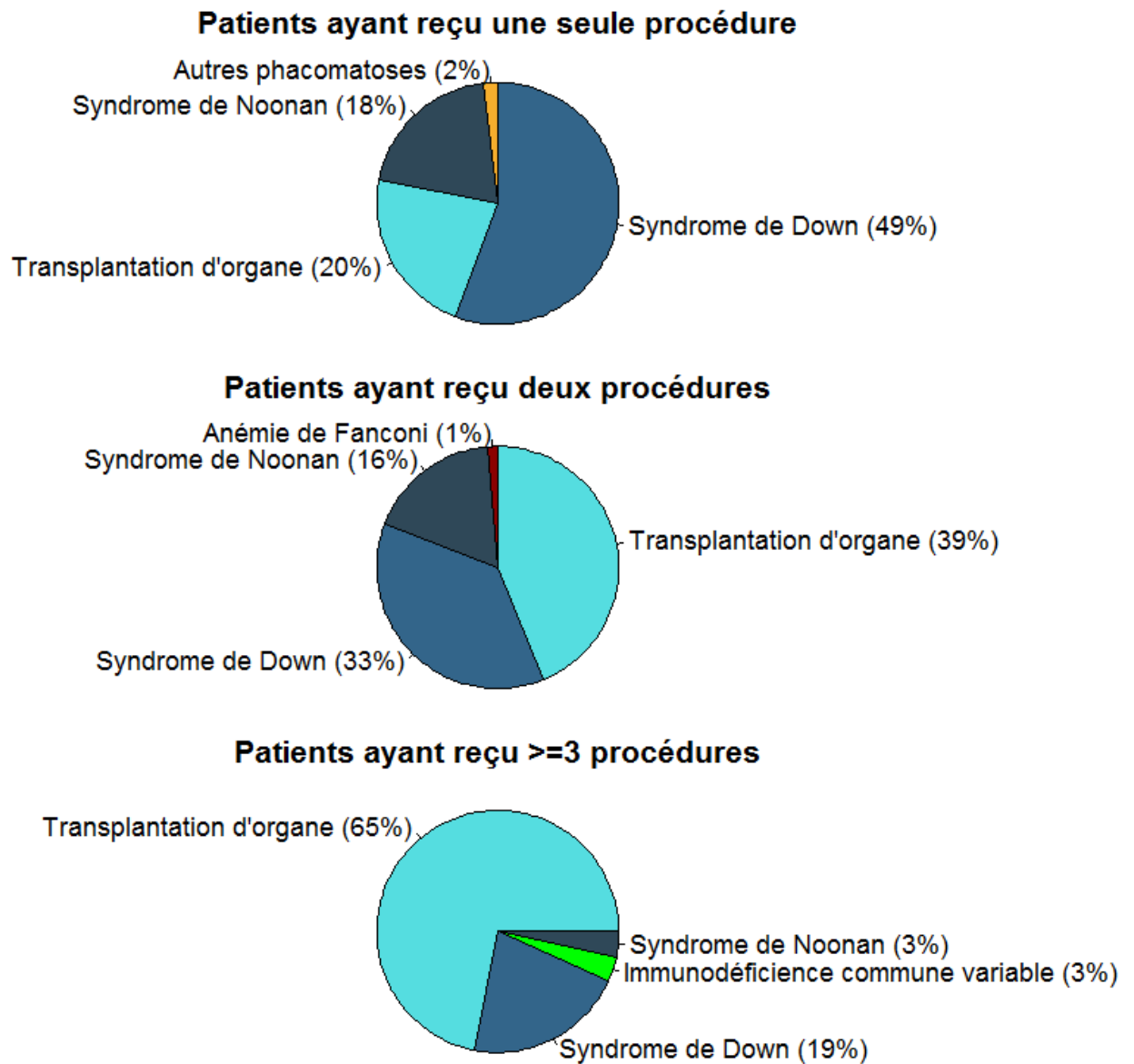
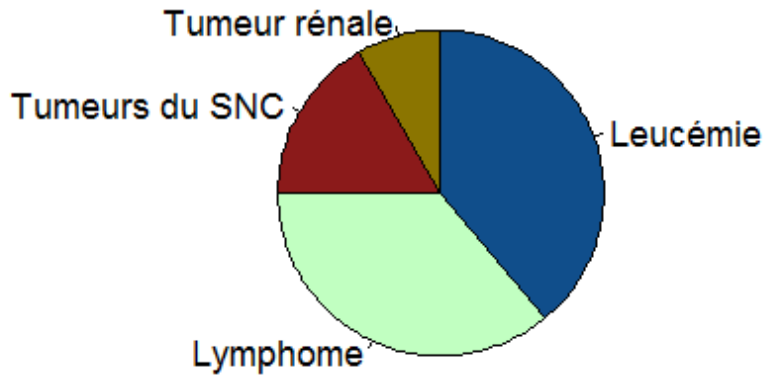


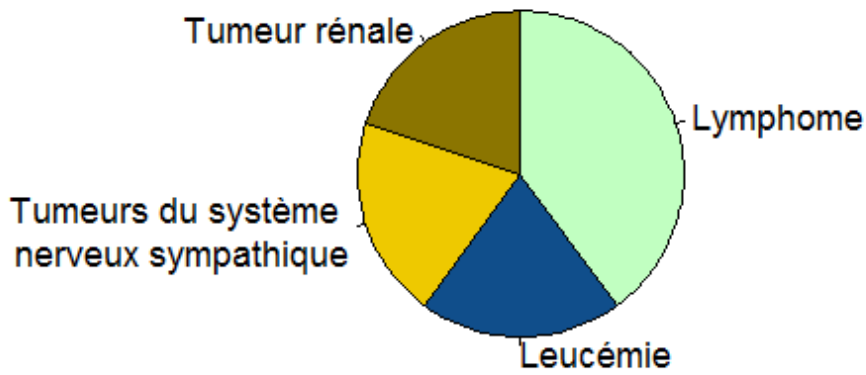
Figure 16 : Fréquence relative des quatre premiers facteurs de prédisposition au cancer en fonction du nombre de procédures reçues par patient.

NB : La somme des fréquences ne donne pas 100 car il s'agit uniquement des 4 principaux facteurs de prédisposition au cancer.

Patients ayant reçu une seule procédure



Patients ayant reçu deux procédures



Patients ayant reçu ≥ 3 procédures

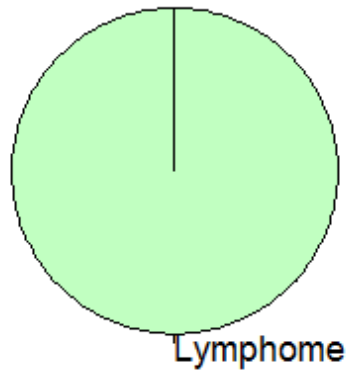


Figure 17 : Fréquence relative des quatre premiers sites tumoraux en fonction du nombre de procédures reçues par patient.

NB : La somme des fréquences ne donne pas 100 car il s'agit uniquement des 4 sites tumoraux les plus fréquents.

Tableau 8 : Description des familles de procédures les plus fréquentes dans la cohorte

	Total	Fréquence (%)
Catégorie de procédures		
Thérapeutique	13 296	59,8
Diagnostic	8 931	40,2
Total	22 227	100
Familles de procédures les plus fréquentes		
Cathétérisme cardiaque diagnostique sans angiographie*	3 868	17,4
Fermeture du canal artériel persistant	3 046	13,7
Valvuloplastie pulmonaire	2 052	9,2
Fermeture de la communication interauriculaire	1 741	7,8
Angiographie du cœur droit et gauche*	1 466	6,6
Angiographie du cœur gauche*	1 313	5,9
Dilatation ou pose d'une endoprothèse dans l'artère pulmonaire	1 310	5,9
Septostomie auriculaire	1 208	5,4
Rythmologie	1 165	5,2
Angiographie du cœur droit*	1 066	4,8
Autres procédures**	3 992	17,9

*: Procédures diagnostiques, **: Autres procédures incluant des combinaisons de procédure.

Les appariements avec le SNDS et avec la cohorte Enfant Scanner ont permis d'identifier 7 760 examens de scanographie à partir du SNDS et 1687 à partir de la cohorte Enfant Scanner pour un total de 4723 patients. Après élimination des doublons et application des critères d'inclusion tels que définis précédemment (section 3.1.1.2. Schéma d'étude), 7 192 examens de scanographie ont été pris en compte pour 3 567 patients parmi les 17 104 patients inclus dans l'étude. Chez ces patients ayant eu des examens de scanographie, chacun a reçu en moyenne 2 examens entre 2000 et 2013, allant de 1 à 22 examens par patient. La distribution des patients et des différentes zones anatomiques explorées lors de ces examens de scanographie sont présentés dans le Tableau 9. Les régions du

thorax, de l'abdomen et du pelvis représentaient les zones anatomiques les plus explorées (73,55%) suivi de la région tête et cou pour 17% des examens.

En considérant l'exposition aux procédures de cathétérisme cardiaque uniquement, la dose cumulée moyenne à la moelle osseuse était de 3,0 mGy allant de 0 à 234,2 mGy, avec une valeur médiane de 1,4 mGy. La Figure 18 présente la distribution des patients en fonction des doses cumulées. Il a été observé que la majorité des patients (95 %) a reçu une dose cumulée ≤ 10 mGy et seulement 0,3 % des patients a reçu une dose cumulée de plus de 50 mGy (Figure 18).

Le Tableau 10 présente la distribution des doses de cathétérisme et de scanographie. La dose moyenne cumulée des patients porteurs d'au moins un facteur de prédisposition aux cancers étaient plus élevées (3,9 mGy) que celle des patients sans aucun facteur (2,9 mGy) ainsi que celle des patients avec données sur les facteur de prédisposition aux cancers manquantes (2,9 mGy) ($p < 0,01$). Les patients atteints de cancer (tous sites tumoraux confondus) ont présenté des doses moyennes supérieure à celles des patients sans cancer, bien que seulement à la limite de la significativité ($p=0,05$).

Tableau 9 : Nombre total d'examen de scanographie par zones anatomiques

	Total	Fréquence (%)
Nombre total de patient	3567	
Nombre moyen d'examen par sujet (min - max)	2,01 (1 - 22)	
Zone anatomique examinée		
Abdomen Thorax Pelvis	5290	73,55
Crâne	508	7,06
Membres	57	0,79
Colonne vertébrale	121	1,68
Tête cou et autres parties du visage	1216	16,91
Nombre total de scanographie	7192	100

Min: Minimum

Max: Maximum

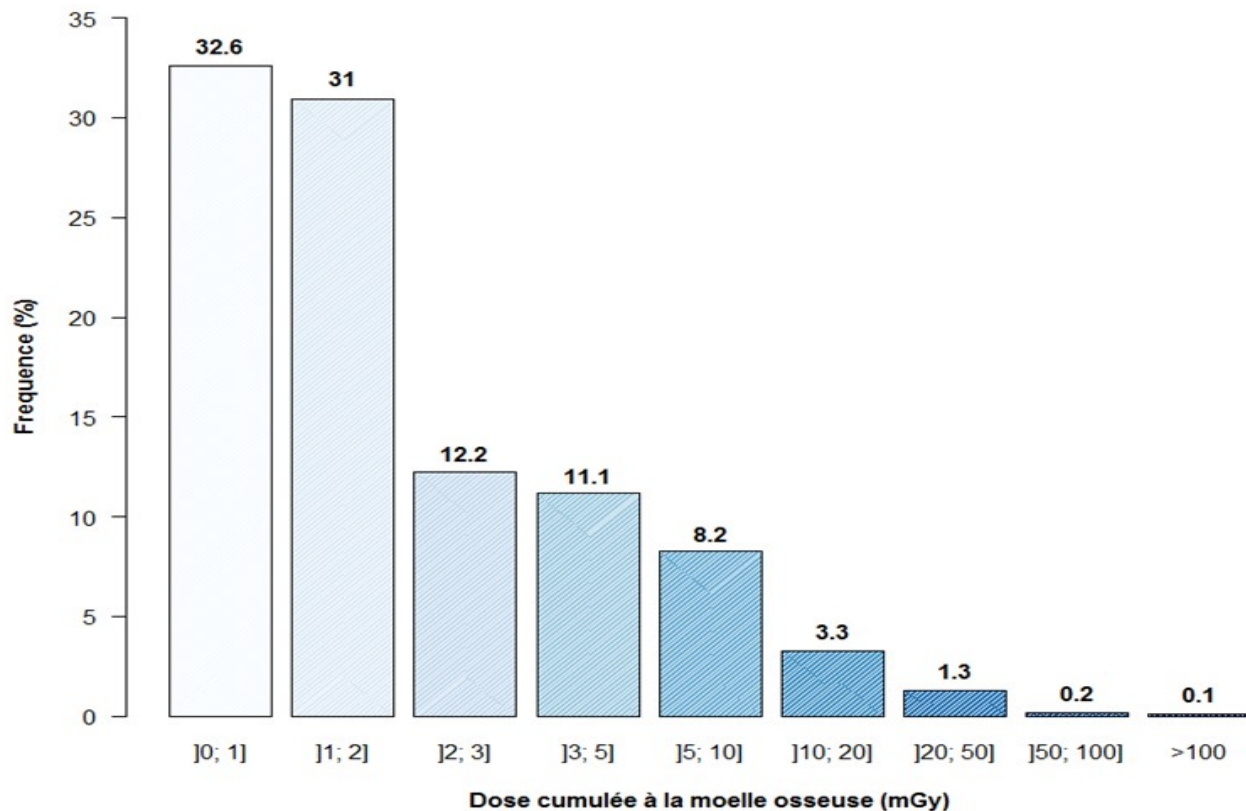


Figure 18 : Distribution des doses cumulées à la moelle osseuse dans la cohorte

Tableau 10 : Doses cumulées à la moelle osseuse (en mGy) des procédures de cathétérisme cardiaque et de la scanographie

	Doses de cathétérisme cardiaque (mGy)			Doses de cathétérisme cardiaque et de scanographie (mGy)			
	Nombre de sujets	Moyenne (Ecart type)	Minimum - Maximum	Médiane (IQR)	Moyenne (Ecart type)	Minimum - Maximum	Médiane (IQR)
Cohorte totale	17104	3,0 (6,5)	0,0 - 234,2	1,4 (2,1)	4,2 (8,4)	0,0 - 234,2	1,7 (3,3)
Sexe							
Garçons	8736	3,2 (6,7)	0,0 - 234,2	1,6 (2,2)	4,6 (8,7)	0,0 - 234,2	2,0 (3,6)
Filles	8368	2,7 (6,2)	0,0 - 218,4	1,4 (1,9)	3,9 (8,2)	0,0 - 225,4	1,4 (2,9)
Cancers (tous sites)							
Non	17045	3,0 (6,5)	0,0 - 234,2	1,4 (2,1)	4,2 (8,4)	0,0 - 234,2	1,7 (3,3)
Oui	59	3,6 (4,5)	0,0 - 19,9	1,7 (2,7)	4,6 (5,9)	0,0 - 27,1	2,0 (4,1)
Cancer hématopoïétique							
Non	17066	3,0 (6,5)	0,0 - 234,2	1,4 (2,1)	4,2 (8,4)	0,0 - 234,2	1,7 (3,3)
Oui	38	4,4 (5,2)	0,2 - 19,9	1,9 (4,2)	5,7 (6,9)	0,2 - 27,1	2,5 (5,4)
Leucémies							
Non	17089	3,0 (6,5)	0,0 - 234,2	1,4 (2,1)	4,2 (8,4)	0,0 - 234,2	1,7 (3,3)
Oui	15	1,4 (0,9)	0,2 - 3,4	1,3 (0,9)	2,3 (4,2)	0,2 - 17,3	1,3 (0,9)
Lymphomes							
Non	17081	3,0 (6,5)	0,0 - 234,2	1,4 (2,1)	4,2 (8,4)	0,0 - 234,2	1,7 (3,3)
Oui	23	6,4 (5,9)	0,9 - 19,9	5,2 (6,4)	7,9 (7,5)	0,9 - 27,1	5,4 (8,6)
Facteurs de prédisposition (cancer hématopoïétique)							
Non	10226	2,9 (6,4)	0,0 - 218,4	1,4 (2,1)	4,5 (8,3)	0,0 - 220,2	1,7 (3,9)
Oui	686	3,9 (6,5)	0,0 - 74,3	1,6 (3,4)	7,3 (11,2)	0,0 - 105,7	2,6 (8,4)
Inconnu	6192	2,9 (6,7)	0,0 - 234,2	1,5 (2,1)	3,5 (8,2)	0,0 - 234,2	1,6 (2,4)
Facteurs de prédisposition aux leucémies							
Non	10235	2,9 (6,4)	0,0 - 218,4	1,4 (2,1)	4,5 (8,3)	0,0 - 220,2	1,7 (3,9)
Oui	677	3,9 (6,5)	0,0 - 74,3	1,6 (3,4)	7,4 (11,3)	0,0 - 105,7	2,6 (8,5)
Inconnu	6192	2,9 (6,7)	0,0 - 234,2	1,5 (2,1)	3,5 (8,2)	0,0 - 234,2	1,6 (2,4)
Facteurs de prédisposition aux lymphomes							
Non	10659	2,9 (6,3)	0,0 - 218,4	1,4 (2,1)	4,4 (8,2)	0,0 - 220,2	1,7 (3,8)
Oui	253	6,8 (9,1)	0,1 - 74,3	3,2 (8,0)	13,5 (15,2)	0,1 - 105,7	8,5 (14,4)
Inconnu	6192	2,9 (6,7)	0,0 - 234,2	1,5 (2,1)	3,5 (8,2)	0,0 - 234,2	1,6 (2,4)
Transplantation d'organe							
Non	10692	2,9 (6,3)	0,0 - 218,4	1,4 (2,1)	4,5 (8,3)	0,0 - 220,2	1,7 (3,8)
Oui	220	7,1 (9,1)	0,1 - 74,3	3,9 (9,1)	13,7 (13,7)	0,1 - 82,0	9,8 (14,4)
Inconnu	6192	2,9 (6,7)	0,0 - 234,2	1,5 (2,1)	3,5 (8,2)	0,0 - 234,2	1,6 (2,4)
Syndrome de Down							
Non	10594	3,0 (6,4)	0,0 - 218,4	1,4 (2,2)	4,7 (8,6)	0,0 - 220,2	1,7 (4,0)
Oui	318	2,3 (3,3)	0,0 - 22,9	1,4 (1,6)	3,5 (5,2)	0,0 - 32,6	1,6 (2,4)
Inconnu	6192	2,9 (6,7)	0,0 - 234,2	1,5 (2,1)	3,5 (8,2)	0,0 - 234,2	1,6 (2,4)
Syndrome de Noonan							
Non	10796	3,0 (6,4)	0,0 - 218,4	1,4 (2,2)	4,6 (8,5)	0,0 - 220,2	1,7 (4,0)
Oui	116	2,3 (4,8)	0,0 - 45,0	1,2 (1,2)	4,5 (8,0)	0,0 - 61,4	1,5 (2,7)
Inconnu	6192	2,9 (6,7)	0,0 - 234,2	1,5 (2,1)	3,5 (8,2)	0,0 - 234,2	1,6 (2,4)

IQR : Intervalle Inter Quartile, *: La vraie valeur de la dose minimale est de 0,0028 mGy, mais l'arrondi d'ordre 1 donne la valeur 0,0 mGy,

4.3. Comparaison des incidences des cancers par rapport à la population générale

Les résultats des analyses portant sur les SIR sont présentés dans le Tableau 11. De manière générale, il a été observé que l'incidence des cancers tous sites confondus était 3,8 fois plus élevée dans la cohorte que dans la population générale, SIR = 3,8 (2,9 ; 4,9). Les lymphomes étaient les cancers ayant une incidence la plus élevée par rapport à la population générale avec un SIR = 14,9 (9,9 ; 22,5). L'incidence des leucémies était aussi supérieure d'un facteur 3 à celle attendue en population générale, SIR = 3,3 (2,0 ; 5,5). Les tumeurs du SNC étaient les seules tumeurs dont l'incidence n'était pas significativement supérieure à celle de la population française, avec un SIR = 1,5 (0,7 ; 3,4). Pour les « cancers solides » (regroupement des autres sites tumoraux à l'exception des tumeurs du SNC et des lymphomes), une augmentation significative de l'incidence a également été observée avec un SIR = 3,3 (2,0 ; 5,5).

Les SIR étaient plus élevés chez les garçons que chez les filles pour les cancers tous sites confondus, les lymphomes, les leucémies et les tumeurs du SNC, sauf pour le groupe « cancers solides » dont le ratio était deux fois plus élevé chez les filles que chez les garçons SIR = 4,6 (2,5 ; 8,5) et SIR = 2,2 (0,9 ; 5,2) respectivement. Les ratios d'incidence étaient augmentés d'un facteur 4 pour les périodes 2000-2005 et 2005-2010, SIR = 4,2 (2,1; 8,4) et SIR = 4,3 (2,9; 6,5) respectivement, et d'un facteur 3 pour la période 2010-2015, SIR = 3,4 (2,3; 4,9) mais étant donné que les intervalles de confiance se chevauchent, la différence constatée n'est pas significative. Les patients ayant reçu trois procédures de cathétérisme ou plus ont présenté un SIR environ 2 fois plus élevé que ceux n'ayant reçu qu'une ou deux procédures et un SIR 6 fois supérieur en comparant à la population générale, cependant, aucune tendance linéaire à l'augmentation n'a été mise en évidence ($p=0,2$).

Dans les analyses de sensibilité, l'application des périodes d'exclusion de 2 et 5 ans a conduit à une baisse des SIR pour les localisations tous cancers, leucémies, et lymphomes. A l'inverse, les SIR des « cancers solides » (hors lymphomes et des tumeurs du SNC) augmentaient avec la prise en compte d'une période d'exclusion de 5 ans (respectivement SIR = 3,3 (2,0; 5,5), SIR = 3,4 (1,8; 6,5), SIR = 4,3 (1,8; 10,2) pour les analyses sans exclusion, avec 2 ans et 5 ans d'exclusion), avec cependant, des intervalles de confiance compatibles avec un même niveau de risque. Après 5 ans d'exclusion, la significativité du SIR n'a plus été observée pour les leucémies. Il a été observé une tendance linéaire à l'augmentation des SIR tous cancers en fonction du nombre de procédures reçues pour la période d'exclusion de 5 ans ($p < 0,01$).

Une analyse de sensibilité a été conduite en limitant la population d'étude aux patients identifiés dans le SNDS. Le SIR obtenu pour tous cancers était du même ordre de grandeur que celui observé dans la cohorte totale SIR = 2,9 (1,9 ; 4,2). Chez les patients ne présentant aucune prédisposition aux cancers (tous sites confondus), le SIR tous cancers n'était pas significativement différent de celui de la population générale SIR = 1,3 (0,6 ; 2,8) tandis que chez les patients présentant au moins un facteur de prédisposition aux cancers, il a été observé un SIR plus de 20 fois supérieur à celui des patients sans facteur de prédisposition, et 28 fois significativement supérieur par rapport à la population française.

Tableau 11 : Estimation des ratios d'incidence standardisés (SIR) de cancer dans la cohorte COCCINELLE

	Sans exclusion		Avec 2 ans d'exclusion*		Avec 5 ans d'exclusion*	
	Nombre de cas	SIR (IC 95%)	Nombre de cas	SIR (IC 95%)	Nombre de cas	SIR (IC 95%)
Types de cancer						
Tous cancers	59	3,8 (2,9; 4,9)	34	3,4 (2,4; 4,7)	15	3,3 (2,0; 5,4)
Leucémies	15	3,3 (2,0; 5,4)	7	2,3 (1,1; 4,9)	2	1,6 (0,4; 6,6)
Lymphomes	23	14,9 (9,9; 22,5)	13	10,8 (6,3; 18,7)	7	9,5 (4,5; 20,0)
Tumeurs du SNC	6	1,5 (0,7; 3,4)	5	1,9 (0,8; 4,5)	1	0,8 (0,1; 5,5)
Cancers solides**	15	3,3 (2,0; 5,5)	9	3,4 (1,8; 6,5)	5	4,3 (1,8; 10,2)
Par sexe : Garçon						
Tous cancers	34	3,9 (2,8; 5,5)	21	3,7 (2,4; 5,7)	7	2,7 (1,3; 5,6)
Leucémies	9	3,5 (1,8; 6,7)	7	4,1 (1,9; 8,5)	2	2,8 (0,7; 11,1)
Lymphomes	16	15,3 (9,4; 25,0)	10	12,3 (6,6; 22,9)	4	8,2 (3,1; 21,7)
Tumeurs du SNC	4	1,8 (0,7; 4,9)	3	2,0 (0,6; 6,2)	-	-
Cancers solides**	5	2,2 (0,9; 5,2)	1	0,7 (0,1; 5,2)	1	1,7 (0,2; 12,2)
Par sexe : Fille						
Tous cancers	25	3,6 (2,5; 5,4)	13	3,0 (1,7; 5,1)	8	4,1 (2,0; 8,1)
Leucémies	6	3,0 (1,4; 6,7)	-	-	-	-
Lymphomes	7	14,2 (6,8; 29,7)	3	7,8 (2,5; 24,1)	3	12,2 (3,9; 37,9)
Tumeurs du SNC	2	1,1 (0,3; 4,5)	2	1,7 (0,4; 6,7)	1	1,8 (0,3; 12,6)
Cancers solides**	10	4,6 (2,5; 8,5)	8	6,1 (3,1; 12,2)	4	6,7 (2,5; 17,9)
Par groupe d'âge atteint (Tous cancers)						
< 1 an	1	0,9 (0,0; 4,8)	-	-	-	-
1 - 5 ans	23	3,7 (2,3; 5,5)	13	3,9 (2,1; 6,7)	-	-
5 - 10 ans	12	2,7 (1,4; 4,6)	8	2,1 (0,9; 4,2)	6	2,4 (0,9; 5,3)
10 - 15 ans	14	3,9 (2,1; 6,5)	8	2,7 (1,2; 5,3)	6	2,8 (1,0; 6,2)
Par année calendaire (Tous cancers)						
2000 - 2005	8	4,2 (2,1; 8,4)	1	1,6 (0,2; 11,6)	-	-
2005 - 2010	23	4,3 (2,9; 6,5)	13	3,9 (2,3; 6,7)	5	4,5 (1,9; 10,9)
2010 - 2015	28	3,4 (2,3; 4,9)	20	3,3 (2,1; 5,1)	10	2,9 (1,6; 5,4)
Nombre de procédures de cathétérisme cardiaque reçues (Tous cancers)						
1	44	3,7 (2,7; 4,9)	24	3,1 (2,1; 4,7)	7	2,1 (1; 4,3)
2	7	3,2 (1,5; 6,8)	5	3,4 (1,4; 8,2)	4	5,7 (2,1; 15,2)
≥ 3	8	6,1 (3,0; 12,1)	5	5,5 (2,3; 13,1)	4	8,8 (3,3; 23,3)
<i>p de tendance</i>	0,2		0,2		< 0,01	

SNC: Système Nerveux Central, SIR: Ratio d'Incidence Standardisé, IC à 95%: Intervalle de confiance à 95%

* 2 et 5 ans d'exclusion : Exclusion de tous les cas de cancer diagnostiqués respectivement dans les 2 ou 5 ans suivant la première procédure de cathétérisme cardiaque ainsi que des patients suivis moins de 2 ou 5 ans,

** : Cancers solides à l'exception des tumeurs du SNC.

4.4. Estimation des risques relatifs

L'analyse a pris en compte les 38 cas de cancers hématopoïétiques (15 leucémies et 23 lymphomes) incidents observés dans la cohorte. Les résultats de l'analyse univariée sont présentés dans le Tableau 12. Les estimations de risque en fonction de la dose pour les leucémies n'ont pas été possibles en raison de la non-convergence des modèles à cause de la surdispersion présente dans les données (quelques strates de la dose avec l'ensemble des cas observés, et plusieurs strates avec peu ou pas de cas). L'hypothèse de constance sur le paramètre λ de la loi de poisson se trouvant non respectée, l'introduction de la dose dans les modèles a entraîné une imprécision sur les estimations. Cependant des estimations ont été faites pour les autres paramètres en analyse univariée.

Les risques de cancers hématopoïétiques et des lymphomes augmentaient significativement avec l'âge atteint alors que le risque diminuait significativement avec l'âge atteint pour les leucémies. Le risque de leucémie et de lymphome n'était pas significativement différent chez les filles par rapport aux garçons (Tableau 12). En considérant les facteurs de prédisposition aux cancers, le risque de lymphome était 33 fois plus élevé chez les sujets transplantés par rapport aux sujets non-transplantés alors qu'il était non significativement élevé chez les sujets porteurs d'un syndrome de Down. Les risques de leucémie étaient 20 fois supérieurs chez les sujets porteurs d'un syndrome de Down et 9 fois plus élevé mais non significativement chez les sujets avec un syndrome Noonan (Tableau 12).

La dose de cathétérisme cardiaque était associée à une augmentation non significative, respectivement de 3% et de 12% par mGy du risque des cancers hématopoïétiques et des lymphomes. En prenant en compte les doses combinées de cathétérisme et de scanographie, la dose n'était pas associée au risque des cancers hématopoïétiques et était de 3% par mGy pour les lymphomes (Tableau 12).

Tableau 12 : Analyses univariées du risque de leucémie, de lymphome, et des cancers hématopoïétiques

	Cancer hématopoïétique		Leucémie		Lymphome	
	Nombre de cas	RR (IC 95%)	Nombre de cas	RR (IC 95%)	Nombre de cas	RR (IC 95%)
Sexe						
Garçon	25	Référence	9	Référence	16	Référence
Fille	13	0,56 (0,28 ; 1,07)	6	0,72 (0,24 ; 1,99)	7	0,47 (0,18 ; 1,1)
Âge atteint						
< 5ans	14	Référence	11	Référence	3	Référence
5 - 10 ans	5	0,35 (0,11 ; 0,91)	3	0,27 (0,06 ; 0,85)	2	0,65 (0,09 ; 3,92)
≥ 10 ans	19	1,30 (0,66 ; 2,65)	1	0,09 (0,00 ; 0,45)	18	5,77 (1,95 ; 24,62)
Facteur de prédisposition ^{\$}						
Non	11	Référence	3	Référence	8	Référence
Oui	15	21,07 (9,73 ; 47,06)	8	41,94 (12,13 ; 191,47)	7	28,97 (9,71 ; 80,34)
Inconnu	12	1,59 (0,70 ; 3,67)	4	1,95 (0,43 ; 9,91)	8	1,35 (0,51 ; 3,54)
Transplantation d'organe						
Non	17	Référence	8	Référence	9	Référence
Oui	9	26,28 (11,19 ; 57,64)	3	18,62 (4,08 ; 64,36)	6	33,09 (11,09 ; 91,77)
Inconnu	12	1,08 (0,50 ; 2,24)	4	0,76 (0,20 ; 2,42)	8	1,36 (0,51 ; 3,55)
Syndrome de Down						
Non	21	Référence	7	Référence	14	Référence
Oui	5	8,50 (2,84 ; 20,85)	4	20,4 (5,34 ; 67,56)	1	2,55 (0,14 ; 12,68)
Inconnu	12	0,87 (0,41 ; 1,73)	4	0,87 (0,23 ; 2,86)	8	0,87 (0,35 ; 2,02)

RR: Risque relatif, IC: Intervalle de confiance, \$: Facteurs de prédisposition à l'évènement étudié, * : Dose avec un lag de 2 ans, **Modèle non convergent, *** : Aucun cas de lymphome chez les sujets porteurs d'un syndrome Noonan

Tableau 12 : Analyses univariées du risque de leucémie, de lymphome et des cancers hématopoïétiques (suite)

	Cancer hématopoïétique		Leucémie		Lymphome	
	Nombre de cas	RR (IC 95%)	Nombre de cas	RR (IC 95%)	Nombre de cas	RR (IC 95%)
Syndrome de Noonan						
Non	25	Référence	10	Référence	15	Référence
Oui	1	3,67 (0,21 ; 17,28)	1	9,17 (0,50 ; 47,85)	0	-- ***
Inconnu	12	0,74 (0,36 ; 1,44)	4	0,62 (0,17 ; 1,84)	8	-- ***
Dose (cathétérisme cardiaque en continue en mGy)*	38	1,03 (0,90 ; 1,14)	15	-- **	23	1,12 (0,99 ; 1,2)
Dose (cathétérisme cardiaque en 4 modalités)*						
< ou = 1 mGy	20	Référence	10	Référence	10	Référence
1-2 mGy	9	0,68 (0,29 ; 1,45)	5	-- **	4	0,60 (0,17 ; 1,81)
2-4 mGy	4	0,59 (0,17 ; 1,57)	0	-- **	4	1,19 (0,33 ; 3,55)
>4 mGy	5	1,23 (0,41 ; 3,04)	0	-- **	5	2,47 (0,77 ; 6,94)
Dose (cathétérisme cardiaque plus scanographie en continue en mGy)*	38	0,99 (0,89 ; 1,05)	15	-- **	23	1,03 (0,95 ; 1,06)
Dose (cathétérisme cardiaque plus scanographie en 4 modalités)*						
< ou = 1 mGy	20	Référence	10	Référence	10	Référence
1-2 mGy	9	0,64 (0,27 ; 1,41)	5	-- **	4	0,48 (0,11 ; 1,58)
2-4 mGy	4	0,68 (0,23 ; 1,69)	0	-- **	4	1,37 (0,43 ; 3,85)
>4 mGy	5	0,76 (0,25 ; 1,89)	0	-- **	5	1,53 (0,48 ; 4,30)

RR : Risque relatif, IC: Intervalle de confiance, \$: Facteurs de prédisposition à l'évènement étudié, * : Dose avec un lag de 2 ans, **Modèle non convergent, *** : Aucun cas de lymphome chez les sujets porteurs d'un syndrome Noonan

D'autres facteurs ont également été inclus dans l'analyse univariée dont les résultats sont présentés en annexe (Annexe 6.). Il n'a pas été observé d'association significative entre le risque des cancers hématopoïétiques et la période calendaire, la période de naissance, ou encore les doses de cathétérisme cardiaque et ou de scanographie en catégories (en 4 modalités < ou = 1, 1-2, 2-4 et >4 mGy). L'âge à la première exposition était associé significativement au risque de cancer hématopoïétique RR = 1,09 (1,02 ; 1,17) et au risque de lymphome séparément RR = 1,19 (1,09 ; 1,30). Le risque de lymphome était plus faible chez les sujets nés à partir de 2000 par rapport à ceux nés avant 2000 RR=0,25 (0,10 ; 0,57) et le risque augmentait non significativement lorsque les doses de cathétérisme et ou de scanographie augmentaient (Annexe 6).

Les doses de cathétérisme cardiaque, et de cathétérisme cardiaque plus la scanographie ont également été analysées sous forme catégorielles (en 4 modalités < ou = 1, 1-2, 2-4 et >4 mGy). Le risque de lymphome augmentait non significativement lorsque les doses de cathétérisme et ou de scanographie augmentaient (Tableau 12).

D'autres facteurs dont les résultats sont présentés en annexe (Annexe 6), ont également été testés dans l'analyse univariée mais n'ont pas été retenues sur la base de la sélection sur l'AIC. Il n'a pas été observé d'association significative entre le risque de cancer hématopoïétique et la période calendaire et la période de naissance. L'âge à la première exposition était associé significativement à une augmentation de 9% par an du risque des cancers hématopoïétiques RR = 1,09 (1,02 ; 1,17) et de 19% du risque de lymphome RR = 1,19 (1,09 ; 1,30). Cependant l'âge à la première exposition n'a pas été retenu dans le modèle final à cause de sa forte colinéarité avec l'âge atteint. Le risque de lymphome était plus faible chez les sujets nés à partir de 2000 par rapport à ceux nés avant 2000, RR=0,25 (0,10 ; 0,57) (Annexe 6).

En analyse multivariée, l'analyse dose-réponse ne retrouvait pas d'association significative entre la dose du cathétérisme cardiaque et le risque de survenue de cancer hématopoïétique et de lymphome après prise en compte du sexe, de l'âge atteint et de la présence de facteurs de prédisposition (Tableau 13). Les facteurs significativement associés avec la survenue de cancer hématopoïétique étaient l'âge atteint de la catégorie 5-10 ans vs <5 ans et la présence de facteur de prédisposition au cancer. L'âge atteint était significativement associé à une augmentation du risque des lymphomes chez les plus de 10 ans (versus moins de 5 ans) ainsi que l'existence d'un facteur de prédisposition au cancer. L'existence d'un facteur de prédisposition était le facteur qui présentait l'association significative la plus forte avec les événements étudiés. Les résultats étaient similaires en considérant dans le même temps les doses de cathétérisme cardiaque et de scanographie (Tableau 14).

Dans l'analyse de sensibilité appliquant une période d'exclusion de 2 ans, une augmentation à la limite de la significativité de 11% du risque de cancer hématopoïétique a été observée $RR/mGy = 1,11$ (1,00 ; 1,19). Le risque était significativement diminué de 72% chez les filles par rapport aux garçons. Considérant les doses de cathétérisme cardiaque et de scanographie, un risque non significatif $RR/mGy = 1,02$ (0,94 ; 1,05) a été observé (Tableau 15).

4.4.1. Excès de risque relatif

Les excès de risque relatif ont été calculés pour les cancers hématopoïétiques et pour les lymphomes, en considérant le modèle sans période d'exclusion et une dose cumulée de cathétérisme cardiaque avec un lag de 2 ans. L'excès de risque relatif de cancer hématopoïétique était : $ERR/mGy = 0,011$ (-0,119 ; 0,141). Pour les lymphomes un $ERR/mGy = 0,079$ (-0,152 ; 0,310) a été observé. Tout comme dans les analyses précédentes, l'ERR pour les leucémies n'a pas pu être estimé par manque de convergence du modèle.

4.4.2. Effets modifiants

Considérant la forme linéaire de la relation dose-réponse (comme dans les estimations des ERR), aucune modification significative de l'effet de la dose n'a été observée avec les facteurs de prédisposition aux cancers hématopoïétiques, y compris en analysant séparément la transplantation d'organe ou la présence d'un syndrome de Down. Les résultats de la recherche d'effet modifiant en considérant le modèle log-linéaire de la relation dose-réponse (avec estimation des RR) sont présentés en annexe (Annexe 7). Pour les lymphomes pris séparément, la prise en compte des facteurs de prédisposition aux lymphomes, ou du statut de transplantation d'organe n'a pas entraîné de modification significative des modèles (Annexe 7).

Tableau 13 : Analyse multivariée du risque de lymphome et de cancer hématopoïétique en fonction de la dose cumulée liée au cathétérisme cardiaque

	Cancer hématopoïétique	Lymphome
	RR (IC à 95%)	RR (IC à 95%)
Dose (mGy)*	1,00 (0,88 ; 1,10)	1,03 (0,90 ; 1,14)
Sexe		
Garçon	Référence	Référence
Fille	0,56 (0,28 ; 1,08)	0,48 (0,19 ; 1,14)
Âge atteint		
< 5ans	Référence	Référence
5 -10 ans	0,36 (0,11 ; 0,93)	0,61 (0,08 ; 3,71)
≥ 10 ans	1,24 (0,61 ; 2,57)	4,60 (1,52 ; 19,94)
FP		
Non	Référence	Référence
Oui	20,25 (9,34 ; 45,30)	18,81 (6,08 ; 54,13)
Inconnu	1,58 (0,69 ; 3,64)	1,24 (0,46 ; 3,25)

*FP : Facteur de prédisposition, RR: Risque relatif, IC: Intervalle de confiance, *Dose cumulée avec lag de 2 ans des procédures de cathétérismes cardiaque uniquement*

Tableau 14 : Analyse multivariée du risque de lymphome et de cancer hématopoïétique en fonction de la dose cumulée en considérant les doses de cathétérisme cardiaque et de scanographie

	Cancer hématopoïétique	Lymphome
	RR (IC à 95%)	RR (IC à 95%)
Dose (mGy)*	0,96 (0,87 ; 1,03)	0,98 (0,89 ; 1,04)
Sexe		
Garçon	Référence	Référence
Fille	0,56 (0,28 ; 1,08)	0,49 (0,19 ; 1,14)
Âge atteint		
<5 ans	Référence	Référence
5 -10 ans	0,37 (0,12 ; 0,97)	0,64 (0,08 ; 3,87)
≥ 10 ans	1,33 (0,66 ; 2,74)	4,94 (1,64 ; 21,30)
FP		
Non	Référence	Référence
Oui	20,93 (9,65 ; 46,85)	21,27 (6,82 ; 61,36)
Inconnu	1,55 (0,68 ; 3,57)	1,22 (0,46 ; 3,20)

FP : Facteur de prédisposition, RR: Risque relatif, IC: Intervalle de confiance, *Dose cumulée avec un lag de 2 ans des procédures de cathétérisme cardiaque plus celles de la scanographie,

Tableau 15 : Analyse multivariée du risque de cancer hématopoïétique en fonction de la dose cumulée après exclusion de deux ans

	RR (IC à 95%)	
	Dose cathétérisme cardiaque	Dose de cathétérisme cardiaque et de la scanographie
Dose (mGy)*	1,11 (1,00 ; 1,19)	1,02 (0,94 ; 1,05)
Sexe		
Garçon	Référence	Référence
Fille	0,18 (0,04 ; 0,55)	0,19 (0,04 ; 0,57)
Âge atteint		
<5 ans	Référence	Référence
5 -10 ans	0,26 (0,04 ; 1,07)	0,27 (0,04 ; 1,12)
≥ 10 ans	1,19 (0,47 ; 3,27)	1,34 (0,52 ; 3,7)
FP Leucémie et/ou Lymphome		
Non	Référence	Référence
Oui	18,25 (6,28 ; 55,85)	18,77 (6,44 ; 57,51)
Inconnu	1,44 (0,45 ; 4,61)	1,43 (0,45 ; 4,59)

FP : Facteur de prédisposition au cancer hématopoïétique, RR : Risque relatif, IC : Intervalle de confiance, *Dose cumulée avec lag de 2 ans des procédures de cathétérisme cardiaque uniquement

Chapitre 5 : Discussion

5.1. Principaux résultats

L'analyse du risque de cancer après exposition aux rayonnements ionisants lors des procédures de cathétérisme cardiaque a été évaluée dans cette thèse en utilisant deux approches :

- 1) La comparaison des incidences des cancers observés dans la cohorte aux incidences attendues en population générale (ici la population française).
- 2) L'estimation de la relation dose-réponse consistant à estimer le risque de cancer associé à la dose de rayonnement ionisant reçue, à partir d'un groupe de référence interne à la cohorte, considéré comme non exposé (ou faiblement exposé) au regard de la dose cumulée reçue.

5.1.1. Les cancers observés dans la cohorte

Les cancers observés de manière générale, par sexe et par classe d'âge dans la cohorte (Tableau 7 et Tableau 12) sont assez semblables aux tendances observées en population générale. Chez les enfants de 0 à 14 ans, les leucémies, les lymphomes et les tumeurs du SNC sont les cancers les plus fréquents en France [119]. Les cas de leucémie observés dans la cohorte étaient majoritairement survenus avant l'âge de cinq ans, caractéristique du pic global de l'incidence des leucémies (tous sous-types considérés) chez les enfants, tandis que les lymphomes étaient survenus majoritairement après l'âge de cinq ans (Annexe 5), comme attendu en population générale où l'incidence des lymphomes est plus faible pendant les premières années de vie et augmente avec l'âge entre 0 et 14 ans [119].

Il a été rapporté que plus de cancers sont souvent diagnostiqués chez les garçons que chez les filles [119, 125] avec un ratio (garçon/fille) de 1,2 en population générale en France pour tous cancers et pouvant atteindre 1,8 pour les lymphomes [119]. Cette susceptibilité aux cancers chez les garçons a également été observée dans la présente étude où plus de cas de cancer ont été observés chez les

garçons (n=34 cas) que chez les filles (n=25 cas) soit un ratio de 1,4 pour tous cancers et de 2,3 si l'on considère uniquement les lymphomes. Cette susceptibilité pourrait expliquer le fait que les SIR observés chez les garçons dans la cohorte étaient non significativement supérieurs à ceux observés chez les filles (Tableau 11) malgré qu'une parité presque parfaite entre garçons et filles avait été observée dans la cohorte (proportion de garçons 51,1%) (Tableau 5). Cette même tendance a été observée dans les analyses doses-réponses où les filles présentaient un risque de cancers hématopoiétiques non significativement plus faible que les garçons (Tableau 12, Tableau 13 et Tableau 14). Ces résultats sont concordants avec les observations faites en population générale. Les raisons d'un sur-risque de cancer chez les garçons ne sont pas totalement élucidées cependant, des mutations ou des prédispositions génétiques liées au chromosome X ont souvent été avancées pour expliquer la susceptibilité des garçons par rapport aux filles dans l'incidence des cancers pendant l'enfance [126, 127].

Les tumeurs du SNC représentent le deuxième site tumoral le plus fréquent en population générale chez les enfants. Cependant, seulement 6 cas ont été observés dans notre cohorte avec un SIR non significativement élevé (Tableau 11). Ce résultat est cohérent au regard du type d'exposition considéré. En effet la localisation anatomique des procédures de cathétérisme cardiaque fait que la région crânienne n'est pas directement exposée dans le champ d'irradiation et ainsi les doses reçues au cerveau sont très faibles. En raison de la zone d'irradiation, les cancers les plus attendus seraient les cancers du sein, des poumons ou de la thyroïde. Ces cancers sont extrêmement rares avant 18 ans [119, 128] et le suivi de la cohorte limité à 18 ans rend leur analyse difficile. L'absence d'observation de ces cancers à ce jour dans la cohorte ne peut donc pas être perçue comme une absence de risque.

5.1.2. Les incidences de cancers dans la cohorte

Les résultats comparant les incidences de cancers dans la cohorte par rapport à la population française ont mis en évidence des ratios d'incidence standardisés multipliés par 3. Plus

particulièrement, les SIR étaient significativement augmentés pour tous les cancers confondus, les leucémies, les lymphomes et les « cancers solides » (à l'exception des tumeurs du SNC et des lymphomes). Ces SIR élevés traduisaient une augmentation significative des cas de cancer observés dans la cohorte par rapport à la population générale. Ces excès pouvaient s'expliquer par l'effet conjoint de l'exposition aux rayonnements ionisants et d'autres facteurs, comme les facteurs de prédisposition au cancer, qui ont une forte prévalence dans la population d'étude. Par exemple, le syndrome de Down est associé à un risque de leucémie de 10 à 20 fois plus élevé que la population générale [13, 14, 129]. Dans notre cohorte, la prévalence du syndrome de Down était de 282,3 pour 10 000 patients pour une prévalence d'environ 5,5 à 7,5 cas pour 10 000 habitants en France [130, 131]. De même, il est observé dans notre cohorte une prévalence élevée de patients transplantés, dont on sait qu'ils présentent un risque plus élevé de cancer notamment de lymphomes en raison, notamment de l'utilisation des immunosuppresseurs dans la prise en charge du risque de rejet de greffe chez ces patients [132–134]. Un risque élevé de leucémie et de cancers solides a également été observé chez les patients porteurs d'un syndrome de Noonan [15, 16]. Les SIR 3 à 15 fois plus élevés dans cette cohorte pourraient donc être liés à l'existence d'un pourcentage plus élevé de patients présentant un facteur de prédisposition au cancer dans la cohorte que dans la population générale. Cette hypothèse a été confirmée par l'absence d'augmentation du SIR observé chez les patients sans aucune prédisposition aux cancers dans la cohorte SIR = 1,3 (0,6 ; 2,8).

Dans les analyses de sensibilité, en appliquant respectivement des périodes d'exclusion de 2 ans et de 5 ans, nous avons observé que les SIR restaient significativement élevés pour tous cancers, les lymphomes et les « cancers solides » (excluant les lymphomes et les tumeurs du SNC) (Tableau 11). Compte tenu de l'absence de biais de causalité inverse attendu (c'est-à-dire que l'indication du cathétérisme n'a pas de lien avec le diagnostic de cancer), les périodes d'exclusion avaient pour but de tenir compte de la latence entre l'exposition aux rayonnements ionisants et la survenue du cancer car la grande majorité des individus n'avait été exposée qu'à une seule procédure de cathétérisme.

5.1.3. Effet de la dose de rayonnement reçue

Les analyses d'incidence ont montré que les SIR étaient significativement élevés quel que soit le nombre de procédures reçues par les patients, sans tendance linéaire significative en fonction du nombre de procédures (Tableau 11). L'absence de significativité de la tendance linéaire pourrait être liée à l'absence de parallélisme entre le nombre de procédures et la dose reçue. En effet, les doses reçues en fonction du type de procédure varient beaucoup car elles dépendent de plusieurs facteurs dont la complexité de la procédure. Ainsi, une procédure complexe peut délivrer beaucoup plus de dose que plusieurs procédures diagnostiques simples. C'est pour cela que le travail de reconstruction de dose a été réalisé pour reconstituer de façon la plus précise possible la dose reçue. Cependant, les analyses doses-réponses (Tableau 12 et Tableau 13) n'ont pas mis en évidence une augmentation significative du risque en fonction de la dose reçue. En effet l'augmentation du risque de 3% par mGy pour les cancers hématopoïétiques n'était pas significative. L'augmentation de 12% par mGy observée pour les lymphomes était cependant, à la limite de la significativité $RR/mGy = 1,12$ (0,99 ; 1,2). Le manque de puissance statistique lié au faible effectif de la cohorte compte tenu du risque attendu, des doses très faibles d'irradiation reçues et le suivi assez court de la population peuvent expliquer en partie ces résultats.

Les modèles de risque en prenant en compte l'effet conjoint du sexe, de l'âge atteint et de la présence des facteurs de prédisposition n'ont pas mis en évidence d'association entre les doses reçues et le risque de cancers hématopoïétiques. La prise en compte des facteurs de prédisposition au cancer dans l'analyse permet d'explorer la possibilité d'un biais de confusion lié à l'indication de l'examen utilisant les rayonnements ionisants. En effet, les facteurs de prédisposition bien qu'étant associé à un risque élevé de cancer comme cela a été observé (Tableau 12, Tableau 13 et Tableau 14), peuvent aussi être associés à une surexposition aux rayonnements ionisants en rapport avec leur pathologie sous-jacente. Ainsi les patients porteurs d'un syndrome de Down sont susceptibles de recevoir des examens radiologiques répétés, dont des procédures de cardiologie interventionnelles dans le cadre

du suivi de malformations cardiaques plus fréquentes dans ce syndrome [13, 14]. De même, les enfants ayant subi une transplantation d'organe, notamment cardiaque, vont bénéficier de biopsies cardiaques dans le suivi de leur transplantation ainsi que des examens d'imagerie médicale pour les soins péri- et postopératoires, pour le diagnostic et la prise en charge des complications [135, 136]. Dans la présente étude, les patients ayant eu une transplantation d'organe ont reçu en moyenne plus de doses d'irradiation que les patients sans transplantation (13,7 mGy versus 4,5 mGy, $p < 0,01$), et de manière générale, les patients ayant au moins un facteur de prédisposition aux leucémies et ou aux lymphomes ont reçu plus d'irradiation que les patients sans facteurs de prédisposition (7,3 mGy versus 4,2 mGy respectivement) (Tableau 10).

Les SIR significatifs observés dans la cohorte par rapport à la population générale alors que l'analyse dose-réponse ne retrouve pas d'association entre la dose reçue et la survenue de cancer laissent penser que l'augmentation du risque de cancer n'est pas liée à l'exposition plus ou moins répétée aux examens diagnostiques ou thérapeutiques utilisant les rayons ionisants, mais plutôt aux pathologies sous-jacentes présentées par les patients. Les résultats obtenus en utilisant une population de référence plus comparable dans le cadre de l'analyse dose-réponse (patients avec une cardiopathie congénitale, mais faiblement exposés) que celle de l'analyse des SIR (population générale) est en faveur de cette hypothèse.

5.2. Comparaison avec les données de la littérature

Très peu d'études dans la littérature ont évalué le risque de cancer dans les populations pédiatriques exposées aux irradiations lors des procédures de cathétérisme cardiaque. Une de ces études a évalué le risque dans une cohorte israélienne de 674 enfants âgés de 18 ans ou moins, ayant reçu une procédure de cathétérisme cardiaque entre 1950 et 1970. Cette étude a mis en évidence un excès

significatif de cancers tous sites confondus (N=11 cas) avec un SIR=2,3 (1,2 ; 4,1) et un excès de lymphome (N=4 cas) avec un SIR= 6,3 (1,7 ; 16,2) [44].

En 2018, une étude britannique menée sur une cohorte de 11 270 patients âgés de 22 ans ou moins à la première procédure de cathétérisme cardiaque a observé des excès de tous cancers (N=41 cas, SIR = 2,32 (1,65 ; 3,17)) et des lymphomes (N=23, SIR = 8,34 (5,22 ; 12,61)), tandis que l'analyse des cas de leucémies n'a montré aucun excès significatif (N=7 cas, SIR = 2,11 (0,82 ; 4,42)) [45]. Dans une analyse complémentaire, les auteurs ont étudié l'incidence des cancers après avoir appliqué une période d'exclusion de 2 ans pour les lymphomes et les leucémies, et de 5 ans pour tous cancers. Les résultats de ces analyses ont montré un ratio significatif pour tous cancers SIR=3,1 (2,09 ; 4,19) avec 36 cas observés, un ratio pour les lymphomes SIR=9,15 (5,66 ; 13,97) parmi 22 cas observés, et un ratio non significatif pour la leucémie SIR=1,73 (0,43 ; 4,53) avec 4 cas observés [45].

Une étude récente conduite en Allemagne, a évalué l'incidence des cancers chez des patients pédiatriques âgés de moins de 15 ans, ayant reçu au moins une procédure de cathétérisme cardiaque lorsqu'ils étaient âgés de moins d'un an, entre 1980 et 1998 [137]. L'étude a été conduite dans un seul centre et a inclus 2 770 nourrissons avec 16 cas de cancer identifiés. Les ratios d'incidence estimés en comparant à la population générale allemande ont montré des excès significatifs pour tous cancers (SIR = 4,4 (2,5 ; 7,2)) [137].

Bien que les tailles des populations incluses dans toutes ces études précédemment citées soient inférieures à la taille de la population considérée dans la présente étude, les excès de cancers observés en comparant ces populations aux populations générales respectives sont relativement du même ordre de grandeur que les valeurs estimées dans notre étude pour tous cancers, les leucémies et les lymphomes.

A l'opposé de ces études qui ont mis en évidence des excès de tous cancers statistiquement significatifs, une étude canadienne a suivi 3 915 enfants ayant subi au moins un cathétérisme

cardiaque avant l'âge de 18 ans entre 1950 et 1965, et n'a mis en évidence aucun excès statistiquement significatif de leucémie (N=3 cas), avec SIR = 1,60 (0,43 ; 4,14) ou de tous cancers (N=13) avec SIR = 0,75 (0,44 ; 1,20) (valeur de l'IC à 90%) [43]. La limite principale de cette étude serait l'absence d'exhaustivité de recueil des cas de cancer puisque le registre de cancer n'a été mis en place qu'à partir de 1964. Les auteurs ont conduit aussi des analyses sur la base des causes de décès disponibles depuis 1950, ce qui à l'époque reflétait l'incidence des cancers. Cependant, certaines causes de décès ont pu être mal codées.

La revue systématique et méta-analyse conduite dans la première partie de cette thèse avait mis en évidence que les doses d'irradiations délivrées par le scanner à la moelle osseuse peuvent aller en moyenne de 6 mGy à 12 mGy. La dose moyenne d'irradiation à la moelle osseuse de 4,2 mGy obtenue dans cette thèse est plus faible mais reste globalement compatible avec les doses des autres procédures de radiodiagnostic. Les résultats de la présente étude peuvent être comparés de manière générale aux études sur les expositions médicales aux rayonnements ionisants en pédiatrie hors cathétérisme cardiaque, Hammer *et al.* [85] ont rapporté des SIR non augmenté pour tous cancers de 0,99 (0,79 ; 1,22), de 1,08 (0,74 ; 1,52) pour la leucémie et de 0,97 (0,52, 1,66) pour les lymphomes parmi 92 957 enfants allemands ayant reçu des examens de radiographie conventionnelle. Krille *et al.* [88] ont rapporté des SIR significativement augmenté pour tous cancers 1,82 (1,29, 2,50), et pour les lymphomes 2,96 (1,42, 5,45), l'incidence des leucémies n'étant pas significativement augmenté 1,72 (0,89, 3,01) chez des patients pédiatriques ayant reçu au moins un examen de scanographie. Après exclusion des patients présentant un risque élevé de cancer, les SIR ont été réduits à 1,54 (1,05, 2,19) pour tous cancers, mais restaient significatifs. Les doses cumulées moyennes à la moelle osseuse (11,7 mGy) étaient plus élevées que dans notre étude (4,2 mGy) et les SIR observés étaient plus faibles que ceux rapportés dans la présente étude. Ces différences s'expliquent si l'on tient compte de la forte prévalence des facteurs de prédisposition aux cancers chez les patients porteurs d'une cardiopathie congénitale ; le SIR de 1,3 (0,6 ; 2,8) observé chez les patients sans aucune prédisposition aux cancers

dans l'étude actuelle reste comparable à ceux estimés dans les études de Hammer *et al.* [85] et de Krille *et al.* [88].

5.3. Effet dose-réponse lié aux rayonnements ionisants

Parmi les études ayant évalué le risque de cancer dans les populations pédiatriques recevant des procédures de cathétérisme cardiaque, seule l'étude britannique [45] a effectué une analyse de la relation dose-réponse. Les doses des examens de scanographie ont également été prises en compte dans le calcul des doses cumulées. Au total, 17 154 procédures et 4 372 examens de scanographie ont été rapportés. Les doses moyennes cumulées à la moelle osseuse étaient de 6,6 mGy (IQR = 12,8 mGy) en considérant seulement les procédures de cathétérisme cardiaque, et de 8,8 mGy (IQR = 16,5 mGy) pour les doses cumulées de cathétérisme cardiaque et de la scanographie. La dose moyenne dans la présente étude était de 3,0 mGy (IQR = 2,1 mGy) pour le cathétérisme cardiaque uniquement et de 4,2 mGy (IQR = 3,3 mGy) pour le cathétérisme cardiaque et la scanographie. L'écart observé entre les doses moyennes dans COCCINELLE et celles de la cohorte britannique peut résulter d'une sous-estimation des doses dans COCCINELLE, notamment pour les procédures les plus anciennes. En effet, les estimations de dose de l'ensemble de la cohorte COCCINELLE ont été faites sur la base des données dosimétriques obtenues à partir de procédures réalisées entre 2010 et 2013, sous l'hypothèse que les pratiques s'étaient peu modifiées au cours du temps. Ainsi, la réduction des doses due à l'optimisation des procédures, au changement de machine pour la réalisation des procédures et à la sensibilisation des praticiens pourraient avoir conduit à une sous-estimation des doses dans COCCINELLE pour la partie des procédures réalisées avant 2010. D'autre part, plus de la moitié des patients de la cohorte britannique étaient nés avant 2000. L'âge médian à la première procédure étant de 3,2 ans dans la cohorte britannique (versus 2,6 ans dans la cohorte COCCINELLE), une grande partie des procédures a donc été réalisée avant 2000, à une période où les machines étaient moins performantes et les doses moins bien optimisées.

L'analyse de la relation dose-réponse dans la cohorte britannique a mise en évidence que l'excès de risque, calculé sur la base de 36 cancers lymphohématopoïétiques, était statistiquement significatif lorsque le statut de transplantation d'organe n'était pas pris en compte dans le modèle de risque (ERR/mGy = 0,542 (0,104 ; 1,807)) [45]. Dans des analyses complémentaires, les auteurs ont observé une diminution de l'excès de risque en fonction de la dose, qui devenait non significatif lorsque le statut sur la transplantation était pris en compte (ERR=0,018/mGy (-0,002 ; 0,096), Cet excès de risque est comparable à celui obtenu dans la présente étude après ajustement sur les facteurs de prédisposition, ERR=0,011/mGy (-0,119 ; 0,141).

5.4. Expositions à l'âge adulte au cathétérisme cardiaque et risque de cancer

Au cours des deux dernières décennies, plusieurs études ont évalué le risque de cancer chez des patients adultes porteurs d'une cardiopathie congénitale et exposés au cathétérisme cardiaque [46-48, 138]. Eisenberg *et al.* ont étudié 82 861 patients, dont 77 % avaient subi au moins une procédure d'imagerie cardiaque ou thérapeutique après un infarctus aigu du myocarde entre 1996 et 2006. Une relation dose-réponse entre l'exposition aux rayonnements lors des procédures cardiaques et le risque de cancer a été observée avec une augmentation de 0,3 % par mSv du risque de cancer après ajustement sur l'âge et le sexe (HR/mSv = 1,003 (1,002 ; 1,004)) [46].

A partir des données de l'assurance maladie nationale de Taiwan de 1998 à 2006, Lee *et al.* ont étudié une cohorte de 31 961 patients nouvellement diagnostiqués d'une cardiopathie congénitale. L'analyse du risque de cancer a montré une relation significative entre la survenue d'un cancer et l'exposition au cathétérisme en analyse univariée (HR=1,13 (1,04 ; 1,23)). Cependant, après ajustement sur l'âge au diagnostic de la cardiopathie, le sexe, les comorbidités (telle qu'une insuffisance cardiaque, une maladie cérébrovasculaire, une maladie vasculaire périphérique, une maladie pulmonaire chronique, un diabète sucré, une maladie rénale chronique, une maladie

hépatique chronique ou encore une épilepsie), et l'exposition ou non à un scanner, le résultat n'a plus montré d'association significative entre le cathétérisme cardiaque et la survenue d'un cancer (HR=0,96 (0,88 ; 1,04)) [48].

Une étude canadienne, a utilisé les bases de données des cardiopathies congénitales du Québec, pour identifier 24 833 patients adultes atteints d'une cardiopathie, âgés de 18 à 64 ans entre 1995 et 2009, Les auteurs ont aussi mis en évidence un risque significatif pour tous cancer de 10% pour chaque augmentation de 10 mSv de la dose cumulée de radiation (OR=1,10 (1,05 ; 1,15) par 10 mSv), avec une possible relation dose-réponse [49].

Notons que dans ces analyses conduites par Eisenberg *et al.*, et Cohen *et al.*, les doses efficaces (en mSv) ont été utilisées et non les doses individuelles à l'organe, et le critère de jugement était un diagnostic de cancer tous sites confondus contrairement aux cancers sites spécifiques explorés dans notre étude. Les résultats de ces études tendent à conclure à l'existence d'une relation dose-réponse mais ces études ont manqué de considérer l'impact des facteurs de prédisposition aux cancers pourtant très fréquents chez les patients avec une cardiopathie congénitale.

5.5. Les forces et les limites

Les patients atteints de cardiopathie nécessitent généralement des soins continus pour leur prise en charge, ce qui pourrait entraîner des expositions itératives aux faibles doses de radiation [4, 139], La contribution des autres examens de radiodiagnostic telle que la scanographie dans la dose cumulée totale reçue peut représenter une part importante [4, 139]. Une des forces de la présente analyse a été de pouvoir prendre en compte la dose d'irradiation des examens de scanographie pour un large échantillon de la population, soit plus de 64% de la population d'étude.

Une autre force a été de prendre en compte les facteurs de prédisposition au cancer pour les différents sites tumoraux étudiés. En effet, il a souvent été mis en avant que l'existence d'une relation positive

entre l'exposition aux rayonnements ionisants diagnostiques et le risque de cancer pouvait être davantage liée à un biais de confusion concernant l'indication de l'examen plutôt qu'à une réelle association avec l'exposition à faible dose en lien avec un examen diagnostique [140]. L'indisponibilité des informations sur les facteurs de prédispositions aux cancers pour toute la cohorte constitue une limite et les fréquences réelles des facteurs de prédisposition pourraient être sous-estimées dans la présente étude. Cependant nous avons observé que le groupe de patients pour lesquels l'information sur les facteurs de prédisposition était inconnue (patients non identifiés dans le SNDS) ne différait pas significativement du groupe de patient pour lesquels ces informations étaient disponibles (patients identifiés dans le SNDS) pour le pourcentage de cancer diagnostiqué, l'âge au diagnostic du cancer et le sexe. La principale différence entre ces deux groupes était liée à la période de naissance (Tableau 5), avec un pourcentage plus important de naissance avant l'année 2000 pour les enfants non retrouvés dans le SNDS. En outre, l'absence d'augmentation significative du risque de cancer dans le groupe des enfants avec absence d'information sur les facteurs de prédisposition par rapport au groupe avec information, mais ne présentant pas de facteur de prédisposition (Tableau 12) montre que ces deux groupes semblent assez comparables pour cette variable.

Une limite aux analyses SIR est l'utilisation de la population générale comme groupe de référence. En effet, bien que ce soit une pratique courante en épidémiologie, les estimations de SIR pourraient ne pas refléter le vrai ratio dans la population étudiée pour deux raisons :

- La population d'étude (la cohorte) n'est pas tout à fait comparable à la population générale du fait que cette population présente une morbidité particulière liée à la pathologie sous-jacente : la cardiopathie congénitale. Des études ont montré que les patients porteurs d'une cardiopathie congénitale même non exposés aux α ont un risque élevé de cancer [141-144]. Ceci s'explique par le fait que certains facteurs génétiques ou chromosomiques sont à la fois impliqués dans les processus de carcinogénèse et dans la survenue d'une malformation

cardiaque [138]. Nos résultats sont en faveur de cette hypothèse avec un SIR augmenté pour la population de l'étude dans son ensemble, mais avec l'absence d'excès de cancer observée chez les patients non porteurs d'une prédisposition aux cancers.

- La population étudiée fait partie de la population de référence et ainsi la population de référence n'est pas tout à fait un groupe non exposé pour l'estimation d'un risque [117]. Mais cela est négligeable dans notre analyse compte tenu de la fréquence très faible des cardiopathies congénitales dans la population générale.

Des biais d'indication et de causalité inverse peuvent être suspectés lorsque les facteurs de prédisposition au cancer ou les symptômes précoces d'un cancer non détecté constituent l'indication de l'examen. Dans l'étude de cohorte COCCINELLE, le biais de causalité inverse est peu probable car les prescriptions d'un examen de cathétérisme cardiaque sont faites dans le cadre d'un dysfonctionnement cardiovasculaire et non dans le cadre d'une pathologie évoquant un cancer. Cependant, lors de la réalisation du cathétérisme, des examens complémentaires peuvent être réalisés pour le bilan de la cardiopathie (radiographies des poumons, scannographies) qui peuvent mener à un diagnostic de cancer non symptomatique ou « incidentalome » qui ne permet pas donc d'exclure complètement le biais de causalité inverse. Les biais d'indication doivent être élucidés car des pathologies sous-jacentes (syndromes génétiques ou héréditaires) peuvent prédisposer une partie de la cohorte à un risque élevé de cancer mais aussi à une exposition aux rayonnements ionisants. Ce biais a été documenté dans la cohorte mais seulement pour une partie de la cohorte pour laquelle les informations sur les facteurs de prédisposition étaient disponibles et il a été observé que les patients avec des informations indisponibles étaient comparables à ceux qui n'avaient aucun facteur de prédisposition.

Le taux de mortalité dans la cohorte était, à la date de point, de 65 pour mille, avec 803 décès enregistrés. Cette mortalité était supérieure à celle attendue pour la population générale avec 2,8

décès entre 0 et 1 an et moins de 0,2 pour mille pour les moins de 20 ans [145]. Cette observation est cohérente avec l'observation d'une mortalité plus élevée chez des sujets porteurs d'une cardiopathie par rapport à la population générale [146], ce qui suggère que certains sujets de la cohorte pourraient mourir d'une cause liée à leur pathologie cardiaque avant la survenue d'un cancer. Par conséquent, une analyse de la relation dose-réponse tenant compte des risques compétitifs pourrait être une stratégie intéressante pour une estimation plus précise du risque. Il a été montré dans une cohorte d'enfants exposés au scanner que la mortalité précoce accrue chez les patients présentant des facteurs de prédisposition au cancer pourrait expliquer en partie l'absence d'augmentation du risque de cancer radio-induit chez les enfants avec facteur de prédisposition au cancer en diminuant le nombre de personnes pouvant développer à long terme un cancer radio-induit [90],

Les données pour l'estimation précise des doses (les comptes rendus dosimétriques) ont été disponibles pour 1139 procédures réalisées entre 2010 et 2013 dans la cohorte. Cela a permis de définir des scénarios précis pour les différents types de procédures réalisées dans la cohorte. Une classification des procédures en grandes catégories et sous-catégories a été élaborée en collaboration étroite avec les cardiologues réalisant les cathétérismes cardiaques de l'hôpital Necker, de l'hôpital Marie Lannelongue et du CHRU de Lille (Annexe 2). Des imputations par la médiane ont été réalisées afin de définir une dose pour chaque procédure. Des études ont montré que de grandes variabilités peuvent exister dans les doses délivrées par les procédures de cathétérismes cardiaques et de grandes variations dans les doses ont également été observées entre les classes d'âge pour une même procédure [4, 45]. Il a également été rapporté une variabilité temporelle liée à l'optimisation des pratiques et aux faibles doses délivrées par examen sur les machines récentes conduisant au fait que les doses observées dans la présente étude seraient sous-estimées. D'autres sources d'incertitudes sur les doses sont à considérer notamment celles liées aux erreurs de mesure (sur la mesure du PDS) et l'incertitude sur le facteur de conversion à partir duquel les doses aux organes ont été dérivées. En effet, en raison de la variation de l'angle du faisceau, de la taille du champ et de la tension d'énergie,

des incertitudes peuvent être enregistrées sur ces paramètres. Dans la définition des scénarios, des valeurs moyennes de ces paramètres ont été utilisées comme valeurs d'entrée pour l'estimation des coefficients de dose. Ces valeurs moyennes en cas de forte hétérogénéité peuvent également conduire à une sous-estimation des coefficients de dose estimés.

En raison de la multiplicité des procédures de cathétérisme cardiaque, des regroupements de procédure ont été effectués pour permettre la définition des scénarios d'exposition. Certains de ces groupes sont assez hétérogènes (par exemple la famille de procédure BX : « Angioplastie diverses » (Annexe 2)), pouvant conduire à une minimisation du coefficient de dose pour certaines procédures de ces groupes. En outre, certaines procédures sont assez spécifiques, par exemple les procédures BC : « procédures complexes » qui sont des procédures essentiellement néonatales pour lesquelles aucune correspondance dans les comptes rendus dosimétriques n'a pu être trouvée. L'impact de l'imputation des doses ne saurait être prédit pour ces familles de procédure du fait de leur grande spécificité.

Plusieurs procédures de cathétérisme cardiaque peuvent être réalisées au cours d'une seule intervention de cathétérisme (par exemple une procédure diagnostique qui finit sur une prise en charge thérapeutique). Pour ces procédures multiples, un coefficient a été défini permettant de prendre une valeur moyenne des doses de l'ensemble des procédures individuelles réalisées. Il peut arriver que l'exposition au cours de ces procédures multiples soit un effet cumulatif plutôt qu'un effet moyen des doses de l'ensemble des procédures réalisées lors de l'intervention, ceci en raison de la présence de complications pouvant survenir au cours de l'intervention. Il n'a pas été possible de prendre en compte ces cas de figure dans l'estimation des coefficients de dose, ainsi les doses calculées pour les procédures multiples auraient là aussi été probablement sous-estimées.

5.6. Conclusions et perspectives

Ce travail de thèse avait pour objectif d'étudier le rôle des expositions aux rayonnements médicaux diagnostiques sur le risque de cancer de l'enfant. Les résultats du premier axe de cette thèse sous forme de méta-analyse des données de la littérature sur ce thème ont montré que les examens de scanographie étaient significativement associés à un risque élevé de leucémie et de tumeurs du SNC chez l'enfant pour une exposition post-natale.

L'analyse réalisée au sein de la cohorte COCCINELLE a permis de comparer par une méthode de standardisation indirecte, les cas de cancers observés dans la cohorte par rapport à la population générale française en prenant en compte l'âge, le sexe et la période calendaire. La fréquence des cas de cancer observés dans la cohorte était significativement supérieure à celle attendue dans la population générale pour tous cancers confondus, les leucémies, les lymphomes et les « cancers solides » à l'exception des tumeurs du SNC et des lymphomes. Les analyses doses-réponses n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque significatif en lien avec les doses d'irradiation reçue. Néanmoins, plusieurs limites méthodologiques sont à considérer, notamment la faible puissance statistique liée au nombre de sujets relativement faible compte tenu du niveau de risque attendu, un suivi encore court (5,8 ans) et les incertitudes liées à la reconstitution des doses reçues. Par contre, l'impact éventuel du biais d'indication éventuel a pu être étudié dans la cohorte grâce au croisement de la cohorte avec la base du SNDS. Il apparaît que les facteurs de prédisposition au cancer, plus fréquents dans cette population particulière ne semblent être ni des facteurs de confusion majeurs ni des facteurs modifiants de la relation dose-réponse.

Les perspectives pour améliorer la puissance statistique de l'étude sont d'une part la prolongation du suivi de la cohorte, notamment par un suivi à l'âge adulte. En l'absence de registre national des cancers à l'âge adulte, ceci nécessitera d'utiliser les données du SNDS, notamment via le croisement de la cohorte COCCINELLE avec la cohorte cancer de l'INCa qui regroupe les cancers diagnostiqués et

ou traités en France sur la base des données du SNDS depuis 2011. Une validation de l'exhaustivité des cas de cancers de la cohorte de l'INCa sera un prérequis pour mettre en place ce suivi à l'âge adulte.

La prolongation du suivi mais également l'extension du périmètre de l'étude avec l'inclusion des patients ayant reçu un cathétérisme cardiaque entre 2014 et 2020, va permettre à la fois d'augmenter la taille de l'étude mais aussi de recueillir des données dosimétriques beaucoup plus précises telles que les données du DACS (Dose Archiving and Communication System), disponibles dans certains centres pour les procédures récentes et les comptes rendus dosimétriques pour les services non encore équipés du DACS. L'augmentation de la puissance passe aussi par la réalisation d'études poolées au niveau international. C'est l'objectif du projet européen HARMONIC (Health Effects of Cardiac Fluoroscopy and Modern Radiotherapy in Paediatrics), qui est consacré à l'évaluation du risque de cancers liés aux rayonnements ionisants chez les enfants exposés aux irradiations notamment lors des procédures de cathétérisme cardiaque. L'étude COCCINELLE fait partie intégrante du projet HARMONIC. Le projet vise à mieux comprendre les effets à long terme sur la santé de l'exposition médicale aux rayonnements ionisants chez les enfants, en particulier les patients atteints de cancer traités par des techniques modernes de radiothérapie et les patients cardiaques traités par des procédures interventionnelles telle que la fluoroscopie [147]. Le projet est composé de 24 partenaires européens et dirigé par ISGlobal (Barcelone, Espagne). Pour la partie dédiée à cardiologie interventionnelle, des cohortes nationales ont déjà été établies en France (COCCINELLE) et au Royaume-Uni [45]. Le projet HARMONIC va permettre l'extension de ces deux cohortes existantes et prolonger le suivi des patients déjà inclus. Parallèlement, de nouvelles cohortes vont être mises en place en Belgique, en Italie, en Allemagne, au Norvège et en Espagne. Ces sept cohortes nationales seront ensuite regroupées pour donner une cohorte européenne globale d'environ 100 000 individus. Une part importante du projet est dédiée à la reconstitution la plus précise possible de

la dose reçue lors des cathétérismes cardiaques, ce qui permettra de compléter le travail déjà effectué dans la cohorte COCCINELLE.

Les résultats de cette thèse sont rassurants quant au risque radio-induit associé aux procédures de cathétérisme cardiaque chez l'enfant. Cependant, compte tenu des limites énoncées ci-dessus, l'optimisation des protocoles et la minimisation de l'exposition médicale aux rayonnements ionisants doivent rester de rigueur dans les pratiques ainsi que la sensibilisation des professionnels médicaux au risque radio-induit à faible dose. A terme, le suivi de grandes cohortes d'enfants exposés à de faibles doses de rayonnements ionisants tels que l'imagerie diagnostique permettra de renforcer la radioprotection de cette population.

Références

1. Mandalenakis Z, Giang KW, Eriksson P, Liden H, Synnergren M, Wählander H, Fedchenko M, Rosengren A, Dellborg M (2020) Survival in children with congenital heart disease: have we reached a peak at 97%? *Journal of the American Heart Association* 9:e017704
2. Brambilla M, De Mauri A, Lizio D, Leva L, Carriero A, Carpeggiani C, Picano E (2014) Cumulative radiation dose estimates from medical imaging in paediatric patients with non-oncologic chronic illnesses. A systematic review. *Physica Medica* 30:403–412
3. Andreassi Maria Grazia, Picano Eugenio (2014) Reduction of Radiation to Children. *Circulation* 130:135–137 . <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010699>
4. Johnson JN, Hornik CP, Li JS, Benjamin Jr DK, Yoshizumi TT, Reiman RE, Frush DP, Hill KD (2014) Cumulative radiation exposure and cancer risk estimation in children with heart disease. *Circulation* 130:161–167
5. National Research Council (2006) Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII phase 2. National Academies Press
6. International Commission on Radiological Protection (ICRP) (1990) ICRP Publication 60, 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Annals of ICRP* 21:
7. United Nations. Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) (2000) Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. New York: United Nations
8. Robert-Gnansia E, Francannet C, Bozio A, Bouvagnet P (2004) Épidémiologie, étiologie et génétique des cardiopathies congénitales. *EMC-Cardiologie-Angéiologie* 1:140–160
9. Micheletti A (2019) Congenital Heart Disease Classification, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Outcome. In: Flocco SF, Lillo A, Dellafiore F, Goossens E (eds) *Congenital Heart Disease: The Nursing Care Handbook*. Springer International Publishing, Cham, pp 1–67
10. Bruneau BG (2008) The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature* 451:943–948 . <https://doi.org/10.1038/nature06801>
11. Arvind B, Saxena A (2020) Timing of interventions in infants and children with congenital heart defects. *The Indian Journal of Pediatrics* 87:289–294
12. Heart Disease Health Center Guide. In: WebMD. <https://www.webmd.com/heart-disease/guide/default.htm>. Accessed 7 Jan 2021
13. Patja K, Pukkala E, Sund R, Iivanainen M, Kaski M (2006) Cancer incidence of persons with Down syndrome in Finland: a population-based study. *International journal of cancer* 118:1769–1772

14. Hill DA, Gridley G, Cnattingius S, Mellemkjaer L, Linet M, Adami H-O, Olsen JH, Nyren O, Fraumeni JF Jr (2003) Mortality and Cancer Incidence Among Individuals With Down Syndrome. *Archives of Internal Medicine* 163:705–711 .
<https://doi.org/10.1001/archinte.163.6.705>
15. Jongmans MC, Van Der Burgt I, Hoogerbrugge PM, Noordam K, Yntema HG, Nillesen WM, Kuiper RP, Ligtenberg MJ, Van Kessel AG, Van Krieken JHJ (2011) Cancer risk in patients with Noonan syndrome carrying a PTPN11 mutation. *European Journal of Human Genetics* 19:870–874
16. Smpokou P, Zand DJ, Rosenbaum K, Summar ML (2015) Malignancy in Noonan syndrome and related disorders. *Clinical genetics* 88:516–522
17. Bonnet D (2003) Génétique des cardiopathies congénitales chez l’homme. *Archives de pédiatrie* 10:635–639
18. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, Elixson M, Warnes CA, Webb CL (2007) Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 115:2995–3014
19. Wu W, He J, Shao X (2020) Incidence and mortality trend of congenital heart disease at the global, regional, and national level, 1990–2017. *Medicine* 99:
20. European Platform on Rare Disease Registration. <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu>. Accessed 7 Jan 2021
21. Morris JK, Springett AL, Greenlees R, Loane M, Addor M-C, Arriola L, Barisic I, Bergman JE, Csaky-Szunyogh M, Dias C (2018) Trends in congenital anomalies in Europe from 1980 to 2012. *PloS one* 13:e0194986
22. Petersen S, Peto V, Rayner M (2003) Congenital heart disease statistics 2003. British Heart Foundation statistics Available via <http://www.bhf.org.uk/idoc/ashx>
23. Journée internationale de sensibilisation aux cardiopathies congénitales, le 14 février. <https://www.journee-mondiale.com/245/journee-internationale-de-sensibilisation-aux-cardiopathies-congenitales.htm>. Accessed 14 Oct 2021
24. Faxon DP, Williams DO (2012) The changing face of interventional cardiology
25. Butera G, Chessa M, Eicken A, Thomson JD (2019) Atlas of cardiac catheterization for congenital heart disease. Springer
26. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) (2015) Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) 2012 Report: Report to the General Assembly, with Scientific Annexes A and B. New Yorks: United Nations
27. Nenot J-C, Brenot J, Laurier D, Rannou A, Thierry D (2009) ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. CIPR, Paris

28. Preston DL, Cullings H, Suyama A, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K, Kasagi F, Shore RE (2008) Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children. *Journal of the National Cancer Institute* 100:428–436
29. Hsu W-L, Preston DL, Soda M, Sugiyama H, Funamoto S, Kodama K, Kimura A, Kamada N, Dohy H, Tomonaga M (2013) The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950–2001. *Radiation research* 179:361–382
30. Kotaro Ozasa, Yukiko Shimizu, Akihiko Suyama, Fumiyoshi Kasagi, Midori Soda, Eric J. Grant, Ritsu Sakata, Hiromi Sugiyama, Kazunori Kodama (2011) Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950–2003: An Overview of Cancer and Noncancer Diseases. *Radiation Research* 177:229–243
31. Grant EJ, Brenner A, Sugiyama H, Sakata R, Sadakane A, Utada M, Cahoon EK, Milder CM, Soda M, Cullings HM, Preston DL, Mabuchi K, Ozasa K (2017) Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958–2009. *Radiation Research* 187:513–537 . <https://doi.org/10.1667/RR14492.1>
32. Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, Kasagi F, Soda M, Grant EJ, Sakata R, Sugiyama H, Kodama K (2011) Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950–2003: An Overview of Cancer and Noncancer Diseases. *Radiation Research* 177:229–243 . <https://doi.org/10.1667/RR2629.1>
33. Delongchamp RR, Mabuchi K, Yoshimoto Y, Preston DL (1997) Cancer mortality among atomic bomb survivors exposed in utero or as young children, October 1950-May 1992. *Radiation research* 147:385–395
34. Sugiyama H, Misumi M, Sakata R, Brenner A, Utada M, Ozasa K (2021) Mortality among individuals exposed to atomic bomb radiation in utero: 1950–2012. *European Journal of Epidemiology* 36:1–14 . <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00713-5>
35. Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, Kasagi F, Suyama A, Soda M, Grant EJ, Sugiyama H, Sakata R, Moriwaki H, Hayashi M, Konda M, Shore RE (2010) Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003. *BMJ* 340:b5349 . <https://doi.org/10.1136/bmj.b5349>
36. Takahashi I, Shimizu Y, Grant EJ, Cologne J, Ozasa K, Kodama K (2017) Heart Disease Mortality in the Life Span Study, 1950–2008. *Radiation Research* 187:319–332 . <https://doi.org/10.1667/RR14347.1>
37. Pham T-M, Sakata R, Grant EJ, Shimizu Y, Furukawa K, Takahashi I, Sugiyama H, Kasagi F, Soda M, Suyama A, Shore RE, Ozasa K (2013) Radiation Exposure and the Risk of Mortality from Noncancer Respiratory Diseases in the Life Span Study, 1950–2005. *Radiation Research* 180:539–545 . <https://doi.org/10.1667/RR13421.1>
38. Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, Hamra GB, Haylock R, Laurier D, Leuraud K, Moissonnier M, Schubauer-Berigan MK, Thierry-Chef I, Kesminiene A (2015) Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). *BMJ* 351:h5359 . <https://doi.org/10.1136/bmj.h5359>

39. Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, Hamra GB, Haylock R, Laurier D, Moissonnier M, Schubauer-Berigan MK, Thierry-Chef I, Kesminiene A (2015) Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. *The Lancet Haematology* 2:e276–e281 . [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00094-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00094-0)
40. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, Howe NL, Ronckers CM, Rajaraman P, Craft AW (2012) Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *The Lancet* 380:499–505
41. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, Giles GG, Wallace AB, Anderson PR, Guiver TA (2013) Cancer risk in 680 000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *Bmj* 346:f2360
42. Abalo KD, Rage E, Leuraud K, Richardson DB, Le Pointe HD, Laurier D, Bernier M-O (2021) Early life ionizing radiation exposure and cancer risks: systematic review and meta-analysis. *Pediatric Radiology* 51:45–56
43. McLaughlin JR, Kreiger N, Sloan MP, Benson LN, Hilditch S, Clarke EA (1993) An historical cohort study of cardiac catheterization during childhood and the risk of cancer. *International journal of epidemiology* 22:584–591
44. Modan B, Keinan L, Blumstein T, Sadetzki S (2000) Cancer following cardiac catheterization in childhood. *International journal of epidemiology* 29:424–428
45. Harbron RW, Chapple C-L, O'Sullivan JJ, Lee C, McHugh K, Higuera M, Pearce MS (2018) Cancer incidence among children and young adults who have undergone x-ray guided cardiac catheterization procedures. *European journal of epidemiology* 33:393–401
46. Eisenberg MJ, Afilalo J, Lawler PR, Abrahamowicz M, Richard H, Pilote L (2011) Cancer risk related to low-dose ionizing radiation from cardiac imaging in patients after acute myocardial infarction. *Cmaj* 183:430–436
47. Lawler PR, Afilalo J, Eisenberg MJ, Pilote L (2013) Comparison of cancer risk associated with low-dose ionizing radiation from cardiac imaging and therapeutic procedures after acute myocardial infarction in women versus men. *The American journal of cardiology* 112:1545–1550
48. Lee Y-S, Chen Y-T, Jeng M-J, Tsao P-C, Yen H-J, Lee P-C, Li S-Y, Liu C-J, Chen T-J, Chou P, Soong W-J (2015) The Risk of Cancer in Patients with Congenital Heart Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan. *PLOS ONE* 10:e0116844 . <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116844>
49. Cohen S, Liu A, Gurvitz M, Guo L, Therrien J, Laprise C, Kaufman JS, Abrahamowicz M, Marelli AJ (2018) Exposure to low-dose ionizing radiation from cardiac procedures and malignancy risk in adults with congenital heart disease. *Circulation* 137:1334–1345
50. UNSCEAR (2008) United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Effects of ionizing radiation: UNSCEAR 2006 report to the general assembly, with scientific annexes. United nations publications

51. Stewart A, Webb J, Giles D, Hewitt D (1956) Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero. *The Lancet* 268:447 . [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(56\)91923-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(56)91923-7)
52. Wakeford R (2008) Childhood leukaemia following medical diagnostic exposure to ionizing radiation in utero or after birth. *Radiation Protection Dosimetry* 132:166–174 . <https://doi.org/10.1093/rpd/ncn272>
53. MacMahon B (1962) Prenatal x-ray exposure and childhood cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 28:1173–1191
54. Wakeford R (2013) The risk of childhood leukaemia following exposure to ionising radiation—a review. *Journal of Radiological Protection* 33:1–25 . <https://doi.org/10.1088/0952-4746/33/1/1>
55. Schulze-Rath R, Hammer GP, Blettner M (2008) Are pre-or postnatal diagnostic X-rays a risk factor for childhood cancer? A systematic review. *Radiation and environmental biophysics* 47:301
56. Baysson H, Journy N, Roué T, Ducou-Lepointe H, Etard C, Bernier M-O (2016) Exposition à la scanographie dans l'enfance et risque de cancer à long terme. Une synthèse des études épidémiologiques récentes. *Bulletin du Cancer* 103:190–198 . <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.11.003>
57. Bernier M-O, Journy N, Baysson H, Jacob S, Laurier D (2015) Potential cancer risk associated with CT scans: Review of epidemiological studies and ongoing studies. *Progress in Nuclear Energy* 84:116–119 . <https://doi.org/10.1016/j.pnucene.2014.07.011>
58. UNSCEAR: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (2013) Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. Volume II. Scientific Annex B: Effects of Radiation Exposure of Children. United Nations, New York
59. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS medicine* 6:e1000100
60. Pigott T (2012) *Advances in meta-analysis*. Springer Science & Business Media
61. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR (2010) A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Research synthesis methods* 1:97–111
62. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR (2021) *Introduction to meta-analysis*. John Wiley & Sons
63. Armitage P, Berry G, Matthews JNS (2008) *Statistical methods in medical research*. John Wiley & Sons
64. Cooper H, Hedges LV, Valentine JC (2019) *The handbook of research synthesis and meta-analysis*. Russell Sage Foundation

65. DerSimonian R, Laird N (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 7:177–188 . [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(86\)90046-2](https://doi.org/10.1016/0197-2456(86)90046-2)
66. Brockwell SE, Gordon IR (2001) A comparison of statistical methods for meta-analysis. *Statistics in Medicine* 20:825–840 . <https://doi.org/10.1002/sim.650>
67. Littell JH, Corcoran J, Pillai V (2008) *Systematic reviews and meta-analysis*. Oxford University Press
68. Cox D (1970) *Analysis of Binary Data* London: Methuen & Co. Ltd, London: Methuen
69. Venzon DJ, Moolgavkar SH (1988) A Method for Computing Profile-Likelihood-Based Confidence Intervals. *Journal of the Royal Statistical Society Series C (Applied Statistics)* 37:87–94 . <https://doi.org/10.2307/2347496>
70. Pek J, Wu H (2015) Profile Likelihood-Based Confidence Intervals and Regions for Structural Equation Models. *Psychometrika* 80:1123–1145 . <https://doi.org/10.1007/s11336-015-9461-1>
71. Richardson DB, Abalo K, Bernier M-O, Rage E, Leuraud K, Laurier D, Keil AP, Little MP (2020) Meta-analysis of published excess relative risk estimates. *Radiation and Environmental Biophysics* 59:631–641
72. Delahaye F, Landrison G, Ecochard R (1994) La méta-analyse: évaluation qualitative et quantitative de l'information scientifique en médecine. *Andrologie* 4:78–88
73. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (2019) *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons
74. Higgins JP, Thompson SG (2002) Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in medicine* 21:1539–1558
75. Begg CB, Berlin JA (1988) Publication bias: a problem in interpreting medical data. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)* 151:419–445
76. Begg CB (1994) Publication bias. *The handbook of research synthesis* 25:299–409
77. Sterne JA, Becker BJ, Egger M (2005) The funnel plot. *Publication bias in meta-analysis: Prevention, assessment and adjustments* 75–98
78. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C (1997) Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj* 315:629–634
79. Schüz J, Kaletsch U, Kaatsch P, Meinert R, Michaelis J (2001) Risk factors for pediatric tumors of the central nervous system: Results from a German population-based case-control study. *Medical and Pediatric Oncology* 36:274–282 . [https://doi.org/10.1002/1096-911X\(20010201\)36:2<274::AID-MPO1065>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1096-911X(20010201)36:2<274::AID-MPO1065>3.0.CO;2-D)
80. Goel R, Olshan AF, Ross JA, Breslow NE, Pollock BH (2009) Maternal exposure to medical radiation and Wilms tumor in the offspring: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer Causes & Control* 20:957–963

81. Bailey HD, Armstrong BK, de Klerk NH, Fritschi L, Attia J, Lockwood L, Milne E (2010) Exposure to Diagnostic Radiological Procedures and the Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19:2897 . <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0542>
82. Tettamanti G, Shu X, Adel Fahmideh M, Schüz J, Rööslı M, Tynes T, Grotzer M, Johansen C, Klæboe L, Kuehni CE, Lannering B, Schmidt LS, Vienneau D, Feychting M (2017) Prenatal and Postnatal Medical Conditions and the Risk of Brain Tumors in Children and Adolescents: An International Multicenter Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 26:110 . <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0451>
83. Rajaraman P, Simpson J, Neta G, de Gonzalez AB, Ansell P, Linet MS, Ron E, Roman E (2011) Early life exposure to diagnostic radiation and ultrasound scans and risk of childhood cancer: case-control study. *Bmj* 342:d472
84. Shu XO, Potter JD, Linet MS, Severson RK, Han D, Kersey JH, Neglia JP, Trigg ME, Robison LL (2002) Diagnostic X-Rays and Ultrasound Exposure and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia by Immunophenotype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11:177-185
85. Hammer GP, Seidenbusch MC, Regulla DF, Spix C, Zeeb H, Schneider K, Blettner M (2011) Childhood cancer risk from conventional radiographic examinations for selected referral criteria: results from a large cohort study. *American Journal of Roentgenology* 197:217-223
86. Huang W, Muo C, Lin C, Jen Y, Yang M, Lin J, Sung F, Kao C (2014) Paediatric head CT scan and subsequent risk of malignancy and benign brain tumour: a nation-wide population-based cohort study. *British journal of cancer* 110:2354
87. Liao Y-H, Lin C-L, Wei C-C, Tsai P-P, Shen W-C, Sung F-C, Li T-C, Kao C-H (2014) Subsequent cancer risk of children receiving post voiding cystourethrography: A nationwide population-based retrospective cohort study. *Pediatric Nephrology* 29:885-891
88. Krille L, Dreger S, Schindel R, Albrecht T, Asmussen M, Barkhausen J, Berthold J, Chavan A, Claussen C, Forsting M (2015) Risk of cancer incidence before the age of 15 years after exposure to ionising radiation from computed tomography: results from a German cohort study. *Radiation and environmental biophysics* 54:1-12
89. Journy N, Rehel J, Le Pointe HD, Lee C, Brisse H, Chateil J, Caer-Lorho S, Laurier D, Bernier M (2015) Are the studies on cancer risk from CT scans biased by indication? Elements of answer from a large-scale cohort study in France. *British journal of cancer* 112:185
90. Journy N, Roué T, Cardis E, Le Pointe HD, Brisse H, Chateil J, Laurier D, Bernier M (2016) Childhood CT scans and cancer risk: impact of predisposing factors for cancer on the risk estimates. *Journal of Radiological Protection* 36:N1
91. Meulepas JM, Ronckers CM, Smets AMJB, Nievelstein RAJ, Gradowska P, Lee C, Jahnen A, van Straten M, de Wit M-CY, Zonnenberg B, Klein WM, Merks JH, Visser O, van Leeuwen FE, Hauptmann M (2018) Radiation Exposure From Pediatric CT Scans and Subsequent Cancer Risk in the Netherlands. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 111:256-263 . <https://doi.org/10.1093/jnci/djy104>

92. Infante-Rivard C (2003) Diagnostic x rays, DNA repair genes and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Health physics* 85:60–64
93. Mellemkjær L, Hasle H, Gridley G, Johansen C, Kjær SK, Frederiksen K, Olsen JH (2006) Risk of cancer in children with the diagnosis immaturity at birth. *Paediatric and perinatal epidemiology* 20:231–237
94. Khan S, Evans AA, Rorke-Adams L, Orjuela MA, Shiminski-Maher T, Bunin GR (2010) Head injury, diagnostic X-rays, and risk of medulloblastoma and primitive neuroectodermal tumor: a Children’s Oncology Group study. *Cancer Causes & Control* 21:1017–1023
95. Milne E, Greenop KR, Fritschi L, Attia J, Bailey HD, Scott RJ, Ashton LJ, Smibert E, Armstrong BK (2014) Childhood and parental diagnostic radiological procedures and risk of childhood brain tumors. *Cancer causes & control* 25:375–383
96. Shih T, Wu J, Muo C, Kao C (2014) Association between leukaemia and X-ray in children: A nationwide study. *Journal of paediatrics and child health* 50:615–618
97. Nikkilä A, Raitanen J, Lohi O, Auvinen A (2018) Radiation exposure from computerized tomography and risk of childhood leukemia: Finnish register-based case-control study of childhood leukemia (FRECCLE). *Haematologica* 103:1873 . <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.187716>
98. Bartley K, Metayer C, Selvin S, Ducore J, Buffler P (2010) Diagnostic X-rays and risk of childhood leukaemia. *International journal of epidemiology* 39:1628–1637
99. Castro-Jiménez MÁ, Orozco-Vargas LC (2011) Parental exposure to carcinogens and risk for childhood acute lymphoblastic leukemia, Colombia, 2000-2005. *Preventing chronic disease* 8:
100. Stewart A, Webb J, Hewitt D (1958) A survey of childhood malignancies. *British medical journal* 1:1495
101. Bithell J, Stewart A (1975) Pre-natal irradiation and childhood malignancy: a review of British data from the Oxford Survey. *British journal of cancer* 31:271–287
102. Rodvall Y, Pershagen G, Hrubec Z, Ahlbom A, Pedersen NL, Boice JD (1990) Prenatal X-ray exposure and childhood cancer in Swedish twins. *International journal of cancer* 46:362–365
103. Inskip PD, Harvey EB, Boice JD, Stone B, Matanoski G, Flannery JT, Fraumeni JF (1991) Incidence of childhood cancer in twins. *Cancer Causes & Control* 2:315–324
104. Linet MS, Kim KP, Rajaraman P (2009) Children’s exposure to diagnostic medical radiation and cancer risk: epidemiologic and dosimetric considerations. *Pediatr Radiol* 39 Suppl 1:S4–S26 . <https://doi.org/10.1007/s00247-008-1026-3>
105. Børretzen I, Lysdahl KB, Olerud HM (2007) Diagnostic radiology in Norway—trends in examination frequency and collective effective dose. *Radiation protection dosimetry* 124:339–347 . <https://doi.org/10.1093/rpd/ncm204>

106. Chen MM, Coakley FV, Kaimal A, Laros RK (2008) Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstetrics & Gynecology* 112:333–340
107. Wakeford R, Bithell JF (2021) A review of the types of childhood cancer associated with a medical X-ray examination of the pregnant mother. *International Journal of Radiation Biology* 97:571–592
108. Mettler Jr FA, Bhargavan M, Faulkner K, Gilley DB, Gray JE, Ibbott GS, Lipoti JA, Mahesh M, McCrohan JL, Stabin MG (2009) Radiologic and nuclear medicine studies in the United States and worldwide: frequency, radiation dose, and comparison with other radiation sources—1950–2007. *Radiology* 253:520–531
109. Righini M, Robert-Ebadi H, Elias A, Sanchez O, Le Moigne E, Schmidt J, Le Gall C, Cornuz J, Aujesky D, Roy P-M, Chauleur C, Rutschmann OT, Poletti P-A, Le Gal G, for the CT-PE-Pregnancy Group (2018) Diagnosis of Pulmonary Embolism During Pregnancy: A Multicenter Prospective Management Outcome Study. *Annals of Internal Medicine* 169:766–773 . <https://doi.org/10.7326/M18-1670>
110. Ray JG, Schull MJ, Urquia ML, You JJ, Guttman A, Vermeulen MJ (2010) Major radiodiagnostic imaging in pregnancy and the risk of childhood malignancy: a population-based cohort study in Ontario. *PLoS medicine* 7:e1000337
111. Polhemus DW, Koch R (1959) Leukemia and medical radiation. *Pediatrics* 23:453–461
112. Graham S (1966) Preconception, intrauterine, and postnatal irradiation as related to leukemia. *Natl Cancer Inst Monogr* 19:347–371
113. de Gonzalez AB, Salotti JA, McHugh K, Little MP, Harbron RW, Lee C, Ntowe E, Braganza MZ, Parker L, Rajaraman P, Stiller C, Stewart DR, Craft AW, Pearce MS (2016) Relationship between paediatric CT scans and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: assessment of the impact of underlying conditions. *British Journal of Cancer* 114:388–394 . <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.415>
114. Baysson H, Nkoumazok B, Barnaoui S, Réhel J, Girodon B, Milani G, Boudjemline Y, Bonnet D, Laurier D, Bernier M (2015) Follow-up of children exposed to ionising radiation from cardiac catheterisation: the Coccinelle study. *Radiation protection dosimetry* 165:13–16
115. Ait-Ali L, Andreassi MG, Foffa I, Spadoni I, Vano E, Picano E (2010) Cumulative patient effective dose and acute radiation-induced chromosomal DNA damage in children with congenital heart disease. *Heart* 96:269–274
116. Breslow NE, Day NE (1987) *Statistical Methods in Cancer Research Volume II: The Design and Analysis of Cohort Studies*, IARC Scientific Publication. IARC Scientific Publication No. 82, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
117. Bernard P-M, Lapointe C (1987) *Mesures statistiques en épidémiologie*. PUQ
118. Rothman KJ, Boice JD (1979) *Epidemiologic analysis with a programmable calculator*. US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service ...

119. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Désandes E, Clavel J (2010) Incidence of childhood cancer in France: national children cancer registries, 2000–2004. *European Journal of Cancer Prevention* 19:173–181
120. Registre National des Cancers de l'Enfant (RNCE) - INSERM Taux d'incidence de 2010 à 2014, par groupe diagnostique et par tranche d'âge - RNCE. <https://rnce.inserm.fr/index.php/fr/statistiques/statistiques-d-incidence/taux-d-incidence-de-2010-a-2014-par-groupe-diagnostique-et-par-tranche-d-age>. Accessed 28 Jan 2020
121. NRC (2006) Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII phase 2. National Research Council, Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Level of Ionizing Radiations, Washington D.C.
122. McCullagh P, Nelder JA (2019) *Generalized linear models*. Routledge
123. Preston D, Lubin J, Pierce D, McConney Me (1993) *Epicure users guide*. Seattle, WA: Hirosoft International Corporation 186
124. R Core Team (2020) *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria
125. Pearce MS, Parker L (2001) Childhood cancer registrations in the developing world: Still more boys than girls. *International Journal of Cancer* 91:402–406 . [https://doi.org/10.1002/1097-0215\(200002\)9999:9999<::AID-IJC1048>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1097-0215(200002)9999:9999<::AID-IJC1048>3.0.CO;2-F)
126. Liu Z, Yang Q, Cai N, Jin L, Zhang T, Chen X (2019) Enigmatic Differences by Sex in Cancer Incidence: Evidence From Childhood Cancers. *Am J Epidemiol* 188:1130–1135 . <https://doi.org/10.1093/aje/kwz058>
127. Dorak MT, Karpuzoglu E (2012) Gender Differences in Cancer Susceptibility: An Inadequately Addressed Issue. *Front Genet* 0: . <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00268>
128. Curado M-P, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P (2007) *Cancer incidence in five continents, Volume IX*. IARC Press, International Agency for Research on Cancer
129. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman J (2002) Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *The Lancet* 359:1019–1025
130. de Graaf G, Buckley F, Skotko BG (2021) Estimation of the number of people with Down syndrome in Europe. *Eur J Hum Genet* 29:402–410 . <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00748-y>
131. Bertr R (2018) Combien y a-t-il de personnes porteuses de trisomie 21 en France? In: [trisomie21.org](https://www.trisomie21.org). <https://www.trisomie21.org/nombre-personnes-trisomie-21-france/>. Accessed 10 Oct 2021
132. Dipchand AI, Kirk R, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, Lund LH, Rahmel AO, Yusen RD (2013) The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: sixteenth official pediatric heart transplantation report-2013; focus theme: age. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 32:979–988

133. Grulich AE, Van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM (2007) Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *The Lancet* 370:59–67
134. Simard J, Baecklund E, Kinch A, Brattström C, Ingvar Å, Molin D, Adami J, Fernberg P, Wilczek H, Ekblom A (2011) Pediatric organ transplantation and risk of premalignant and malignant tumors in Sweden. *American Journal of Transplantation* 11:146–151
135. Seal A, Hawkes M, Bhargava R, Noga M, Preiksaitis J, Mabilangan C, Robinson J (2017) Radiation Exposure from Diagnostic Imaging in a Cohort of Pediatric Transplant Recipients. *PLOS ONE* 12:e0167922 . <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167922>
136. De Mauri A, Brambilla M, Izzo C, Matheoud R, Chiarinotti D, Carriero A, Stratta P, De Leo M (2012) Cumulative radiation dose from medical imaging in kidney transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 27:3645–3651 . <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs145>
137. Stern H, Seidenbusch M, Hapfelmeier A, Meierhofer C, Naumann S, Schmid I, Spix C, Ewert P (2020) Increased cancer incidence following up to 15 years after cardiac catheterization in infants under one year between 1980 and 1998—a single center observational study. *Journal of clinical medicine* 9:315
138. Cohen S, Gurvitz MZ, Beauséjour-Ladouceur V, Lawler PR, Therrien J, Marelli AJ (2019) Cancer Risk in Congenital Heart Disease—What Is the Evidence? *Canadian Journal of Cardiology* 35:1750–1761
139. Glatz AC, Purrington KS, Klinger A, King AR, Hellinger J, Zhu X, Gruber SB, Gruber PJ (2014) Cumulative exposure to medical radiation for children requiring surgery for congenital heart disease. *The Journal of pediatrics* 164:789–794
140. Richardson DB, Keil AP (2018) Challenges to studying population effects of medical treatments. *European journal of epidemiology* 33:365–368
141. Gurvitz M, Ionescu-Ittu R, Guo L, Eisenberg MJ, Abrahamowicz M, Pilote L, Marelli AJ (2016) Prevalence of cancer in adults with congenital heart disease compared with the general population. *The American journal of cardiology* 118:1742–1750
142. Fisher PG, Reynolds P, Von Behren J, Carmichael SL, Rasmussen SA, Shaw GM (2012) Cancer in children with nonchromosomal birth defects. *The Journal of pediatrics* 160:978–983
143. Gurvitz M (2019) Increasing Evidence for and a Word of Caution About an Association Between Cancer and Congenital Heart Disease. *JAMA Network Open* 2:e196756–e196756 . <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.6756>
144. Mandalenakis Z, Karazisi C, Skoglund K, Rosengren A, Lappas G, Eriksson P, Dellborg M (2019) Risk of Cancer Among Children and Young Adults With Congenital Heart Disease Compared With Healthy Controls. *JAMA Network Open* 2:e196762–e196762 . <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.6762>
145. Taux de mortalité par sexe et âge. In: Ined - Institut national d'études démographiques. <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/mortalite-cause-deces/taux-mortalite-sexe-age/>. Accessed 13 Oct 2021

146. Khoshnood B, Lelong N, Houyel L, Thiulin A-C, Jouannic J-M, Magnier S, Delezoide A-L, Magny J-F, Rambaud C, Bonnet D, Goffinet F, EPICARD Study Group (2012) Prevalence, timing of diagnosis and mortality of newborns with congenital heart defects: a population-based study. *Heart* 98:1667–1673 . <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302543>
147. Harbron RW, Thierry-Chef I, Pearce MS, Bernier M-O, Dreuil S, Rage E, Andreassi MG, Picano E, Dreger S, Zeeb H (2020) The HARMONIC project: study design for the assessment of radiation doses and associated cancer risks following cardiac fluoroscopy in childhood. *Journal of Radiological Protection* 40:1074
148. Kaufman J, Lee M (2004) *The requisites: vascular and interventional radiology*. Philadelphia, PA: Mosby 440–442
149. Bergersen L, Foerster S, Marshall AC, Meadows J (2009) *Congenital Heart Disease: The Catheterization Manual*. Springer US

Annexes

Annexe 1. Déroulement d'un acte de cathétérisme cardiaque

Un acte de cathétérisme cardiaque peut être indiqué dans le diagnostic ou le traitement de certaines pathologies cardiaques et ou vasculaires. Dans tous les cas, le patient subit d'abord diverses analyses sanguines afin de déterminer le profil de coagulation et le taux de créatinine sérique. Le profil de coagulation détermine le degré de viscosité du sang et s'il existe un risque accru de formation d'un caillot pendant l'intervention. Les taux de créatinine sérique déterminent la fonction des reins et leur capacité à excréter le produit de contraste. Tous les enfants prépubères sont systématiquement anesthésiés avant l'intervention et les patients de moins de deux ans sont traités avec l'héparine anticoagulante (dosage de 100U/kg) pour aider à réduire le risque de thrombose ou de spasme artériel induit par le cathéter [148] (pg 85).

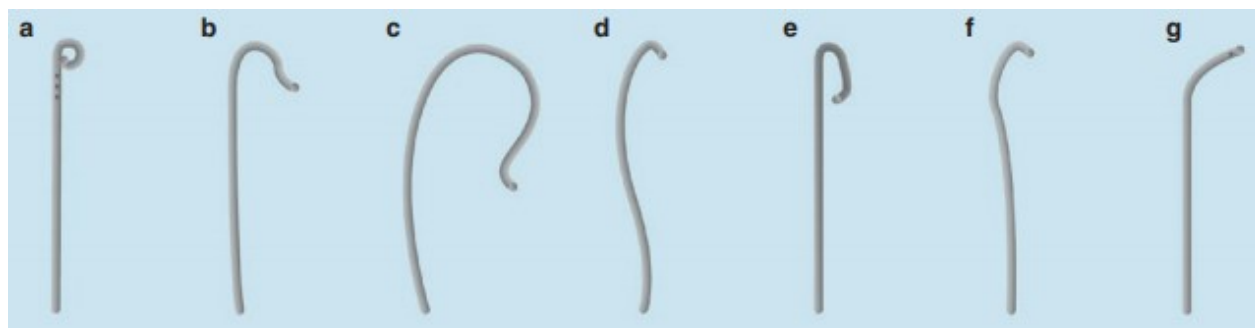


Figure annexe 1 : Quelques types de cathéter : (a) cathéter Pigtail, (b) cathéter coronaire gauche Amplatz, (c) cathéter coronaire droit Amplatz, (d) cathéter mammaire interne, (e) cathéter coronaire droit Judkins, (f) cathéter coronaire gauche Judkins, (g) cathéter à usages multiples.

La zone autour de l'aîne (Figure annexe 2) est stérilisée avant d'obtenir l'accès vasculaire avec une aiguille et de le fixer avec une gaine d'accès vasculaire. Une fois l'accès obtenu dans le vaisseau, un fil-guide est inséré dans une petite lumière de l'aiguille et guidé vers le haut à travers le vaisseau. L'aiguille est retirée et l'accès vasculaire est sécurisé par une gaine, ce qui permet de changer

plusieurs cathéters en un seul point de ponction. Le cathéter de taille appropriée est ensuite introduit dans le vaisseau par le fil-guide (le fil-guide glisse dans la lumière du cathéter).

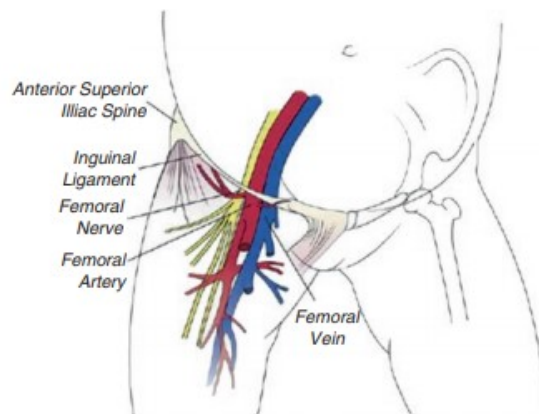


Figure annexe 2 : Repères de l'accès à l'artère fémorale et à la veine[149]

La taille et le type de cathéter sont choisis en fonction du patient et du type d'examen effectué. Le fil-guide et le cathéter sont avancés dans la lumière interne de l'artère fémorale commune jusqu'à l'artère iliaque commune, l'aorte abdominale et jusqu'à la voûte de l'aorte sous contrôle radioscopique si nécessaire. Le cathéter est placé de manière sélective dans la zone d'intérêt et un produit de contraste iodé est injecté. Le flux des produits de contraste dans le sang est ensuite visualisé sous contrôle fluoroscopique. Cette visibilité des produits de contraste dans la circulation sanguine est rendue possible par la présence d'iode dans les produits de contraste utilisés. L'iode a pour effet d'atténuer le faisceau de rayons X plus que les tissus mous et le sang environnants dessinant ainsi le contour du vaisseau.

Annexe 2. Définition des familles de procédure et regroupement des procédures de cathétérisme cardiaque (KT) au sein de la cohorte COCCINELLE

Ces tableaux présentent le travail de regroupement des procédures retrouvées dans COCCINELLE. Ce regroupement a été dans le but de définir des scénarios pour la reconstruction des doses. Ce regroupement est le fruit d'un travail d'harmonisation des classifications entreprise par le LEPID en collaboration avec l'UEM et les cardiologues des centres de Necker et de Marie Lannelongue (CCML)

Procédures diagnostiques			
Famille de procédures	Code de la famille	Libellé des procédures	Précisions
Angiographie cœur droit	FD	F1 (ou FD) : KT droit avec contraste	Simple graphie
Diagnostic sans angiographie	F	F2. KT droit sans contraste Ponction péricarde F4. KT gauche sans contraste F6. KT droit + gauche sans contraste F7. Biopsie endo-myocardique (BEM) simple avec KT droit F9. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) F91. HTAP cœur en série F92. HTAP shunt (Eisenmenger)	Fluoroscopie, KT sans graphie
Angiographie cœur gauche	FG	F3. KT gauche avec contraste F31. KT gauche seul avec contraste F32. coronarographie seule	

Procédures thérapeutiques			
Famille de procédures	Code de la famille	Libellé des procédures	Précisions
Valvuloplastie pulmonaire	A1	A1. Dilatation valve pulmonaire (SVP) BC2. APSI, radiofréquence BD1. Perforation valve pulmonaire	
Valvuloplastie aortique	A2	A2. Dilatation valve aortique	
Rashkind	A5	A5. Transposition gros vaisseaux (TGV) Rashkind	
Dilatation / stenting aorte	BA	BA1. Dilatation de l'aorte (COA) BB1. Stenting de l'aorte (COA)	Avant 1an, dilatation, Après 1an, stenting direct,
Dilatation / stenting artère pulmonaire	AP	BA2. Dilatation de l'artère pulmonaire (branche) : BA21. unique/BA22. multiples BA3. Dilatation de l'artère pulmonaire tronc BA8. Dilatation du tube BA9. Dilatation homogreffe / hétérogreffe BA11. Dilatation cerclage BB2. Stenting de l'artère pulmonaire (branche) : BB21. unique/ BB22. multiples BB3. Stenting de l'artère pulmonaire tronc : BB31. unique/ BB32. multiples BB8. Stenting du tube, homogreffe : BB81. Unique/ BB82. multiples BB9. Stent valvé BD4. Fermeture voie pulmonaire, Occlusion voie VDAP	

Procédures thérapeutiques			
Famille de procédures	Code de la famille	Libellé des procédures	Précisions
Angioplastie diverses	BX	BA5. Dilatation de la veine cave supérieure (VCS) BB5. Stenting de la veine cave supérieure (VCS) BA6. Dilatation de la veine cave inférieure (VCI) BB6. Stenting de la veine cave inférieure (VCI) BA7. Dilatation de la Veine pulmonaire BB7. Stenting de la veine pulmonaire : BB71. unique/ BB72. multiples BA10. Dilatation coronaire BB13. Stenting Coronaire : BB111. unique/ BB112. multiples BB10. Stent canal hors période néonatale BB11. Stent MAPCAS (collatérales aorto-pulmonaires) : BB111. unique/ BB112. multiples BA12. Dilatation Blalock BB12. Stenting Blalock: BB121. unique/ BB122. multiples BD4. Thromboaspiration, Fermeture veine verticale, Embolisation Artère fémorale, Stenting artère iliaque, Stenting artère sous clavière. E. Extraction corps étranger (Pêche KTC, etc.) C5. Fistules artério-veineuses : C51. unique/ C52. multiples C6. Fermeture Blalock C7. Fermeture de fenêtre (DCPT) C8. Embolisation séquestre : C81. unique/ C82. multiples C9. Fistule coronaire : C91. unique/ C92. multiples C10. Embolisation de collatérales aorto-pulmonaires (MAPCAS) : C101. unique/ C102. Multiples	

Procédures thérapeutiques			
Famille de procédures	Code de la famille	Libellé des procédures	Précisions
PROCEDURES COMPLEXES (dont néonatales)	BC	BC1. Procédure hybrides BC3. Stent canal néonatal, dilatation stent CA BC4. Création CIA (BD2). Stenting CIA	
FERMETURE CIA	C1	C1. Fermeture communication interauriculaire (CIA) C2. Foramen Ovale Perméable (FOP)	
FERMETURE CIV	C3	C3. Fermeture d'une communication interventriculaire (CIV)	
FERMETURE CA	C4	C4. Persistance d'un canal artériel (PCA) : C41. par coil/ C42. par plug BD3. Fermeture Fenêtre Aorto-pulmonaire	/coil : temps de scopie court /Plug : temps plus long
RYTHMOLOGIE			
Famille de procédures	Code de la famille	Libellé des procédures	Précisions
STIMULATION	PM	Pacemaker (PM) Défibrillateur (choc électrique externe) Pose de sonde de stimulation, Stimulation	
ELECTROPHYSIOLOGIE	EP	Electrophysiologie, HIS, Flutter, Kent	

KT : Cathétérisme cardiaque

Autres procédures

- BA4. Dilatation de l'artère rénale : BA41. unique/ BA42. multiples
- BB4. Stenting de l'artère rénale : BB41. unique/ BB42. multiples
- C11. Fermeture fuite para prothétique
- Reveal
- test flécaïne
- KT central
- scopie de coupole
- F5. KT droit+gauche avec contraste => F1 + F3
- F8. BEM+CORO=> F7+F32
- A3. Dilatation tricuspide => N=6 procédures
- A4. Dilatation de la valve mitrale => N=21 procédures

Annexe 3. Algorithme de recherche des actes médicaux et des diagnostics dans le SNDS

Ce travail a été réalisé en collaboration avec :

- **Tiphaine FEUILLET** : Data manager au Lepid travaillant sur la cohorte COCCINELLE
- **Anaïs FOUCAULT** : Doctorante au Lepid sur l'étude Enfant Scanner

Ce guide présente deux analyses des données du SNDS, en particulier du DCIR et du PMSI. Dans un premier temps, il s'agit d'identifier des actes médicaux reçus par un groupe d'individus. Dans un deuxième temps, l'objectif est de repérer des facteurs de prédisposition au cancer à travers les diagnostics. Ce guide a été élaboré à partir des documents suivants : Ce Qu'il Faut Savoir sur le SNDS SPF, Initiation au PMSI à travers le SNDS, PMSI, T2A et facturation hospitalière en MCO, SSR, HAD et Psychiatrie, Formation DCIRS/DCIR, Les fiches de documentation du SNDS et Dico des tables et des variables SNDS, Formation PMSI.

Annexe 3.a. Algorithme de recherche des actes médicaux (CCAM) dans le SNDS

Les actes médicaux sont codés selon la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM). La nomenclature CCAM réunit tous les gestes techniques pratiqués par les médecins (généralistes et spécialistes), les chirurgiens-dentistes et les sages-femmes. Ces actes peuvent être réalisés dans le cadre de soins de ville, de séjours (ou hospitalisations) dans les hôpitaux publics et privés, lors d'hospitalisation à domicile (HAD), lors des soins de suite et de réadaptation (SSR) ou au cours des actes et consultations externes (ACE) des hôpitaux publics et des soins de suite et de réadaptation. Les prestations réalisées lors des ACE sont par exemple des consultations, des actes d'imagerie ou de biologie ou encore des passages aux urgences non suivis d'hospitalisation. Le terme public correspond ici aux établissements publics (CHU, CHRU, CH, les hôpitaux d'instructions des armées etc.) et aux établissements de santé privés d'intérêt collectif (ESPIC) tels que les centres de santé religieux, les centres de santé privés à but non lucratif. Le terme privé désigne les établissements de santé privés à but lucratif (ou le secteur libéral).

Actes réalisés lors des soins de ville ou pendant des séjours dans des établissements privés

Les actes réalisés en soins de ville ou pendant les séjours en établissement privé sont à rechercher dans le *Datamart de Consommation Inter Régime (DCIR)* qui contient l'ensemble des soins de ville remboursés pour les bénéficiaires de l'Assurance Maladie. La table centrale à cette analyse est la table des prestations ER_PRS_F. Elle peut être reliée à des tables de codes affinés (pharmacie, biologie, actes,...) au moyen de 9 variables de jointures : FLX_DIS_DTD (date de mise à disposition

des données), FLX_TRT_DTD (date d'entrée des données dans le système d'information), FLX_EMT_TYP (type d'émetteur = grand régime), FLX_EMT_NUM (numéro d'émetteur du flux = centre informatique regroupant des régions), FLX_EMT_ORD (numéro de séquence du flux), ORG_CLE_NUM (organisme de liquidation), DCT_ORD_NUM (numéro d'ordre du décompte dans l'organisme), PRS_ORD_NUM (numéro d'ordre de la prestation) et REM_TYP_AFF (type de remboursement affiné). Chaque prestation peut être reliée à 0, 1 ou plusieurs codes affinés (1 ligne de table affinée correspond à 1 acte).

Il convient lors de l'analyse :

- D'exclure les ACE et séjours des établissements publics en facturation directe (FIDES) avec le TOP_T2A. La condition à ajouter dans le code SAS est : E.ETE_TYP_COD NOT IN (1,2,3) AND P.PFS_EXE_NUM IS NOT NULL AND P.PFS_EXE_NUM <> '00000000' (E représente la table des établissements ER_ETE_F et P la table des prestations ER_PRS_F).
- D'exclure les ACE et séjours des établissements publics transmis pour information : DPN_QLF <> 71 (dans la table des prestations ER_PRS_F).

Les codes des actes CCAM sont décrits dans la table des actes ER_CAM_F dans la variable CAM_PRS_IDE. Pour connaître la quantité et la date de l'acte, il faut regarder respectivement les variables PRS_ACT_QTE et EXE_SOI_DTD de la table ER_PRS_F.

Dans les tables de prestations ou d'actes affinés de codage il existe des lignes de régularisation. Elles correspondent à des annulations de prestations avec ou non enregistrement d'une nouvelle ligne en remplacement de la ligne annulée. La ligne de régularisation est en tout point identique à la ligne initiale mais avec une quantité d'actes négative. Il faut donc sommer les quantités des lignes identiques de prestations et ne garder que les lignes dont la somme est strictement positive.

Actes réalisés pendant des séjours dans des établissements publics

Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) recense l'activité des hôpitaux publics et privés à travers 4 secteurs distincts : les hospitalisations de courte durée (MCO - Médecine, Chirurgie, Obstétrique), les Soins de Suite et de Réadaptation (SSR), l'Hospitalisation À Domicile (HAD) et la psychiatrie (RIM-P).

Les actes réalisés lors des séjours en établissements publics sont enregistrés de manière exhaustive dans la partie MCO du PMSI quel que soit le type de tarification adopté par l'établissement. Toutes les tables du PMSI MCO (Patients T_MCOaaC, Séjours T_MCOaaB, Actes CCAM T_MCOaaA, Etablissements T_MCOaaE, Unités médicales T_MCOaaUM, Diagnostics associés T_MCOaaD) sont reliées par le couple ETA_NUM et RSA_NUM.

La table T_MCOaaA présente dans sa variable CDC_ACT les actes codés selon la nomenclature CCAM. Chaque ligne représente un acte. Le nombre de réalisations de l'acte se trouve dans la variable NBR_EXE_ACT. Pour connaître la date de l'acte, il faut additionner le délai depuis le début de séjour (variable ENT_DAT_DEL de la table T_MCOaaA, en format caractère de 2005 à 2013 puis en format numérique) à la date de début de séjour (variable EXE_SOI_DTD de la table T_MCOaaC disponible à partir de 2009). Avant 2009, on utilise les variables SOR_ANN (année de fin de séjour) et SOR_MOI (mois de fin de séjour) de la table T_MCOaaC (la date de réalisation de l'acte n'est alors pas connue de manière exacte).

Les différentes exclusions à mettre en œuvre (à partir de la table T_MCOaaB) sont :

- Chaque séjour des hôpitaux de Paris (AP-HP), Marseille (AP_HM) et Lyon (HCL) figure en double, sous le FINESS géographique et le FINESS juridique. On supprime les doublons ainsi : `ETA_NUM not in ('130780521', '130783236', '130783293', '130784234', '130804297', '600100101', '750041543', '750100018', '750100042', '750100075', '750100083', '750100091', '750100109', '750100125', '750100166', '750100208', '750100216', '750100232', '750100273', '750100299', '750801441', '750803447', '750803454', '910100015', '910100023', '920100013', '920100021', '920100039', '920100047', '920100054', '920100062', '930100011', '930100037', '930100045', '940100027', '940100035', '940100043', '940100050', '940100068', '950100016', '690783154', '690784137', '690784152', '690784178', '690787478', '830100558')`.
- Exclusion des séjours en erreur : `GRG_GHM not like '90%'`. Cette condition permet aussi d'exclure la dialyse, l'activité externe des médecins salariés ou des FFM, ATU, SE (`TYP_GEN_RSA = '0'`) qui ne correspondent pas à de « vrais » séjours.
- Exclusion des prestations inter établissements : `ENT_MOD <> '0' AND SOR_MOD <> '0'` ou `SEJ_TYP <> 'B'`. Au cours d'un séjour un patient peut être transféré temporairement dans un autre établissement « receveur » pour avoir une prestation que l'établissement « demandeur » ne peut réaliser. Dans ce cas, la même prestation est enregistrée par les deux établissements.
- Exclusion des clés de chaînage de patients incorrectes (à partir de la table T_MCOAAC) : `NIR_RET = '0' AND NAI_RET = '0' AND SEX_RET = '0' AND SEJ_RET = '0' AND FHO_RET = '0' AND PMS_RET = '0' AND DAT_RET = '0'`. Quand il ne s'agit pas d'une extraction de données, l'identification des individus passe par la variable NIR_ANO_17, la condition suivante peut être ajoutée : `NIR_ANO_17 NOT IN ('xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx', 'XXXXXXXXXXXXXXXXXXS')`.

Afin de ne conserver que les établissements publics, un filtre supplémentaire doit être appliqué : `STA_ETA ≠ 'OQN'` de la table T_MCOaaE pour exclure les établissements privés ou `STA_ETA = 'STC'`

pour ne garder que les établissements publics. On peut aussi utiliser la table T_MCOaaVALO spécifique aux établissements publics et filtrer sur les actes réellement valorisés par ces établissements (variable VALO ≠ 0).

Actes réalisés dans le cadre des ACE des établissements publics

Les ACE des établissements publics sont enregistrés de manière exhaustive dans la partie MCO du PMSI. Les tables utilisées ici sont :

- T_MCOaaCSTC : table des patients (identifiant, dates d'entrée et de sortie) ;
- T_MCOaaFCSTC : table qui contient le détail des prestations et actes réalisés par des professionnels de santé (quantité dans la variable ACT_NBR) ;
- T_MCOaaFMSTC : table qui contient le détail des actes CCAM codés dans la variable CCAM_COD.

Le couple de variables ETA_NUM et SEQ_NUM permet la jointure entre ces tables.

La date de l'acte est connue de manière exacte à partir de 2009 dans la variable EXE_SOI_DTD de la table T_MCOaaCSTC. Avant 2009, le mois et l'année sont renseignés dans les variables SOR_ANN et SOR_MOI de la table T_MCOaaFMSTC.

De la même manière que dans le paragraphe précédent, il convient d'exclure les FINESS géographiques de trois établissements ainsi que les clés de chaînage de patients incorrectes. On ajoute une condition permettant de ne sélectionner que la facturation des actes d'imagerie : T_MCOaaFCSTC.ACT_COD IN ('ADI').

Actes réalisés dans le cadre des hospitalisations à domicile

La partie HAD du PMSI décrit les séjours d'hospitalisation à domicile. Pour identifier les actes CCAM, on utilise les tables T_HADaaC (patients), T_HADaaB (séjours) et T_HADaaA (actes CCAM, disponible à partir de 2010). Deux variables permettent leur jointure : ETA_NUM_EPMSI et RHAD_NUM.

La table T_HADaaA présente dans sa variable CCAM_COD les actes codés selon la nomenclature CCAM. Le nombre de réalisations se trouve dans la variable REAL_NBR de la table T_HADaaB. La date de réalisation de l'acte n'est pas renseignée. On connaît seulement les dates de début et de fin du séjour (variables EXE_SOI_DTD et EXE_SOI_DTF de la table T_HADaaC) au cours duquel l'acte a été mis en œuvre.

De la même manière que les paragraphes précédents, il convient d'exclure les FINESS géographiques des hôpitaux de Paris (AP-HP), Marseille (AP_HM) et Lyon (HCL), les séjours en erreur (en utilisant la variable PAP_GRP_GHPC de la table T_HADaaGRP qui ne doit pas

commencer par 99), les clés de chaînage de patients incorrectes ainsi que les actes réalisés dans des établissements privés.

Actes réalisés pendant des soins de suite et de réadaptation

Les actes CCAM réalisés au cours de SSR sont identifiables à partir de 3 tables :

- T_SSRaaC (patients)
 - T_SSRaaB (séjours)
 - T_SSRaaCCAM (actes CCAM, disponible à partir de 2009)
- Jointure : ETA_NUM et RHA_NUM
- Jointure : ETA_NUM, RHA_NUM et RHS_NUM
-

La table T_SSRaaCCAM présente dans sa variable CCAM_ACT les actes codés selon la nomenclature CCAM. Le nombre de réalisations se trouve dans sa variable CCAM_NBR_REA. Les dates de début et de fin de séjour se trouvent dans les variables EXE_SOI_DTD et EXE_SOI_DTF de la table T_SSRaaC.

Ici, il convient d'exclure les FINESS géographiques des hôpitaux de Paris (AP-HP), Marseille (AP_HM) et Lyon (HCL), les séjours en erreur (en utilisant la variable GRG_GME de la table T_SSRaaB qui ne doit pas commencer par 90), les prestations inter établissements, les clés de chaînage de patients incorrectes ainsi que les actes réalisés dans des établissements privés.

Remarque : Il n'est pas nécessaire de repérer les actes des établissements privés dans les tables spécifiques T_HADaaFM et T_SSRaaFM puisque ces derniers sont déjà contenus dans les tables précédemment décrites.

Actes réalisés dans le cadre des ACE des soins de suite et de réadaptions

Comme pour le MCO il existe des Actes et Consultations Externes en SSR. Les tables utilisées ici sont T_SSRaaCSTC (table des patients, disponible à partir de 2013), T_SSRaaFCSTC (qui contient le détail des prestations et actes réalisés par des professionnels de santé) et T_SSRaaFMSTC (qui contient le détail des actes CCAM codés dans la variable CCAM_COD).

Le couple de variables ETA_NUM et SEQ_NUM permet la jointure entre ces tables. La quantité de l'acte est contenue dans la variable ACT_NBR de la table T_SSRaaFCSTC. La date de l'acte est connue de manière exacte dans la variable EXE_SOI_DTD de la table T_SSRaaCSTC.

Il convient d'exclure les FINESS géographiques des hôpitaux de Paris (AP-HP), Marseille (AP_HM) et Lyon (HCL) ainsi que les clés de chaînage de patients incorrectes.

Doublons entre DCIR et PMSI

Ainsi, il existe des informations en doublon entre le DCIR et le PMSI (Tableau annexe 3.a.1) :

- Le PMSI contient des données sur les séjours privés mais il n'est pas certain qu'elles correspondent aux montants réellement facturés et remboursés par l'Assurance Maladie. Au contraire, les soins de ville et les séjours en établissements privés sont facturés directement à l'Assurance Maladie, ce qui garantit leur **exhaustivité dans le DCIR**. Il est donc préférable d'analyser les séjours en établissements privés à travers le DCIR.
- Tout comme les séjours, les ACE des établissements publics en tarification directe (T2A) sont exhaustifs dans le DCIR. Cependant l'information est partielle pour les établissements ne pratiquant pas la T2A. Au contraire, les séjours et les ACE des établissements publics sont enregistrés de manière exhaustive dans le PMSI.

Tableau annexe 3.a.1 : Doublons entre DCIR et PMSI

DCIR	PMSI
Actes en cabinets de ville ou en établissements privés.	
Séjours en établissements privés.	Séjours en établissements privés.
Activité des établissements publics (non exhaustive) : <ul style="list-style-type: none"> - ACE en facturation directe, - ACE et séjours transmis pour information (pas de facturation directe). 	Activité des établissements publics (exhaustive) : ACE et séjours.

	Actes de ville et séjours en établissements privés	Séjours des établissements publics	ACE des établissements publics	Hospitalisations à domicile	Séjours des soins de suite et de réadaptation	ACE des soins de suite et de réadaptation
Tables	DCIR ER_PRS_F_aaaa ER_CAM_F_aa	PMSI T_MCOaaB T_MCOaaa	PMSI T_MCOaaFCSTC T_MCOaaFMSTC	PMSI T_HADaaB T_HADaaa	PMSI T_SSRaaB T_SSRaaa	PMSI T_SSRaaB T_SSRaaa
Exclure les doublons	ACE et séjours des établissements publics en facturation directe ou	Etablissements privés		Etablissements privés ?	Etablissements privés ?	Etablissements privés ?
Exclure les FINISS géographiques		x	x	x	x	x
Exclure les séjours en erreur		x		x	x	
Exclure les prestations inter établissements		x			x	
Exclure les clés de chaînage incorrectes		x	x	x	x	x

Tableau annexe 3.a.2 : Sélection des actes CCAM dans le SNDS

Chaînage entre DCIR et PMSI

Le lien entre le DCIR et le PMSI se fait à l'aide de l'identifiant bénéficiaire qui est composé de trois éléments : le NIR de l'assuré (par exemple le parent), la date de naissance et le sexe du bénéficiaire. Ce triplet est crypté (pseudonymisé) et est restitué dans les variables

- BEN_NIR_PSA dans le DCIR (dans le référentiel des bénéficiaires IR_BEN_R, dans le référentiel médicalisé des bénéficiaires IR_IMB_R et dans la table des prestations ER_PRS_F)
- NIR_ANO_17 dans le PMSI (dans les tables des patients T_MCOaaC, T_MCOaaCSTC, T_HADaaC, T_SSRaaC, T_SSRaaCSTC).

Lors d'un chaînage avec des données de cohorte, BEN_NIR_PSA et NIR_ANO_17 sont remplacées par NUM_ENQ, le numéro d'identification de la cohorte.

NB : Des descriptions des tables, des variables et des clés de jointure (en zoomant sur les liaisons inter tables) sont disponibles dans le lien suivant : [Dico des tables et des variables SNDS](#).

Annexe 3.b. Algorithme de recherche des diagnostics (CIM-10) dans le SNDS

Les pathologies et syndromes sont repérables par :

- Un code diagnostic avec pour sources d'informations :
 - L'enregistrement des affections de longue durée (ALD, dans le référentiel médicalisé des bénéficiaires IR_IMB_R).
 - L'enregistrement des diagnostics d'hospitalisation (PMSI).
- La consommation de soins (médicaments traceurs, etc.).

Notre objectif est de repérer des facteurs de prédisposition au cancer sous forme de diagnostics. Ce chapitre ne se focalise alors que sur les 2 premières sources d'informations.

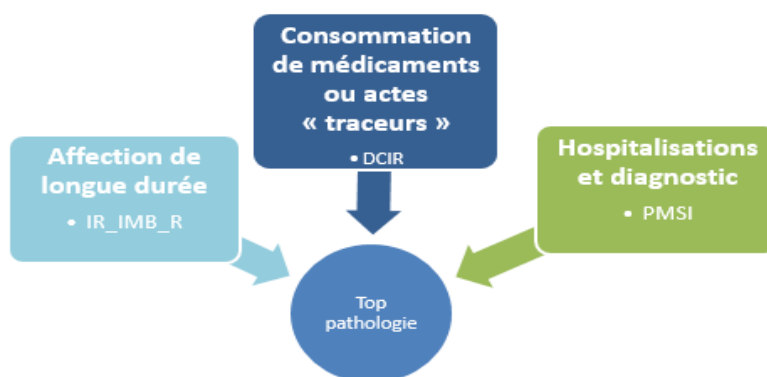


Figure annexe 3.b.1 : Identification des pathologies dans le SNDS

Dans le SNDS, les diagnostics sont codés selon la classification internationale des maladies dixième version (CIM-10).

NB : Les extensions sont collées au code (K35.9 devient K359)

Enregistrement des ALD dans le DCIR

Le dispositif des ALD permet la prise en charge des patients ayant une maladie chronique comportant un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse. Une liste, établie par décret, ouvre droit, pour les ALD figurant sur cette liste, à une exonération du ticket modérateur (prise en charge à 100 %) pour les soins en rapport avec son affection : tumeurs malignes, diabète, maladies psychiatriques de longue durée, maladie coronaire, etc.

Pour repérer les ALD, il existe deux sources principales :

- le **référentiel médicalisé IR_IMB_R** qui liste les bénéficiaires du dispositif, la nature de leurs ALD (code CIM-10), et les dates de début et de fin de l'ALD,
- la **table des prestations ER_PRS_F** qui indique pour chaque prestation si le patient a été exonéré au titre d'une ALD.

Les informations dans ces deux tables ne se recoupent pas parfaitement. Nous avons choisi d'utiliser le référentiel médicalisé IR_MB_R puisque certaines ALD ne donnent pas lieu à des exonérations au cours d'une période donnée et n'apparaissent donc pas dans la table des prestations ER_PRS_F. De plus, IR_IMB_R est l'unique table contenant des codes CIM-10, dans la variable MED_MTF_COD si la variable MED_NCL_IDT= 'CIM10'.

Enregistrement des diagnostics dans le PMSI MCO

Les diagnostics associés aux séjours dans le PMSI MCO sont regroupés selon trois grandes familles :

- Les Diagnostics Principaux (DP) : problème de santé qui, a posteriori, a motivé l'admission du patient dans l'unité médicale. Si plusieurs possibles, c'est celui qui a mobilisé l'essentiel de l'effort des soins.
- Les Diagnostics Reliés (DR) : facultatif, seulement quand le DP commence par Z (pas une maladie mais un code de type « soins palliatifs », « surveillance », « bilan », etc.). Le DR est dans ce cas la maladie qui explique le DP.
- Les Diagnostics Associés Significatifs (DAS) : autres diagnostics pris en charge pendant le séjour = comorbidités.

Les DP et les DR sont listés dans la table principale des séjours T_MCOaaB ainsi que dans la table des unités médicales T_MCOaaUM (variables DGN_PAL et DGN_REL) tandis que les DAS se trouvent dans la table T_MCOaaD (variable ASS_DGN). Les tables T_MCOaaUM et T_MCOaaD sont reliées à la table T_MCOaaB par le couple de variables ETA_NUM et RSA_NUM. Il convient d'appliquer les différents filtres énoncés dans le chapitre I.2.

Enregistrement des diagnostics dans le PMSI HAD

On définit :

- Le mode de prise en charge principal (MPP) est celui qui a suscité la consommation la plus importante de ressources ;

- Le mode de prise en charge associé (MPA) est un mode de prise en charge ayant consommé moins de ressources que le premier.
- Les modes de prise en charge documentaires (MPD) sont les modes de prise en charge qui ne sont pas retenus comme principal et associé. Il est possible de renseigner jusqu'à 5 modes de prise en charge documentaires. Les MPD sont de nature descriptive, ils n'interviennent pas dans la tarification.

Ainsi, on définit 4 types de diagnostics :

- Le diagnostic principal (DP) qui est codé dans la variable DGN_PAL de la table T_HADaaB. C'est l'affection ou problème de santé du patient qui mobilise l'essentiel des soins et justifie le MPP mis en œuvre.
- Le diagnostic correspondant au mode de prise en charge principal (DCMPP) est codé dans la variable DGN_ASS_MPP de la table T_HADaaDMPP. Les DCMPP identifient les autres affections ou problèmes de santé du patient pris en charge et en lien avec le MPP mis en œuvre.
- Le diagnostic correspondant au mode de prise en charge associé (DCMPA) est codé dans la variable DGN_ASS_MPA de la table T_HADaaDMPA. Les DCMPA identifient les autres affections, problèmes de santé ou autres facteurs (sociaux, familiaux...) du patient pris en charge qui justifient le MPA mis en œuvre.
- Les diagnostics associés (DA) sont codés dans la variable ASS_DGN de la table T_HADaaD. Ils ne sont pas directement liés aux modes de prise en charge principal et associé.

Les tables T_HADaaDMPP, T_HADaaDMPA et T_HADaaD sont reliées à la table T_HADaaB via les variables ETA_NUM_EPMSI et RHAD_NUM. Il convient d'appliquer les différents filtres énoncés dans le chapitre I.2.

Enregistrement des diagnostics dans le PMSI SSR

Le codage de la morbidité dans le cadre des SSR se déroule selon 4 étapes :

- La finalité principale de prise en charge (FPP) ne code pas une pathologie mais le type de prise en charge (action) qui a mobilisé l'essentiel de l'effort médical et non médical au cours de la semaine dans l'unité médicale.
- La manifestation morbide (MMP) codée dans la variable MOR_PRP de la table T_SSRaaB est une affection ou symptôme qui a motivé la prise en charge.

- L'affection étiologique (AE) codée dans la variable ETL_AFF de la table T_SSRaaB est une étiologie ou un diagnostic à l'origine de la manifestation conduisant à la prise en charge.
- Les diagnostics associés significatifs (DAS) sont codés dans les variables DGN_COD de la table T_SSRaaD.

Ainsi la classification CIM-10 est utilisée dans les variables MOR_PRP et ETL_AFF de la table T_SSRaaB et DGN_COD de la table T_SSRaaD. Ces 2 tables sont reliées via les variables ETA_NUM, RHA_NUM et RHS_NUM. Il convient d'appliquer les différents filtres énoncés dans le chapitre I.3.

TABLE (VARIABLE)	ALD	Diagnostics associés aux séjours		
	DCIR	PMSI MCO	PMSI HAD	PMSI SSR
	IR_IMB_R (MED_MTF_COD)	T_MCOaaBB (DGN_PAL et DGN_REL) T_MCOaaUM (DGN_PAL et DGN_REL) T_MCOaaD (ASS_DGN)	T_HADaaB (DGN_PAL) T_HADaaDMPP (DGN_ASS_MPP) T_HADaaDMPA (DGN_ASS_MPA) T_HADaaD (ASS_DGN)	T_SSRaaB (MOR_PRP et ETL_AFF) T_SSRaaD (DGN_COD)

Tableau annexe 3 : Sélection des diagnostics CIM-10 dans le SNDS

Annexe 4. Les différentes familles d'incidence utilisées dans la définition des scénarios pour la reconstruction des doses dans COCCINELLE

Famille d'incidence	Valeur de l'angle axial du faisceau	Valeur de l'angle crânio-caudale
Vertical postérieur antérieur	[-22,5 ; 22,5]	[-10 ; 10]
Postérieur antérieur crânial	[-22,5 ; 22,5]	[-46 ; -10[
Postérieur antérieur caudal	[-22,5 ; 22,5]]10 ; 46]
Oblique antérieure droite verticale	[-67,5 ; -22,5[[-10 ; 10]
Oblique antérieure droite crânienne	[-67,5 ; -22,5[[-46 ; -10[
Oblique antérieure droite Caudale	[-67,5 ; -22,5[]10 ; 46]
Oblique antérieure gauche verticale]22,5 ; 67,5]	[-10 ; 10]
Oblique antérieure gauche crânienne]22,5 ; 67,5]	[-46 ; -10[
Oblique antérieure gauche caudal]22,5 ; 67,5]]10 ; 46]
Latéral droit vertical	[-91 ; -67,5[[-10 ; 10]
Latéral droit crânien	[-91 ; -67,5[[-46 ; -10[
Latéral caudal droit	[-91 ; -67,5[]10 ; 46]
Latéral gauche vertical]67,5 ; 91,0]	[-10 ; 10]
Famille d'incidence	Valeur de l'angle axial du faisceau	Valeur de l'angle crânio-caudale
Crânien latéral gauche]67,5 ; 91,0]	[-46 ; -10[
Caudale latéral gauche]67,5 ; 91,0]]10 ; 46]

Annexe 5. Détails des types de cancers observés

Annexe 5a. Descriptif des cas de lymphome observés

Types de lymphomes	N (%)
Lymphome non-Hodgkinien	9 (39%)
Lymphome Hodgkinien	7 (30%)
Syndrome lymphoprolifératif	6 (26%)
Histiocytose de Langerhans	1 (4%)
Total	23

Nombre de procédures reçues	N (%)
1	13 (57%)
2	2 (9%)
3	3 (13%)
4	4 (17%)
8	1 (4%)
Total	23

Durée depuis la première procédure	N (%)
< ou = 2 ans	10 (43%)
> 2 ans	13 (57%)
Total général	23

Âge au diagnostic	N (%)
< ou = 5 ans	3 (13%)
> 5 ans	20 (87%)
Total	23

Annexe 5b. Descriptif des cas de leucémie observés

Types de leucémie	N (%)
Leucémie aigüe lymphoblastique	8 (53%)
Syndrome myélodysplasique	3 (20%)
Leucémie aigüe myéloïde	3 (20%)
Leucémie à cellules de Burkitt	1 (7%)
Total	15

Nombre de procédures reçues	N (%)
1	14 (93%)
2	1 (7%)
Total	15

Durée depuis la première procédure (en année)	N (%)
< ou = 2 ans	8 (53%)
> 2 ans	7 (47%)
Total	15

Âge au diagnostic (en année)	N (%)
< ou = 5 ans	11 (73%)
> 5 ans	4 (27%)
Total	15

Annexe 5c. Descriptif des cas de tumeurs du Système Nerveux Central (SNC) observés

Types de tumeurs du SNC	N (%)
Astrocytome pilocytique	2 (33%)
Méningiome	1 (17%)
Tumeur neuroectodermique primitive centrale	1 (17%)
Carcinome des plexus choroïdes	1 (17%)
Craniopharyngiome adamantinomeux	1 (17%)
Total général	6

Nombre de procédures reçues	N (%)
1	6 (100%)
Total	6

Durée depuis la première procédure	N (%)
< ou = 2 ans	1 (7%)
> 2 ans	5 (83%)
Total	6

Âge au diagnostic	N (%)
< ou = 5 ans	3 (50%)
> 5 ans	3 (50%)
Total	6

**Annexe 6. Variables candidates non retenues dans le modèle multi variable final
sur la base de la sélection pas-à-pas de l'AIC**

	RR (95% IC)	
	Cancer hématopoïétique	Lymphomes
Période calendaire		
2000 - 2005	Référence	Référence
2005 - 2010	0,89 (0,34 ; 2,74)	1,43 (0,37 ; 9,35)
> 2010	0,73 (0,29 ; 2,20)	1,15 (0,31 ; 7,4)
Age à la première exposition (en continue)		
	1,09 (1,02 ; 1,17)	1,19 (1,09 ; 1,30)
Age à la première exposition (en modalité)		
< ou = 1 an	Référence	Référence
1 - 5 ans	1,70 (0,73 ; 3,97)	3,40 (0,90 ; 16,13)
5 - 10 ans	1,21 (0,42 ; 3,17)	3,69 (0,90 ; 17,97)
> 10 ans	3,66 (1,53 ; 8,69)	12,09 (3,61 ; 54,48)
Période de naissance		
< ou = 2000	Référence	Référence
> 2000	0,58 (0,30 ; 1,11)	0,25 (0,10 ; 0,57)

Annexe 7. Impact des facteurs de prédisposition

Annexe 7.a. Risque relatif de cancer hématopoïétique et de lymphome par unité de dose cumulée à la moelle osseuse (en mGy) (dose avec un lag de deux ans), en considérant des modèles sans (modèle 1) ou avec (modèle 2) les facteurs de prédisposition spécifiques ou après exclusion des patients porteurs du facteur de prédisposition spécifié (modèle 3)

	RR (IC à 95%) par mGy		
	Modèle 1 (sans ajustement sur le facteur spécifié)	Modèle 2 (avec ajustement sur le facteur spécifié)	Modèle 3 (exclusion des patients porteurs du facteur spécifié)
Cancer hématopoïétique			
FP	1,02 (0,89; 1,13)	1,00 (0,88; 1,10)	0,98 (0,79; 1,13)
Syndrome de Down	1,02 (0,89; 1,13)	1,03 (0,90; 1,14)	1,03 (0,89; 1,14)
Transplantation d'organe	1,02 (0,89; 1,13)	0,97 (0,85; 1,08)	0,94 (0,76; 1,10)
Syndrome de Noonan	1,02 (0,89; 1,13)	1,02 (0,89; 1,12)	1,01 (0,88; 1,13)
Lymphome			
Transplantation d'organe	1,09 (0,95; 1,20)	1,03 (0,90; 1,15)	1,02 (0,84; 1,17)

FP : Facteur de prédisposition aux cancers hématopoïétiques (leucémie et lymphome).

RR : Risque relatif par unité de dose cumulée (en mGy) à la moelle osseuse en utilisant un modèle log-linéaire de la forme:

*Modèle 1 : $RR_d = (n * e^{\alpha_1 A_{5-10} vs <5} + \alpha_2 A_{\geq 10} vs <5} + \alpha_3 S_{Femme vs Homme}) * e^{\beta d}$,*

*Modèle 2 : $RR_d = (n * e^{\alpha_1 A_{5-10} vs <5} + \alpha_2 A_{\geq 10} vs <5} + \alpha_3 S_{Femme vs Homme} + \alpha_4 FP_{Oui vs Non} + \alpha_5 FP_{Inconnu vs Non}) * e^{\beta d}$,*

Modèle 3 : Modèle 1 avec exclusion des patients porteurs du facteur indiqué, n=nombre de personnes-années, A=âge atteint, S=sexe et d=dose.

IC : Intervalle de confiance à 95%.

Annexe 7.b. Risque relatif de cancer hématopoïétique et de lymphome par unité de dose

cumulée à la moelle osseuse (en mGy) (dose avec un lag de deux ans) chez les patients avec le facteur de prédisposition spécifié (Oui), chez les patients sans le facteur spécifié (Non) et chez les patients pour lesquels l'information sur le facteur de prédisposition spécifié n'était pas disponible (Inconnu)

	RR (IC à 95%)	<i>p</i> d'hétérogénéité*
Cancer hématopoïétique		
FP		
Oui	1,01 (0,82; 1,12)	
Non	0,91 (0,69; 1,21)	
Inconnu	1,05 (0,81; 1,24)	0,86
Syndrome de Down		
Oui	0,50 (0,12; 2,03)	
Non	1,02 (0,88; 1,18)	
Inconnu	1,05 (0,81; 1,24)	0,25
Transplantation d'organe		
Oui	0,99 (0,81; 1,17)	
Non	0,85 (0,63; 1,14)	
Inconnu	1,05 (0,81; 1,24)	0,55
Syndrome de Noonan		
Oui	0,79 (0,05; 11,96)	
Non	1,00 (0,84; 1,14)	
Inconnu	1,05 (0,81; 1,24)	0,91
Lymphome		
Transplantation d'organe		
Oui	1,03 (0,83; 1,24)	
Non	0,95 (0,73; 1,24)	
Inconnu	1,12 (0,86; 1,33)	0,66

FP : Facteur de prédisposition aux cancers hématopoïétiques (leucémie et lymphome).

RR : Risque relatif par unité de dose cumulée (en mGy) à la moelle osseuse en utilisant un modèle log-linéaire de la forme:

$RR_d = (n * e^{\alpha_1 A_{5-10} vs <5} + \alpha_2 A_{\geq 10} vs <5} + \alpha_3 S_{Femme vs Homme}) * e^{\beta d}$ selon les modalités du facteur de prédisposition spécifié (Oui, Non, Inconnu), avec *n*=nombre de personnes-années, *A*=âge atteint, *S*=sexe et *d*=dose.

*: Valeur de petit *p* du test du ratio de vraisemblance de l'effet modifiant du facteur de prédisposition spécifié.

IC : Intervalle de confiance à 95%.

Annexe 8. Articles

BMJ Open Exposure to low-dose ionising radiation from cardiac catheterisation and risk of cancer: the COCCINELLE study cohort profile

Kossi Dovene Abalo ¹, Sophie Malekzadeh-Milani,² Sébastien Hascoët,³ Serge Dreuil ⁴, Tiphaine Feuillet,⁵ Sarah Cohen,³ Claire Dauphin,⁶ Sylvie Di Filippo,⁷ Stéphanie Douchin,⁸ François Godart,⁹ Patrice Guérin,¹⁰ Pauline Helms,¹¹ Clément Karsenty,¹² Bruno Lefort,¹³ Pierre Mauran,¹⁴ Caroline Ovaert,¹⁵ Jean-François Piéchaud,¹⁶ Jean-Benoît Thambo,¹⁷ Klervi Leuraud,¹ Damien Bonnet,² Marie-Odile Bernier,¹ Estelle Rage¹

To cite: Abalo KD, Malekzadeh-Milani S, Hascoët S, *et al.* Exposure to low-dose ionising radiation from cardiac catheterisation and risk of cancer: the COCCINELLE study cohort profile. *BMJ Open* 2021;**11**:e048576. doi:10.1136/bmjopen-2020-048576

► Prepublication history and additional supplemental material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048576>).

Received 04 January 2021
Accepted 29 June 2021



© Author(s) (or their employer(s)) 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Kossi Dovene Abalo;
kossi.abalo@irsn.fr

ABSTRACT

Purpose The COCCINELLE study is a nationwide retrospective French cohort set up to evaluate the risk of cancer in patients who undergone cardiac catheterisation (CC) procedures for diagnosis or treatment of congenital heart disease during childhood.

Participants Children who undergone CC procedures from 1 January 2000 to 31 December 2013, before the age of 16 in one of the 15 paediatric cardiology departments which perform paediatric CC in mainland France were included. The follow-up started at the date of the first recorded CC procedure until the exit date, that is, the date of death, the date of first cancer diagnosis, the date of the 18th birthday or the 31 December 2015, whichever occurred first. The cohort was linked to the National Childhood Cancer Registry to identify patients diagnosed with cancer and with the French National Directory for the Identification of Natural Persons to retrieve the patients' vital status.

Findings to date A total of 17 104 children were included in the cohort and followed for 110 335 person-years, with 22 227 CC procedures collected. Among the patients, 81.6% received only one procedure. Fifty-nine cancer cases were observed in the cohort. Standardised incidence ratios (SIRs) were increased for all-cancer (SIR=3.8, 95% CI: 2.9 to 4.9), leukaemia (SIR=3.3, 95% CI: 2.0 to 5.4), lymphoma (SIR=14.9, 95% CI: 9.9 to 22.5) and solid cancers excluding central nervous system (CNS) tumours (SIR=3.3, 95% CI: 2.0 to 5.5) compared with the general population.

Future plans Dose reconstruction is currently underway to estimate individual cumulative doses absorbed to relevant organs, including red bone marrow and brain for respectively haematologic disorders and CNS tumours risk estimation. A dose–response analysis will be conducted with consideration to confounding factors such as age at exposure, gender, predisposing factors to cancer and other sources of medical diagnostic low-dose ionising radiation.

Strengths and limitations of this study

- The study includes a large national sample of children with congenital heart disease who have undergone cardiac catheterisation in France.
- Medical information will be collected from medical records and from the National Health Data System to take into account potential confounding factors such as predisposing conditions to cancer or exposures to other sources of medical diagnostic low-dose ionising radiation.
- The organ doses due to ionising radiation will be estimated for each participant.
- Due to the lack of a nationwide cancer registry for adults in France, the cohort will be matched with the National Cancer Institute database built since 2011, to retrieve cancer cases occurring in adulthood in order to assess the association between low-doses ionising radiation exposure and cancer risk throughout the lifetime of the patient.
- The statistical power of the study is limited due to the small size of the study population in view of the low expected cancer risk, however, the ongoing European HARMONIC (Health effects of cArdiac fluoRoscopy and MOderN radiotherapy in paediatric) project, aiming to pool seven national cohorts (Belgium, France, Italy, Germany, Norway, Spain and the UK) will increase the statistical power of the analyses.

INTRODUCTION

Great improvements have been made in medical diagnostic and treatment tools in the recent decades, and modalities using low-dose ionising radiation (LDIR) have been extensively used in medical routine practices. Patients with congenital heart defect (CHD) benefit from better quality of life and longer life expectancy due to improvements

in cardiac imaging and therapeutic procedures such as cardiac catheterisation (CC). A steady increase in the number of cardiac imaging and therapeutic procedures using LDIR has been observed in patients with CHD from the 1990s.¹⁻³ Radiation doses associated with CC procedures are low-to-moderate compared with conventional radiology procedures. However, in some paediatric patients such as transplanted patients and patients with complex heart defects, CC procedures cumulative radiation doses can exceed 100 millisievert (mSv).⁴⁻⁶ Furthermore, CHD paediatric patients undergo various forms of other medical X-ray examinations in relation to their condition, including computerized tomography (CT), nuclear medicine and conventional radiology procedures.^{3 5 7-9} For these patients, about 60% of the cumulative radiation dose come from interventional procedures such as CC⁵ and about 80%–95% come from both interventional and CT procedures.^{5 7 8}

A 1.6–2 times higher prevalence of cancer has been reported in adult patients with CHD compared with the general population.¹⁰ Potential explanations to this higher cancer rate include shared genetic or environmental factors, immunosuppression drugs^{11 12} and exposure to medical LDIR procedures.¹³ If ionising radiation is a well-known risk factor of cancer for moderate to high doses, the risk is still debated for doses under 100 mSv, level of doses that can be reached in case of several CC procedures or in case of association between CC and other diagnostic procedures. However, some epidemiological studies have reported an increased cancer risk for doses lower than 50 mSv with risk decreasing with increasing age at exposure.¹⁴⁻¹⁶ Exposure to medical procedures using LDIR in children is an issue as they have a long life expectancy (therefore more time to develop cancer after exposure to LDIR) and they present a higher sensitivity to LDIR than adults (due to their less mature tissues and organs).¹⁷⁻¹⁹ Data on cancer risk among children and adults with CHD who have undergone cardiac procedures are scarce and only few studies have been published.^{11 12 20-23} Some investigators reported increased risk of cancer among CHD paediatric patients diagnosed and or treated with CC,^{12 22} while others did not report any significant findings.²³ Common limitations to these previous studies were their small size, lack of precise dose assessment and short duration of follow-up.

A nationwide cohort of children and young adults who have undergone diagnostic or therapeutic CC for CHD in childhood, the COCCINELLE (French acronym for *CO*horte sur le risque de *C*ancer après *C*ardiologie *I*ntervention-*n*ELLE) cohort has been established in mainland France. The study aims to assess the risk of cancer in patients with CHD exposed to LDIR during CC procedures. The aim of this study is to describe the cohort and to analyse the cancer occurrence in this population in comparison to the general population.

COHORT DESCRIPTION

Study design

COCCINELLE is a multicentre cohort study on the risk of cancer in patients with CHD who underwent CC procedures for diagnosis or treatment during childhood.²⁴ The study received ethical approval from the French national data protection commission (*Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*). Retrospective data collection was conducted in 15 hospitals in France based on medical records of CC examinations performed in paediatric cardiology departments.

Patient and public involvement

Patients and/or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting or dissemination plans of this research.

Subject identification and inclusion

The study participants are patients who underwent their first CC for CHD between 1 January 2000 and 31 December 2013, who were aged <16 years at the time of the examination, and who have not been diagnosed with cancer before the first recorded CC procedure.

Medical records for 18 906 patients and their 25 139 CC procedures were obtained from paediatric cardiology departments. Patients for whom the type of procedure could not be identified from medical records (unknown procedures) and those with unknown gender or those with missing information on dates (birth, death, examination or cancer diagnosis date) were excluded as those with a diagnostic of cancer before the first CC. Then, 17 104 patients with 22 227 procedures were included in the cohort (figure 1).

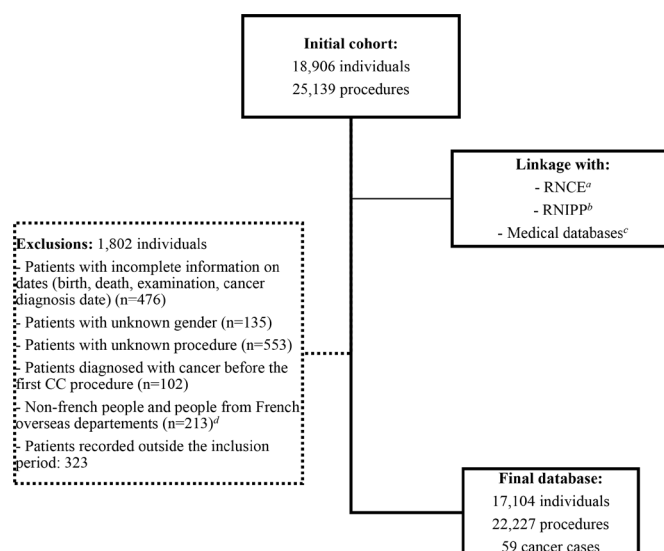


Figure 1 Flow chart of the COCCINELLE cohort constitution. ^aRNCE, French National Childhood Cancer Registry (Registre National des Cancers de l'Enfant). ^bRNIPP, French National Directory for the Identification of Natural Persons. ^cMedical discharge and reimbursement databases. ^dFrench overseas departments not covered by the RNCE before 2011. CC, cardiac catheterisation.

Data collection

Collected data from hospitals include the name, the gender, the place and the date of birth, the identification number, the height and the weight of each patient included in the cohort. The characteristics of the CC procedures such as the date, the type of procedure and the technical details including fluoroscopy time and kerma area product (P_{KA}) when available were also collected.

At each participating hospital, the history of the angiographic systems used during the study period including the type and the brand of the system, the type and the size (in cm) of the image detector and the fixed X-ray filtration were collected. In addition, detailed dosimetry reports issued from the system at the end of each CC procedure were collected for a sample of patients. The detailed dosimetry reports include information on primary and secondary angulation, field of view (in cm), source-image distance (in cm) and tube potential (in kV), as well as air kerma and P_{KA} per acquisition.

In order to assess a potential confounding effect of the patient's health condition, information on underlying diseases or cancer predisposing factors will be retrieved from various sources including the National Health Data System (*Système National des Données de Santé* (SNDS)) or from examination of notes fields in procedures' logbooks.

Exposure assessment

To assess the possible link between the exposure to LDIR from CC procedures and the subsequent occurrence of cancer, individual doses to specific relevant organs, including red bone marrow and brain for, respectively, haematologic disorders (leukaemia and lymphoma) and central nervous system (CNS) cancer risk estimation, will be estimated. First of all, the CC procedures were grouped into a common classification defined by an expert group of cardiologists (DB, SM-M, SH and SC), in order to define families of procedures that are similar. Twelve and three families of procedures were defined, respectively, for therapeutic and diagnostic procedures (online supplemental material S1). LDIR exposure scenarios will be defined based on available detailed dosimetry reports for each family of procedures, for different patient age groups (0–1, 1–5, 5–10, 10–15 and ≥ 15 years), and if necessary, for each cardiology department. Based on these exposure scenarios, organ dose computations will be performed with the PCXMC Monte Carlo simulation code (V.2.0, STUK, Helsinki, Finland). The organ dose assessment is underway, consequently at this step of the study, only the number of CC procedures will be considered with regard to the cancer incidence analysis.

Follow-up and outcome

Follow-up started at the date of the first recorded CC procedure until the exit date that is, the date of death, the date of first cancer diagnosis, the date of the 18th birthday, or the 31st December 2015, whichever occurred first.

Vital status and date of death were obtained through linkage with the French National Directory for the Identification of Natural Persons (RNIPP). Additional information from medical records allowed to complete vital status when the linkage of the cohort with the RNIPP failed to identify a patient (25% of the cohort), as the large majority of the patients were closely followed in the cardiology department for their CHD.

Matching the COCCINELLE cohort with the National Childhood Cancer Registry (*Registre National des Cancers de l'Enfant* (RNCE)) allowed to identify patients who had been diagnosed with cancer and to obtain the recorded date of diagnosis and the type of cancer. The RNCE has been registering all cancer cases in children less than 15 years old in mainland France, since 1990 for haematologic disorders and since 2000 for solid tumours.²⁵ Since 2011, the coverage perimeter of the RNCE has been extended to adolescents under the age of 18 and to residents of French overseas departments. At the time of the linkage, the cancer registry data were available until 31 December 2015.

Since the distribution of childhood cancers according to the histological type and location might be very different from what is observed in adults, cancer cases are described according to the International Classification of Disease—Oncology, third edition (ICDO-3) and grouped further using the International Classification of Childhood Cancer—third version (ICCC3).²⁶ For patients diagnosed with multiple cancers during the follow-up, only the first occurring cancer was considered, except for non-melanoma skin cancers.

Statistical analysis

The cohort characteristics were described as counts, proportions, means (with the SD) or median (with the IQR).

We conducted external comparisons using standardised incidence ratios (SIR) calculated as the ratio of the number of observed cases in the cohort to the number of expected cases based on the national cancer incidence rates provided by the RNCE.^{25 27} The SIRs were standardised by age (0–1, 1–5, 5–10 and 10–15), calendar year (2000–2005, 2005–2010 and 2010–2015), and by gender (male and female). Breslow and Day's approximation²⁸ was used to estimate 95% CI for the SIRs. The SIRs were calculated for five groups of cancer: all-cancer (including all childhood cancer types ICC3: I–XII), leukaemia (ICCC3: Ia, Ib, Id, Ie), lymphoma (ICCC3: IIa–IIc), CNS tumours (ICCC3: IIIb, IIIc, IIIe, IIIf) and solid cancers excluding CNS tumours (ICCC3: IV, VI, VIII–XII).

In order to consider incident cancers possibly associated with CC exposure, we conducted sensitivity analyses in which a minimal exclusion period of 2 and 5 years between the first exposure and the cancer onset was applied by excluding respectively, patients who were diagnosed with a cancer within 2 and 5 years after the first CC procedure. The SIRs were also computed according to the number of procedures undergone (1, 2 and 3 or

Table 1 Description of the COCCINELLE cohort, 2000–2015

	Patients with cancer n=59	Patients without cancer n=17 045
Demographics		
Male, N (%)	34 (57.6)	8702 (51.1)
Median age (in year) at first CC procedure (IQR)	2.6 (9.9)	2.2 (7.4)
Median age (in year) at exit (IQR)	7.4 (10.4)	10.9 (9.3)
Age at first CC procedure, N (%)		
<1 year	24 (40.7)	6589 (38.7)
1–5 years	12 (20.3)	4206 (24.7)
5–10 years	8 (13.6)	3216 (18.9)
10–15 years	15 (25.4)	3034 (17.8)
Birth period, N (%)		
(1980, 1990)	2 (3.4)	484 (2.8)
(1990, 2000)	20 (33.9)	4273 (25.1)
(2000, 2010)	31 (52.5)	9511 (55.8)
(2010, 2013)	6 (10.2)	2777 (16.3)
Number of CC procedures received by children, N (%)		
1 procedure	44 (74.6)	13 929 (81.7)
2 procedures	7 (11.9)	2021 (11.9)
≥3 procedures	8 (13.6)	1095 (6.4)

CC, cardiac catheterisation; IQR, Interquartile range.

more) and a trend test was performed. SIR analyses were performed in R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) using the package Epi for the person-years computation and the package popEpi.²⁹ The statistical significance was defined by $p < 0.05$.

RESULTS

Characteristics of the study population

The whole cohort consisted of 17 104 subjects, 51% of whom were males. The median duration of follow-up was 5.9 years (IQR 6.4 years), accounting for a total of 110 335 person-years. Children younger than 1 year at their first CC represented 38.7% of the whole cohort. The median age at exit from the cohort was 10.8 years (IQR 9.3 years). The characteristics of the study patients are described in table 1.

A total of 22 227 CC procedures were recorded in the cohort (table 2). The number of procedures received by the patients ranged from 1 to 14; about 82% of the study subjects received only one procedure. Diagnostic procedures represented 8931 (40.2%) of all procedures performed, whereas therapeutic procedures represented

Table 2 Description of the cardiac catheterisation procedures received in the COCCINELLE cohort

	Total	(%)
Category of procedures		
Therapeutic	13 296	59.8
Diagnostic	8931	40.2
Total	22 227	100
Most frequent families of procedures		
Diagnostic cardiac catheterisation without angiography*	3868	17.4
Patent ductus arteriosus closure	3046	13.7
Pulmonary valvuloplasty	2052	9.2
Atrial septal defect closure	1741	7.8
Right and left heart angiography*	1466	6.6
Left heart angiography*	1313	5.9
Pulmonary artery dilatation or stenting	1310	5.9
Atrial septostomy	1208	5.4
Electrophysiology procedures	1165	5.2
Right heart angiography*	1066	4.8
Other procedures	3992	17.9

*Diagnostic procedures.

13 296 (59.8 %) (table 2). Among therapeutic procedures, the most frequent ones were patent ductus arteriosus closure (13.7%), pulmonary valvuloplasty (9.2%), atrial septal defect closure (7.8%) and pulmonary artery dilatation or stenting (5.9%).

Findings to date

Fifty-nine cancer cases were recorded from 2000 to 2015, among them 34 (57.6%) occurred in males. The median age at cancer diagnosis was 7.4 years (IQR 10.4 years). The cancer types are described in table 3. The number of procedures per subject was not different between the cancer cases and the non-cancer patients. Thirty-four out of 59 cancers were diagnosed at least 2 years after the first CC procedures which count 13 (38.2%) lymphomas, 7 (20.6%) leukaemia and 14 (41.2%) solid cancers. After a 5-year exclusion period, 15 out of 59 cancer cases were observed with 7 (46.7%) lymphomas, 2 (13.3%) leukaemia and 6 (40%) solid cancers.

The results of the analyses comparing cancer incidence in the cohort with that of the general population are presented in table 4. The SIRs were increased for all-cancer (SIR=3.8, 95% CI: 2.9 to 4.9), leukaemia (SIR=3.3, 95% CI: 2.0 to 5.4), lymphoma (SIR=14.9, 95% CI: 9.9 to 22.5) and solid cancers excluding CNS tumours (SIR=3.3, 95% CI: 2.0 to 5.5) compared with the general population. In sensitivity analyses, after exclusion of cases diagnosed within the first 2 years after exposure to the first CC examination, SIRs were increased for all-cancer (SIR=3.4, 95% CI: 2.4 to 4.7),

Table 3 Description of the cancers that occurred in the COCCINELLE cohort from 2000 to 2015

Cancer type	All period N (%)	After a 2-year exclusion* N (%)	After a 5-year exclusion* N (%)
Leukaemia ICCC3: Ia, Ib, Id, Ie	15 (25.4)	7 (20.6)	2 (13.3)
Lymphoma ICCC3: IIa–IIc	23 (39.0)	13 (38.2)	7 (46.7)
Central nervous system ICCC3: IIIb, IIIc, IIIe, IIIf	6 (10.2)	5 (14.7)	1 (6.7)
Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumours ICC3: IVa, IVb	1 (1.7)	1 (2.9)	1 (6.7)
Renal tumours ICCC3: VIa, VIb	4 (6.8)	3 (8.8)	–
Malignant bone tumours ICCC3: VIII	1 (1.7)	–	–
Soft tissue and other extra osseous sarcomas ICCC3: IXb, IXe	4 (6.8)	2 (5.9)	2 (13.3)
Germ cell tumours ICCC3: X	2 (3.4)	1 (2.9)	–
Other malignant epithelial neoplasms ICCC3: XI	2 (3.4)	1 (2.9)	1 (6.7)
Other and unspecified malignant neoplasms ICCC3: XII	1 (1.7)	1 (2.9)	1 (6.7)
All-cancer	59 (100)	34 (100)	15 (100)

*2-year and 5-year exclusion: exclusion of all-cancer cases diagnosed, respectively, within 2 or 5 years after the first CC procedure. ICC3, International Classification of Childhood Cancer—third version²⁵.

leukaemia (SIR=2.3, 95% CI: 1.1 to 4.9), lymphoma (SIR=10.8, 95% CI: 6.3 to 18.7) and solid cancers excluding CNS tumours (SIR=3.4, 95% CI: 1.8 to 6.5). When considering a 5-year exclusion period, increased SIRs were observed for all-cancer (SIR=3.3, 95% CI: 2.0 to 5.4), lymphoma (SIR=9.5, 95% CI: 4.5 to 20.0) and solid cancers excluding CNS tumours (SIR=4.3, 95% CI: 1.8 to 10.2). SIRs were increased whatever the number of procedure received (1, 2 and 3 or more) with higher SIR for patients receiving three or more procedures (SIR=6.1, 95% CI: 3.0 to 12.1) compare to those receiving one procedure (SIR=3.7, 95% CI: 2.7 to 4.9). However, the p-value for trend in SIRs according to the number of procedures undergone (1, 2 and 3 or more) was not statistically significant, p-value=0.2 (table 4).

DISCUSSION

Main findings

This first analysis of the COCCINELLE cohort shows a higher incidence of all-cancer, leukaemia, lymphoma and other solid cancer (excluding CNS tumours) in the cohort compared with the general population. The SIRs increased non-significantly with the increasing number of procedures received in childhood. In a sensitivity analysis in which all cases occurring during the first 2-years and 5-years were excluded, the SIRs remained significantly

increased for all-cancer, lymphoma and solid cancer excluding CNS tumours. As about 82% of the cohort received only one procedure, these exclusion periods were used as a surrogate to the latency period, that is, the minimal delay between exposure and cancer incidence to be considered.

The results from the current study are consistent with the two previous studies that reported increased cancer incidence following paediatric CC for CHD^{12 22} compared with the general population. Modan *et al*¹² observed a SIR of 2.3 (95% CI: 1.2 to 4.1) based on the follow-up of 674 children between 1950 and 1970 in Israel and Harbron *et al*²² reported higher incidence rates for all-cancer (SIR=2.32; 95% CI: 1.65 to 3.17), lymphoma (SIR=8.34; 95% CI: 5.22, to 12.61), and leukaemia (SIR=2.11; 95% CI: 0.82 to 4.42) in a cohort of 11 270 children exposed when aged ≤22 years. On the contrary, a study based on the follow-up of 3915 children and young adults exposed to CC before the age of 18 between 1946 and 1968 in Canada did not report any significant increase in cancer incidence, with a SIR of 0.75 (90% CI: 0.4 to 1.2).²³ In adult population, an increased SIR for all-cancer was also reported from a study on patients who had undergone CC for CHD at adulthood.³⁰

CT and CC procedures both deliver X-ray radiation. Recent studies reported radiation doses delivered by CT ranging from 8 to 12 milliGray (mGy) to the red

**Table 4** Standardised incidence ratio (SIR) for cancers in the COCCINELLE cohort

Type of cancer	All-period		After a 2-year exclusion*		After a 5-year exclusion*	
	Number of cases	SIR (95% CI)	Number of cases	SIR (95% CI)	Number of cases	SIR (95% CI)
All-cancer	59	3.8 (2.9 to 4.9)	34	3.4 (2.4 to 4.7)	15	3.3 (2.0 to 5.4)
Leukaemia	15	3.3 (2.0 to 5.4)	7	2.3 (1.1 to 4.9)	2	1.6 (0.4 to 6.6)
Lymphoma	23	14.9 (9.9 to 22.5)	13	10.8 (6.3 to 18.7)	7	9.5 (4.5 to 20.0)
CNS	6	1.5 (0.7 to 3.4)	5	1.9 (0.8 to 4.5)	1	0.8 (0.1 to 5.5)
Solid cancer†	15	3.3 (2.0 to 5.5)	9	3.4 (1.8 to 6.5)	5	4.3 (1.8 to 10.2)
By gender: male						
All-cancer	34	3.9 (2.8 to 5.5)	21	3.7 (2.4 to 5.7)	7	2.7 (1.3 to 5.6)
Leukaemia	9	3.5 (1.8 to 6.7)	7	4.1 (1.9 to 8.5)	2	2.8 (0.7 to 11.1)
Lymphoma	16	15.3 (9.4 to 25.0)	10	12.3 (6.6 to 22.9)	4	8.2 (3.1 to 21.7)
CNS	4	1.8 (0.7 to 4.9)	3	2.0 (0.6 to 6.2)	–	–
Solid cancer†	5	2.2 (0.9 to 5.2)	1	0.7 (0.1 to 5.2)	1	1.7 (0.2 to 12.2)
By gender: female						
All-cancer	25	3.6 (2.5 to 5.4)	13	3.0 (1.7 to 5.1)	8	4.1 (2.0 to 8.1)
Leukaemia	6	3.0 (1.4 to 6.7)	–	–	–	–
Lymphoma	7	14.2 (6.8 to 29.7)	3	7.8 (2.5 to 24.1)	3	12.2 (3.9 to 37.9)
CNS	2	1.1 (0.3 to 4.5)	2	1.7 (0.4 to 6.7)	1	1.8 (0.3 to 12.6)
Solid cancer†	10	4.6 (2.5 to 8.5)	8	6.1 (3.1 to 12.2)	4	6.7 (2.5 to 17.9)
By age group (all-cancer)						
<1 year	1	0.9 (0.0 to 4.8)	–	–	–	–
1–5 years	23	3.7 (2.3 to 5.5)	13	3.9 (2.1 to 6.7)	–	–
5–10 years	12	2.7 (1.4 to 4.6)	8	2.1 (0.9 to 4.2)	6	2.4 (0.9 to 5.3)
10–15 years	14	3.9 (2.1 to 6.5)	8	2.7 (1.2 to 5.3)	6	2.8 (1.0 to 6.2)
By calendar period (all-cancer)						
2000–2005	8	4.2 (2.1 to 8.4)	1	1.6 (0.2 to 11.6)	–	–
2005–2010	23	4.3 (2.9 to 6.5)	13	3.9 (2.3 to 6.7)	5	4.5 (1.9 to 10.9)
2010–2015	28	3.4 (2.3 to 4.9)	20	3.3 (2.1 to 5.1)	10	2.9 (1.6 to 5.4)
Number of the cardiac catheterisation procedures received (all-cancer)						
1	44	3.7 (2.7 to 4.9)	24	3.1 (2.1 to 4.7)	7	2.1 (1 to 4.3)
2	7	3.2 (1.5 to 6.8)	5	3.4 (1.4 to 8.2)	4	5.7 (2.1 to 15.2)
3 or more	8	6.1 (3.0 to 12.1)	5	5.5 (2.3 to 13.1)	4	8.8 (3.3 to 23.3)
P-value‡		0.2		0.2		<0.01

*2-year and 5-year exclusion: exclusion of all-cancer cases diagnosed, respectively, within 2 or 5 years after the first CC procedure.

†Solid cancer excluding central nervous system tumours.

‡P-value for trends.

CNS, central nervous system tumours; SIR, standardised incidence ratio.

bone marrow,^{31–34} a range of doses consistent to the mean dose of 8.8 mGy to the red bone marrow reported from a recent CC study.²² As cumulative doses due to CT in childhood are in the range of those delivered by CC procedures, the estimated SIRs in our cohort can be compared with those from recently published CT studies.^{32–35} Findings from the current study are consistent with results from a nationwide retrospective cohort of 168 394 children who received one or more CT in Dutch hospitals between 1979 and 2012, when aged <18 years:³⁴ the SIRs were 1.47 (95% CI: 1.34 to 1.61) for all-cancer, 1.39 (95% CI: 1.13 to 1.70) for

haemato-lymphoproliferative disorders and 2.05 (95% CI: 1.48 to 2.83) for CNS tumours after applying a 5-year latency period. In a German study on 39 184 children younger than 15 years who received CT between 1980 and 2010, Krille *et al*^{32 33} reported significant increased SIRs for all-cancer (SIR=1.82, 95% CI: 1.29 to 2.50), and lymphoma (SIR=2.96, 95% CI: 1.42 to 5.45).

CHD patients usually require ongoing care to monitor their condition that may result in repeated exposure to LDIR^{3 5 7–9} and may lead to high cumulative doses. In the current study, the cumulative number of procedure received (1, 2 and ≥3 procedures) is used as a surrogate to

the cumulative individual doses. A significant increased SIR was observed whatever the number of CC procedures performed, but a slight non-significant positive trend was observed in the SIRs according to the increasing number of procedures received (SIR=3.7, 95% CI: 2.7 to 4.9 for one procedure, SIR=3.2, 95% CI: 1.5 to 6.8 for 2 procedures and SIR=6.1, 95% CI: 3.0 to 12.1 for ≥ 3 procedures; p-value for trends=0.2). Cohen *et al*³⁰ used the cumulative number of procedure performed to estimate the risk of cancer after exposure to LDIR in adult patients and shown that the cumulative number of procedures and the cumulative effective dose could lead to similar results. In the current study, however, since no dose assessment and no dose–response analyses are yet available to explain the increased SIRs according to the cumulative number of procedures received, this result should be interpreted with caution. An individual dose reconstruction is currently underway to estimate the cumulative organ doses for each of the cohort members, including the contribution of doses from CTs and other medical diagnostic radiation procedures. A dose–response analysis will then be performed to confirm or not these first results.

Strengths and limitations

The COCCINELLE cohort is the first study in France to assess cancer risk in 17,104 CHD patients who undergone CC in childhood. The study has access to national well-handled registries which have almost an exhaustive coverage of the general population. The sample of CHD patient included in the cohort is representative of the paediatric CHD patients since the major paediatric departments performing CC in mainland France agreed to participate to the study and contributed actively. However, several limitations should be mentioned.

The SIR analyses did not include any information on the dose received during the CC procedures and the results should be interpreted consequently. Doses estimates are currently underway to provide with accurate dosimetry data for each patient in the study and cumulative organ doses will be used in the dose–response analyses. In addition, CHD paediatric patients could undergo other diagnostic LDIR procedures such as CT which deliver dose in the same range as CC, nuclear medicines and conventional radiographies. The more patients have received CC, the more they are susceptible to be exposed to other diagnostic medical LDIR. It is important to consider these various sources of exposure since they can contribute significantly to the overall cumulative organ dose. This additional information on other medical exposure would be retrieved from the National Health Data System. Further analyses in the cohort will include doses from CC and other medical diagnosis procedures in the dose–response analyses. The individual dose reconstruction is intended for procedures performed in the cohort, from 2000 to 2013. However, single doses delivered per examination are continuously decreasing due to advances in technologies, protocol improvements and awareness of cardiologists. Therefore, the dose estimates will not reflect the current dose reduction practices in cardiology departments and

this weakness is inherent to all retrospective epidemiology studies. Nevertheless, epidemiology studies are still relevant for decision making and radioprotection purposes.

Other limitation from the first results of the SIR analyses is the use of the general population as reference group. An increased risk of cancer in CHD patients compared with the general population has already been reported.¹³ Common etiologic factors in CHD patients could be suspected^{11 21} as gene mutations in embryogenesis related to birth defects and cancer development.³⁶ Post-transplants are also known to present higher rate of cancer due to the use of immunosuppression drugs.³⁷ In the UK study on cancer risk after CC in childhood, 509 out of 11 270 individuals had received a transplanted organ with 26 malignancies occurring among these transplanted patients. The authors reported that all of the lymphoma cases observed in the cohort came from transplanted subjects. Furthermore, censoring these transplant subjects decreased the SIR for all-cancer from 2.32 (95% CI: 1.65 to 3.17) to 0.90 (95% CI: 0.49 to 1.49).²² Transplantation status and any other cancer predisposing factors are not considered in the SIRs analysis and the increased SIRs reported in the present study might be confounded with a potential effect of underlying cancer predisposing factors such as Down syndrome, Noonan syndrome or severe combined immune deficiency.

Indication bias and reverse causation bias can be suspected when cancer predisposing factors or early symptoms of undetected cancer are the indication of the examination. In the COCCINELLE cohort study, reverse causation bias can be ruled out as the indication of CC is always the CHD. However, indication bias should be studied since medical conditions associated with cancer risk predisposition could also be associated with exposure to LDIR diagnostic procedures. Then, it will be crucial to take into account individual information on cancer risk predisposition in the ongoing main analyses. Due to the lack of a national registry on transplantation or genetic syndromes in France, the COCCINELLE cohort will use information from the National Health Data System, which are complete enough to retrieve patients with predisposing factors to cancer.³⁸

The study will take into account as much as possible the main factors that could be associated with the studied outcome, as the genetic or hereditary disorders and immunodeficiency factors associated with cancer. In addition, children with history of cancer prior to the CC examination were excluded from the cohort to avoid potential effect of radiotherapy or chemotherapy on a subsequent cancer. However, our study was not designed to directly assess the effect of factors such as obesity, socioeconomic status, lifestyle and environmental factors in the risk estimate models since these data could not be retrieved directly from medical record databases. However, major known factors associated with cancer risks such as smoking and/or alcohol consumption are unlikely to impact the risk estimates as the studied population includes only children with a follow-up limited to 18 years in this analysis.

A strength of the study is to be able to take into account some other cancer risk factors such as exposure to other medical diagnostic LDIR such as CT, nuclear medicine and conventional radiography that will be retrieved from the National Health Data System.

The death rate in the cohort is currently 6.5% for 803 deaths registered in patients for whom this information is available. Investigators had reported an increased mortality rates among CHD population,³⁹ suggesting that some subjects might die from the underlying condition (ie, cardiac dysfunction) before developing cancer. Therefore, competitive risk should be considered in the ongoing analyses to take into account the risk of death before the studied outcome, that is, cancer. This was observed in the French cohort study on CTs, where the early increased mortality in patients with predisposing factors to cancer leads to decreased risks of radiation associated leukaemia and CNS tumour compared with the increased risk observed in patients without predisposing factors to cancer.³¹

The number of patients lost to follow-up is currently low in the cohort since children with CHD are closely followed in cardiology departments involved in this study for the monitoring of their conditions. They can be retrieved from medical records or from the National Health Data System after 2006; however, we are not able to follow patients, who have emigrated, been diagnosed or treated outside France borders. The follow-up of our population is currently limited to the age of 18 years, due to the lack of a nationwide cancer registry for adults. However, the building of a national cohort of cancer patients since 2011 by the French National Cancer Institute (*Institut National du Cancer*) based on the National Health Data System will provide a very useful tool to follow the incidence of cancer in our cohort at adult age.⁴⁰

Perspectives and collaboration

Overall, the future plans for the cohort analysis include an individual dose reconstruction and the assessment of the dose–response relationship in regard of the cumulative radiation dose received by each patient. Furthermore, potential impact of confounding factors such as age at exposure, gender and attained age will be assessed. The assessment of potential bias as cancer predisposing factors or additional doses from other medical diagnostic procedure will be possible, thanks to the information retrieved from the National Health Data System. We plan also to link our cohort with the ongoing national cohort of cancer cases set up by the French National Cancer Institute since 2011, based on data from the National Health Data System,⁴⁰ which will allow the follow-up of the cohort patients beyond the age of 18 years old.

The number of cancer cases reported in the current study is small, due to a short duration of follow-up and low cancer incidence rates. A way to overcome this limitation and increase the statistical power of the study is to conduct combined analyses of several similar studies. The COCCINELLE cohort is contributing to the HARMONIC (for Health effects of cArDiac fluoRoscopy and MOderN

radIotherapy in paediatric) project⁴¹ that pools together seven large national European cohorts (Belgium, France, Italy, Germany, Norway, Spain and the UK), to increase the statistical power of the analyses. In a few years, HARMONIC will provide information on the risk of cancer associated with exposure to diagnostic radiation received during childhood with a precision that could not be achieved with individual national studies.

The COCCINELLE study data are not freely available because of ethical and data protection constraints. However, we welcome inputs from researchers on collaborative projects that will involve the study data. Proposals for possible collaborations in further analyses of the data should be addressed to Dr Estelle Rage.

Author affiliations

- ¹PSE-SANTE/SESANE/Laboratory of Epidemiology, Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety (IRSN), Fontenay-aux-Roses, Île-de-France, France
²Department of Congenital and Pediatric Cardiology, Necker-Sick Children University Hospital, M3C-Necker, Université de Paris, Paris, France
³Paediatric and Congenital Cardiac Surgery Department, M3C Marie-Lannelongue Hospital, National Reference Centre, Groupe Hospitalier Saint-Joseph, Paris Saclay University, Plessis-Robinson, France
⁴PSE-SANTE/SER/UEM, Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety (IRSN), Fontenay-aux-Roses, Île-de-France, France
⁵AMAREXIA, Paris, France
⁶Cardiology and Vascular Department, Hôpital Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand, France
⁷Paediatric and Congenital Cardiology Department, Hôpital Cardiologique Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France
⁸Cardiopédiatrie, Hôpital couple enfant, CHU Grenoble Alpes, Grenoble cedex 9, France, Grenoble, France
⁹Service de Cardiologie Infantile et Congénitale, Institut Cœur Poumon, Lille Cedex, Lille, France
¹⁰Clinique Cardiologique et des Maladies Vasculaires, CIC 1413, Institut du Thorax, Cardiopédiatrie, CHU Nantes, INSERM, Nantes Université, Nantes, France
¹¹Unit of Cardiopediatrics, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France
¹²Pediatric and Congenital Cardiology, Children's Hospital and INSERM U1048, I2MC, Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, Université de Toulouse, Toulouse, France
¹³Institut des Cardiopathies Congénitales, CHRU Tours, Tours, France
¹⁴Unité de cardiologie pédiatrique et congénitale, American Memorial Hospital, CHU de Reims, 47 rue Cognacq-Jay, Reims Cedex, Reims, France
¹⁵Cardiologie pédiatrique et congénitale, Timone enfants, AP-HM et INSERM 1251, Aix-Marseille Université, Marseille, France
¹⁶Institut Cardiovasculaire Paris Sud, Institut Hospitalier Jacques-Cartier, Massy, France
¹⁷Department of Pediatric and Adult Congenital Cardiology, Bordeaux University Hospital (CHU), Bordeaux, France

Acknowledgements We gratefully thank all the staff members of the participating centers for their contribution to this project, in particular we warmly thank Pr Jérôme Petit (Cardiology department, Hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis Robinson), Dr Hélène Bouvaist, Dr Isabelle Pin, Dr Julia Rousseau and Mrs Caroline Tournegros (Cardiopédiatrie, hôpital couple enfant, CHU Grenoble Alpes), Dr Nadir Benbrik, Dr Bénédicte Romefort, Dr Laurianne Le Gloan and Dr Karine Warin Fresse (CHU Nantes, Clinique Cardiologique et des Maladies Vasculaires, Nantes), Dr Zakaria Jalal and Dr Xavier Iriart (Department of Paediatric and Adult Congenital Cardiology, Bordeaux University Hospital (CHU), Pessac), Dr Julie Haesebaert (Hospices Civils de Lyon, Pôle de Santé Publique—Service de Recherche et d'Epidémiologie Cliniques, Lyon), Pr Alain Chantepie (Institut des Cardiopathies Congénitales, CHRU Tours), Dr Ivan Bouzguenda (Institut Hospitalier Jacques-Cartier, Massy), Dr Céline Gronier (Institut cardiovasculaire de Strasbourg—Clinique Rhena), Mrs Brigitte Girodon (M3C-Necker, Hôpital universitaire Necker-Enfants malades), Pr Philippe Acar (Pediatric and Congenital Cardiology, Children's Hospital, University of Toulouse), Pr Jean-René Lussou, Mr Pierre-Emmanuel Dine, Mr Joël Guersen and Mr Florian Magnier (Pôle Imagerie Diagnostique et Radiologie Interventionnelle,

CHU Clermont Ferrand), Dr Ali Houeijeh and Mr Jean-Benoît Baudelet (Service de Cardiologie Infantile et Congénitale, Institut Cœur Poumon, Lille), Dr Angelo Livolsi, Dr Selim Saad (Unit of Cardiopediatrics, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg), Mrs Christiane Leleu (Unité de cardiologie pédiatrique et congénitale, American Memorial Hospital, CHU de Reims). This report makes use of data obtained from the French national childhood cancer registry and we acknowledge Dr Brigitte Lacour for her help and her support.

Contributors M-OB, ER and KL lead the project at national level, raised the funding, established the cohort and provided intellectual inputs to the manuscript. KDA and TF were involved in data analysis, data presentation and drafted the manuscript. SM-M, SH, SDr, SC and DB contributed to the implementation of the project and to the conception of this article. CD, SD-F, SDO, FG, PG, PH, CK, BL, PM, CO, J-FP and J-BT were the local investigators of the project. They contributed to the study design and critically revised the manuscript for important intellectual content. All authors critically revised the manuscript and approved the final version.

Funding This work had received funding from La Ligue contre le cancer (GB/MA/CD/BC 11264) and the French National Cancer Institute (INCa) (CFB/SZ-07/06-020).

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Ethics approval The study received ethical approval from the French national data protection commission (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés), deliberation N°2016-067 of 13 August 2016.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement Data are available upon reasonable request. Data may be obtained from a third party and are not publicly available. All data from the COCCINELLE study are deposited at the Laboratory of Epidemiology at French Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety (IRSN), BP 17, 92262 Fontenay-aux-Roses, France. The COCCINELLE study data sharing is subject to ethical and data protection constraints. Interested researchers can approach ER principal investigator (estelle.rage@irsn.fr) for sharing COCCINELLE data as part of collaborative research projects (if not overlapping with ongoing research projects, and subject to a Data Use Agreement).

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iDs

Kossi Dovene Abalo <http://orcid.org/0000-0001-5064-0215>

Serge Dreuil <http://orcid.org/0000-0002-6160-0670>

REFERENCES

- Lucas FL, DeLorenzo MA, Siewers AE, *et al*. Temporal trends in the utilization of diagnostic testing and treatments for cardiovascular disease in the United States, 1993–2001. *Circulation* 2006;113:374–9.
- Yang JC-T, Lin M-T, Jaw F-S, *et al*. Trends in the utilization of computed tomography and cardiac catheterization among children with congenital heart disease. *J Formos Med Assoc* 2015;114:1061–8.
- Beauséjour Ladouceur V, Lawler PR, Gurvitz M, *et al*. Exposure to low-dose ionizing radiation from cardiac procedures in patients with congenital heart disease: 15-year data from a population-based longitudinal cohort. *Circulation* 2016;133:12–20.
- Andreassi MG, Picano E. Reduction of radiation to children: our responsibility to change. *Circulation* 2014;130:135–7.
- Johnson JN, Hornik CP, Li JS, *et al*. Cumulative radiation exposure and cancer risk estimation in children with heart disease. *Circulation* 2014;130:161–7.
- Onnasch DGW, Schröder FK, Fischer G, *et al*. Diagnostic reference levels and effective dose in paediatric cardiac catheterization. *Br J Radiol* 2007;80:177–85.
- Ait-Ali L, Andreassi MG, Foffa I, *et al*. Cumulative patient effective dose and acute radiation-induced chromosomal DNA damage in children with congenital heart disease. *Heart* 2010;96:269–74.
- Glatz AC, Purrington KS, Klinger A, *et al*. Cumulative exposure to medical radiation for children requiring surgery for congenital heart disease. *J Pediatr* 2014;164:789–94.
- Hill KD, Frush DP, Han BK, *et al*. Radiation safety in children with congenital and acquired heart disease: a scientific position statement on multimodality dose optimization from the image gently alliance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:797–818.
- Gurvitz M, Ionescu-Iltu R, Guo L, *et al*. Prevalence of cancer in adults with congenital heart disease compared with the general population. *Am J Cardiol* 2016;118:1742–50.
- Lee Y-S, Chen Y-T, Jeng M-J, *et al*. The risk of cancer in patients with congenital heart disease: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *PLoS One* 2015;10:e0116844.
- Modan B, Keinan L, Blumstein T, *et al*. Cancer following cardiac catheterization in childhood. *Int J Epidemiol* 2000;29:424–8.
- Cohen S, Gurvitz MZ, Beauséjour-Ladouceur V, *et al*. Cancer risk in congenital heart Disease-What is the evidence? *Can J Cardiol* 2019;35:1750–61.
- Little MP. Cancer and non-cancer effects in Japanese atomic bomb survivors. *J Radiol Prot* 2009;29:A43.
- Little MP. Leukaemia following childhood radiation exposure in the Japanese atomic bomb survivors and in medically exposed groups. *Radiat Prot Dosimetry* 2008;132:156–65.
- Little MP, Wakeford R, Borrego D, *et al*. Leukaemia and myeloid malignancy among people exposed to low doses (<100 mSv) of ionising radiation during childhood: a pooled analysis of nine historical cohort studies. *Lancet Haematol* 2018;5:e346–58.
- Fazel R, Krumholz HM, Wang Y, *et al*. Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. *N Engl J Med* 2009;361:849–57.
- UNSCEAR: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources, effects and risks of ionizing radiation. volume II. scientific Annex B: effects of radiation exposure of children. New York United Nations; 2013.
- Van Cleave J, Gortmaker SL, Perrin JM. Dynamics of obesity and chronic health conditions among children and youth. *JAMA* 2010;303:623–30.
- Bjorge T, Cnattingius S, Lie RT, *et al*. Cancer risk in children with birth defects and in their families: a population based cohort study of 5.2 million children from Norway and Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:500–6.
- Fisher PG, Reynolds P, Von Behren J, *et al*. Cancer in children with nonchromosomal birth defects. *J Pediatr* 2012;160:978–83.
- Harbron RW, Chapple C-L, O'Sullivan JJ, *et al*. Cancer incidence among children and young adults who have undergone X-ray guided cardiac catheterization procedures. *Eur J Epidemiol* 2018;33:393–401.
- McLaughlin JR, Kreiger N, Sloan MP, *et al*. An historical cohort study of cardiac catheterization during childhood and the risk of cancer. *Int J Epidemiol* 1993;22:584–91.
- Baysson H, Nkoumazok B, Barnaoui S, *et al*. Follow-Up of children exposed to ionising radiation from cardiac catheterisation: the Coccinelle study. *Radiat Prot Dosimetry* 2015;165:13–16.
- Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, *et al*. Incidence of childhood cancer in France: national children cancer registries, 2000–2004. *Eur J Cancer Prev* 2010;19:173–81.
- Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, *et al*. International classification of childhood cancer, third edition. *Cancer* 2005;103:1457–67.
- RNCE. Taux d'incidence de 2010 2014, par groupe diagnostique et par tranche d'âge. Available: <https://rnce.inserm.fr/index.php/fr/statistiques/statistiques-d-incidence/taux-d-incidence-de-2010-a-2014-par-groupe-diagnostique-et-par-tranche-d-age> [Accessed 28 Jan 2020].
- Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research volume II: the design and analysis of cohort studies*. IARC Scientific Publication. IARC Scientific Publication No. 82, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1987.
- Miettinen J, Rantanen M, Seppä K. popEpi: functions for epidemiological analysis using population data. R package version 0.4.8, 2019. Available: <https://CRAN.R-project.org/package=popEpi>
- Cohen S, Liu A, Gurvitz M, *et al*. Exposure to low-dose ionizing radiation from cardiac procedures and malignancy risk in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2018;137:1334–45.



- 31 Journy N, Roué T, Cardis E, *et al.* Childhood CT scans and cancer risk: impact of predisposing factors for cancer on the risk estimates. *J Radiol Prot* 2016;36:N1.
- 32 Krille L, Dreger S, Schindel R, *et al.* Risk of cancer incidence before the age of 15 years after exposure to ionising radiation from computed tomography: results from a German cohort study. *Radiat Environ Biophys* 2015;54:1–12.
- 33 Krille L, Dreger S, Schindel R, *et al.* Erratum to: Risk of cancer incidence before the age of 15 years after exposure to ionising radiation from computed tomography: results from a German cohort study. *Radiat Environ Biophys* 2017;56:293–7.
- 34 Meulepas JM, Ronckers CM, Smets AMJB, *et al.* Radiation exposure from pediatric CT scans and subsequent cancer risk in the Netherlands. *J Natl Cancer Inst* 2019;111:256–63.
- 35 Abalo KD, Rage E, Leuraud K, *et al.* Early life ionizing radiation exposure and cancer risks: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Radiol* 2021;51:1–12.
- 36 Narod SA, Hawkins MM, Robertson CM, *et al.* Congenital anomalies and childhood cancer in Great Britain. *Am J Hum Genet* 1997;60:474.
- 37 Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, *et al.* Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:59–67.
- 38 Bernier M-O, Mezzarobba M, Maupu E, *et al.* [Role of French hospital claims databases from care units in epidemiological studies: the example of the "Cohorte Enfant Scanner" study]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2012;60:363–70.
- 39 Meberg A, Otterstad JE, Frøland G, *et al.* Outcome of congenital heart defects—a population-based study. *Acta Paediatr* 2000;89:1344–51.
- 40 Bousquet PJ, Lefeuve D, Tuppin P, *et al.* Cancer care and public health policy evaluations in France: usefulness of the National cancer cohort. *PLoS One* 2018;13:e0206448.
- 41 Harmonic. Available: <https://harmonicproject.eu/> [Accessed 20 Dec 2020].

Supplemental material

S1: Category and family classification of cardiac catheterization procedures in the COCCINELLE cohort

Category of procedures	Family of procedures	Names of the procedures
Diagnostic procedures	Right heart angiography	- Catheterization right with contrast
	Diagnostic procedures without angiography	- Catheterization right without contrast - Catheterization left without contrast - Catheterization left and right without contrast - Biopsy endo-myocardial Pulmonary arterial hypertension - Pulmonary arterial hypertension with normal heart - Pulmonary arterial hypertension shunt (Eisenmenger)
	Left heart angiography	- Catheterization left with contrast
Therapeutic procedures	Pulmonary valvuloplasty	- Pulmonary valve dilatation - Pulmonary atresia intact ventricular septum, radiofrequency, perforation - Perforation pulmonary valve
	Aortic valvuloplasty	- Aortic valve dilatation
	Rashkind	- Atrial septostomy
	Aortic dilatation / stenting	- Balloon dilatation of coarctation of the aorta - Stenting of aortic coarctation
	Pulmonary artery dilatation / stenting	- Balloon dilatation of pulmonary artery: unique / multiple - Balloon dilatation of pulmonary artery - Balloon dilatation of right ventricle - pulmonary artery conduit - Balloon dilatation of homograft - Balloon dilatation of pulmonary artery banding - Stenting of pulmonary artery branch: unique stent / multiple stents - Stenting of pulmonary artery trunk: unique stent / multiple stents - Stenting of right ventricle - pulmonary artery conduit: unique stent / multiple stents - Percutaneous pulmonary valve implantation - Patent ductus arteriosus dilatation

	Various angiography	<ul style="list-style-type: none"> - Balloon dilatation of superior vena cava - Superior vena cava stenting - Balloon dilatation of inferior vena cava - Inferior vena cava stenting - Balloon dilatation of pulmonary vena - Pulmonary vein stenting: unique / multiple - Balloon dilatation of coronary artery - Stenting Coronary: unique / multiple - Patent ductus arteriosus stent (non-neotal) - Major aortopulmonary collateral arteries: unique/ multiples - Balloon dilatation of Blalock - Stenting Blalock: unique/ multiples - Thrombo-aspiration, Vertical vein closure, Occlusion femoral artery, stenting iliac artery, Stenting subclavian artery. - Percutaneous removal of a foreign body - Arterio-venous fistula embolization: unique/ multiples - Blalock embolization - Fenestration closure - Sequestration closure: unique / multiple - Coronary fistula closure: unique / multiple - Aorto-pulmonary collaterals embolization: unique / multiple
	Complex neonatal procedures	<ul style="list-style-type: none"> - Hybrid procedures - Patent ductus arteriosus stenting - Atrial septal defect creation - Atrial septal defect stenting
	Atrial septal defect closure	<ul style="list-style-type: none"> - Atrial septal defect closure - Patent foramen ovale
	Ventricular Septal Defect (VSD) closure	<ul style="list-style-type: none"> - Ventricular septal defect closure
	Arterial duct closure	<ul style="list-style-type: none"> - Patent ductus arteriosus closure: coil / plug
	Rythmology: stimulation	<ul style="list-style-type: none"> - Pacemaker - Defibrilators - Pacing
	Rythmology: electrophysiology	<ul style="list-style-type: none"> - Electrophysiology, Flutter, Kent
Other procedures	Other unclassified procedures	<ul style="list-style-type: none"> - Catheterization left and right with contrast - Biopsy and coronarography - Tricuspid dilatation - Mitral valve dilatation - Aorto-pulmonary window (aorto-pulmonary septal defect)



Early life ionizing radiation exposure and cancer risks: systematic review and meta-analysis

Kossi D. Abalo¹ · Estelle Rage¹ · Klervi Leuraud¹ · David B. Richardson² · Hubert Ducou Le Pointe³ · Dominique Laurier⁴ · Marie-Odile Bernier¹

Received: 23 January 2020 / Revised: 12 June 2020 / Accepted: 5 August 2020 / Published online: 10 September 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Abstract

Background Ionizing radiation use for medical diagnostic purposes has substantially increased over the last three decades. Moderate to high doses of radiation are well established causes of cancer, especially for exposure at young ages. However, cancer risk from low-dose medical imaging is debated.

Objective To review the literature on cancer risks associated with prenatal and postnatal medical diagnostic ionizing radiation exposure among children and to assess this risk through a meta-analysis.

Materials and methods A literature search of five electronic databases supplemented by a hand search was performed to retrieve relevant epidemiological studies published from 2000 to 2019, including patients younger than 22 years of age exposed to medical imaging ionizing radiation. Pooled odds ratio (OR_{pooled}) and pooled excess relative risk (ERR_{pooled}) representing the excess of risk per unit of organ dose were estimated with a random effect model.

Results Twenty-four studies were included. For prenatal exposure (radiographs or CT), no significant increased risk was reported for all cancers, leukemia and brain tumors. For postnatal exposure, increased risk was observed only for CT, mostly for leukemia ($ERR_{pooled}=26.9\text{ Gy}^{-1}$; 95% confidence interval [CI]: 2.7–57.1) and brain tumors ($ERR_{pooled}=9.1\text{ Gy}^{-1}$; 95% CI: 5.2–13.1).

Conclusion CT exposure in childhood appears to be associated with increased risk of cancer while no significant association was observed with diagnostic radiographs.

Keywords Cancer · Children · Computed tomography · Ionizing radiation · Postnatal · Prenatal · Radiography · Risk

Introduction

Medical diagnostic imaging using ionizing radiation is a very important tool in patients' care and substantial benefits arise from its use. Recent decades have been marked by an increased use of medical radiation imaging [1] representing an annual growth of about 5% to 8% per capita [2], mostly in developed countries.

Although single doses delivered per examination have decreased over the years, thanks to advances in technologies, protocol improvements, awareness and the reactivity of radiologists to improve their daily practice in accordance with scientific and medical recommendations, overall collective doses continue to increase [3–5], resulting from the growing number of tests performed and the use of procedures, such as computed tomography (CT), that are known to deliver much higher doses than conventional radiology procedures.

Several epidemiological studies of populations exposed to high to moderate doses of ionizing radiation have shown an increased risk of cancer [6–9]. Increased risk of cancer with decreasing age at exposure has been described [2, 10], hence fetuses and children are more radiosensitive [2].

Studies in the 1950s and 1960s linked prenatal and postnatal diagnostic X-ray exposure to an increased risk of childhood cancer [11–15]. However, with the decrease of doses observed over the years, the association became weak, especially for postnatal exposure [16].

Since former reviews of literature on children exposed to medical diagnostic radiation [9, 16–19] did not include recent

✉ Kossi D. Abalo
kossi.abalo@irsn.fr

¹ Laboratory of Epidemiology, Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety, BP 17, 92262 Fontenay-aux-Roses, France

² Department of Epidemiology, School of Public Health, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA

³ Department of Pediatric Imaging, Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau APHP, Paris, France

⁴ Research Department on Biological and Health Effects of Ionizing Radiation, Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety, Fontenay-aux-Roses, France

cohorts on CT and interventional procedures, or quantitative summaries, we aimed to assess cancer risk subsequent to prenatal and postnatal medical diagnostic radiation exposure through a systematic review, and to provide a quantitative summary on the overall risk estimate.

Materials and methods

We followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines [20] adapted to observational studies.

Online searches

An online-based literature search was conducted in July 2019 in PubMed, Scopus, Web of Science, Global Health and EMBASE. Specific keywords: (neoplasms OR cancer) AND risk AND medical AND (diagnosis OR diagnostic) AND (“radiation exposure” OR (radiation AND exposure)) AND (child OR children). An additional search was carried out by hand through references from relevant publications and international reports such as BEIR VII [21] and UNSCEAR 2006 & 2013 [2, 22].

All relevant articles fulfilling the selection criteria based (see below) on their title and abstract were selected and reviewed by two different authors with experience in the health effects of ionizing radiation (E.R., with 12 years of experience, and K.D.A., with 2 years of experience), with a review by a third author (M.-O.B., with 26 years of experience) in case of discrepancy. Duplicate studies from the different databases were removed and studies providing completed quantitative information and risk estimate were then included in the meta-analysis.

Selection criteria

Eligible studies were cohort and case-control studies, published in English from Jan. 1, 2000, to July 31, 2019, involving children younger than 22 years at exposure. The exposure period was restricted to 1970 onward to ensure comparability with more recent practices since doses tend to decrease over time. Abstracts of congresses, meta-analyses, letters and authors’ comments were ineligible but were checked to find any relevant reference. In case of publications on overlapping populations or updated publications [23–30], only data from the most complete study were considered [25, 27, 28, 30].

Methodological quality assessment of individual studies

To assess the risk of bias for individual studies, the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for quality assessment of non-randomized studies [31] and Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) standards [32] for observational study were applied by

two investigators (E.R. and K.D.A.). NOS quality tools uses eight items, grouped into three domains of potential bias such as selection (representation of the sample, sample size, nonrespondents, ascertainment of the exposure), comparability (the subjects in different outcome groups are comparable, based on the study design or analysis, and confounding factors are controlled) and outcome/exposure (assessment of outcome or exposure and statistical test). A maximum of one star can be given for each item within the selection and outcome categories and a maximum of two stars can be given for comparability. To convert the NOS into AHRQ standards (good, fair and poor quality), thresholds are as follows:

- Good quality: 3 or 4 stars in selection domain AND 1 or 2 stars in comparability domain AND 2 or 3 stars in outcome/exposure domain.
- Fair quality: 2 stars in selection domain AND 1 or 2 stars in comparability domain AND 2 or 3 stars in outcome/exposure domain.
- Poor quality: 0 or 1 star in selection domain OR 0 stars in comparability domain OR 0 or 1 star in outcome/exposure domain.

Statistical analysis

Studies providing a comprehensive risk estimate were set together to generate a summarized risk of cancer following medical diagnostic radiation exposure. In radiation epidemiology, however, the association between cancer risk and exposure is most often described by a risk difference or excess risk rather than a risk ratio or relative risk. In the case of an excess relative risk (ERR) model, a linear multiplicative relationship between risk and exposure is assumed rather than an exponential relationship [21]. The ERR is the proportional increase in risk over the background rate of cancer (in the absence of exposure) per unit of dose, as follows: $RR = 1 + \beta D$, where RR is the relative risk, β is the ERR and D is the dose received. For example, RR of 1.2 equals an ERR of 0.2 per unit of dose, which corresponds to an increase in risk of 20% per unit of dose.

We estimated a pooled ERR to assess the strength of the association when available from the individual studies, otherwise a pooled RR or odds ratio (OR) was computed.

An analysis was performed by period of exposure (pre- or postnatal) and type of cancer. The DerSimonian and Laird random-effect model was used to estimate the overall effect size [33] to account for within- and between-study heterogeneities. The confidence interval (CI) bounds of ERRs commonly reported from epidemiological studies may be nonsymmetrical when estimated under different hypotheses with different methods (Wald test, maximum likelihood, profile likelihood). Inference of standard deviation from the ERR’s CIs in such circumstances could lead to biased results. An alternative DerSimonian and

Laird-based model proposed by Richardson et al. [34] was used to estimate the pooled effect of ERRs.

We assessed a study’s small size effect and quantified the contribution of heterogeneity to the summarized estimate with the I^2 statistic, calculated as follows:

$$I^2 = 1 - \frac{df}{Q}$$

where Q is the Cochran’s statistic of heterogeneity, which follows a standard χ^2 distribution with $df = k - 1$ degree of freedom (k is the number of individual studies).

I^2 is interpreted as the proportion of the total variation of the estimated effect due to heterogeneity between studies [33]. Publication and selection bias were assessed and tested using the Egger test [35, 36]. Statistical significance was defined by $P < 0.05$.

All statistical analyses were conducted using Stata statistical software, STATA/MP 15.1 (Stata Corp, College Station, Texas) and R 3.5.1 software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results

The systematic search yielded 1,674 articles. Figure 1 displays the flow diagram of selection of the relevant studies. After excluding duplicated studies ($n=181$), 1,493 articles were screened and 254 eligible articles were reviewed, with 24 included in the review according to prenatal (Table 1) [37–44] and postnatal radiation exposure (Tables 2 and 3) [25, 26, 29, 30, 37, 38, 41, 43–55]. There were 13 case-control studies [26, 37–41, 43, 44, 52–56] and 11 cohort studies [25, 29, 30, 42, 45–51] (Fig. 1).

Fig. 1 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses flow diagram of search, selection and inclusion of relevant studies

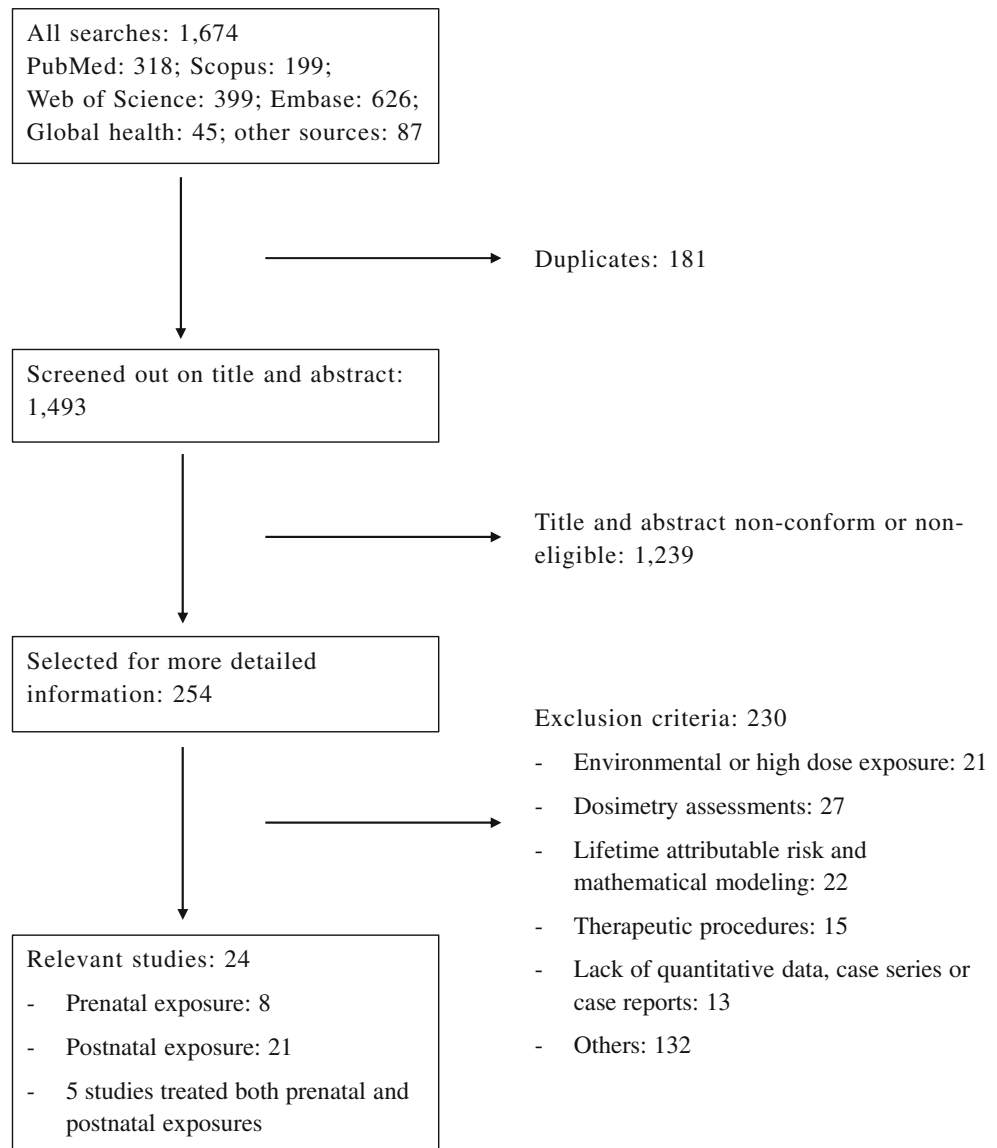


Table 1 Studies on prenatal medical ionizing radiation exposure and cancer risk

Study	Country	Type	Enrolled subject/ exposed ^a	Procedures	Outcomes	Risk estimate (95% CI) ^b
Schuz J et al., 2001 [37]	Germany	Case-control	Cases: 453/16 Controls: 2,424/105	X-ray	- Brain tumors	OR 0.78 (0.44–1.36)
Shu XO et al., 2002 [38]	USA	Case-control	Cases: 1,809/112 Controls: 1,950/127	X-ray	- Acute lymphoblastic leukemia	OR 1.0 (0.8–1.3)
Roman E et al., 2005 [39]	UK	Case-control	Cases: 1,421/62 Controls: 4,753/182	X-ray	- Leukemia - Lymphoma	OR 1.1 (0.8–1.5) 1.2 (0.7–2.1)
Goel R et al., 2009 [40]	USA and Canada	Case-control	Cases: 512/13 Controls: 509/18	X-ray	- Wilms tumor	OR 0.8 (0.3–2.1) ^c 0.7 (0.3–1.7) ^d 0.9 (0.3–2.2) ^e
Bailey HD et al., 2010 [41]	Australia	Case-control	Cases: 388/4 Controls: 869/16	X-ray, CT, intravenous pyelograms and barium study	- Acute lymphoblastic leukemia	OR 0.46 (0.15–1.40)
Ray JG et al., 2010 [42] ^f	Canada	Retrospective cohort	Exposed: 5,590/4 cases Unexposed: 1,829,927/ 2,539 cases	CT and radionuclide tests	- All cancers	HR 0.68 (0.25–1.80)
Rajaraman P et al., 2011 [43]	England, Scotland and Wales	Case-control	Cases: 2,656/120 Controls: 4,854/185	X-ray	- All cancers - Leukemia - Lymphoma - Brain tumors	OR 1.14 (0.90–1.45) 1.36 (0.91–2.02) 1.06 (0.55–2.06) 1.06 (0.64–1.77)
Tettamaniti G et al., 2017 [44]	Denmark, Norway, Sweden and Switzerland	Case-control (multicenter)	Cases: 352/31 Controls: 646/57	X-ray and CT	- Brain tumors	OR 0.96 (0.54–1.68)

^a Values are for all cancers combined or for the reported cancer

^b Adjusted odds ratio (OR) or hazard ratio (HR); value adjusted on at least age, gender and geographic area

^c First trimester of pregnancy

^d Second trimester of pregnancy

^e Third trimester of pregnancy

^f 4 cases among 5,590 exposed subjects and 2,539 cases among 1,829,927 unexposed subjects

Table 2 Cohort studies on postnatal medical ionizing radiation exposure and cancer risk

Study	Enrolled subjects/cases	Period of inclusion	Age at inclusion (years)	Procedures	Outcomes	Doses (mGy)	Excess relative risk (95% CI) per 100 mGy
Hammer GP et al., 2011 [25], Germany	78,527/68	1976–2003	<14.5	X-ray	- All cancer - Leukemia and lymphoma	—	0.97 (0.75–1.23) ^s 1.05 (0.74–1.45) ^r
Pearce MS et al., 2012 [30], UK	178,604/74	1985–2002	0–22	CT	- Leukemia	RBM: 2.32 to 51.13	0.036 (0.005–0.120) ^a
Mathews JD et al., 2013 [45], Australia	176,587/135	1986–2002	0–22	CT	- Brain tumors	Brain: 0.25 to 104.16	0.023 (0.010–0.049) ^b
	Exposed: 680,211/3,150 Unexposed: 10,261,420/57,524	1985–2005	0–19		- All cancer ^c - Lymphoma and hematopoietic - Brain tumors	RBM: 5.9 ^m Brain: 4.9 ^m	3.5 (2.6–4.2) ^d 3.9 (1.4–7.0) ^a 2.1 (1.4–2.9) ^b
Huang WY et al., 2014 [46], Taiwan	Exposed: 24,418/39 Unexposed: 97,668/122	1998–2006	<18	CT	- Brain tumors - All cancer - Leukemia	—	1.29 (0.90–1.85) ^{f, a} 1.90 (0.82–4.40) ^{r, a}
Liao YH et al., 2014 [47], Taiwan	Exposed: 31,908/52 Unexposed: 127,632/99	1997–2008	1–18	Cystourethrography	- Brain tumors - Genital cancer	—	2.56 (1.44–4.54) ^{f, a} 6.19 (1.37–28.00) ^f
	White IK et al., 2014 [48], USA	104/0	0–6	CT	- Urinary system cancer - Hematologic system - All cancer - Leukemia	—	5.80 (1.54–21.90) ^f 1.82 (1.05–3.13) ^f —
Krittle L et al., 2015 [49], Germany	39,184/38	1980–2010	<15	CT	- Brain tumors - All cancer - Leukemia	RBM: 11.7 ^m Brain: 34.4 ^m	-1.4 (-5.6–3.0) ^a 0.9 (-1.9–3.7) ^a 0.8 (0.4–1.3) ^a
	Journy N et al., 2016 [28], France	67,274/106	2000–2010	<10	CT	- Brain tumors - Leukemia	RBM: 8.9 (10.7) ^{m(sd)} Brain: 23.1 (31.8) ^{m(sd)}
Meulepas JM et al., 2018 [50], The Netherlands		168,394/454	1979–2012	<18	CT	- Brain tumors - Leukemia	RBM: 9.5 (2–11.8) ^{m(IQR)} Brain: 38.5 (1.5–49.4) ^{m(IQR)}
	Harbron RW, 2018 [51], UK	11,270/41	<22	Cardiac catheterization and CT	- Lymphohaematopoietic neoplasia	RBM: 8.8 (16.5) ^{m(IQR)}	54.1 (10.4–180.7) ^{a,c} 1.8 (-0.2–9.6) ^{a,f}

CI confidence interval, *h* hazard ratio, *IQR* interquartile range, *m* mean, *RBM* red bone marrow, *s* standardized incidence ratio, *sd* standard deviation

^a Exclusion period 2 years

^b Exclusion period 5 years

^c Exclusion period 1 year

^d Per 100 mSv

^e Excess relative risk (ERR) for the whole population

^f ERR after exclusion of patients with transplants

Table 3 Case-control studies on postnatal medical ionizing radiation exposure and cancer risk

Study	Enrolled subjects/ exposed	Period of diagnosis	Age at diagnosis (years)	Procedures	Outcomes	Risk estimate (adjusted) (95% CI)
Schuz J et al., 2001 [37], Germany	Cases: 458/142 Controls: 2,425/818	1988–1993	<15	X-ray	- Brain tumors	OR 0.73 (0.57–0.94)
Shu XO et al., 2002 [38], USA	Cases: 1,842/939 Controls: 1,986/775	1989–1993	<15	X-ray	- Acute lymphoblastic leukemia	OR 1.1 (0.9–1.2)
Infante-Rivard C, 2003 [26], Canada	Cases: 682/301 Controls: 690/262	1980–1993	<14	X-ray ^a 1 ≥2	- Acute lymphoblastic leukemia	OR 1.16 (0.87–1.55) 1.48 (1.11–1.97)
Mellemkjaer L et al., 2006 [52], Denmark	Cases: 25/11 Controls: 50/15	1977–1989	Newborns	X-ray	- Brain tumors	OR 2.2 (0.6–8.8)
Bailey HD et al., 2010 [41], Australia	Cases: 360/156 Controls: 834/326	2003–2006	<14	X-ray CT	- Acute lymphoblastic leukemia	OR 1.15 (0.88–1.52) 0.87 (0.32–2.34)
Khan S et al., 2010 [53], USA	Cases: 299/15 Controls: 299/12	1991–1997	<6	Head X-ray ^b	- Medulloblastoma and primitive neuroectodermal tumor (PNET)	OR 1.3 (0.5–3.7)
Rajaraman P et al., 2011 [43], England, Scotland and Wales	Cases: 2,656/50 Controls: 4,854/75	1992–1996	1–5	X-ray	- All cancers - Leukemia - Lymphoma - Brain tumors	OR 1.19 (0.82–1.74) 1.35 (0.81–2.27) 5.14 (1.27–20.80) 0.94 (0.31–2.92)
Milne E et al., 2014 [54], Australia	Cases: 306/102 Controls: 950/375	2005–2010	<14	All procedures ^c X-ray CT	- Brain tumors	OR 0.66 (0.48–0.90) 0.68 (0.49–0.93) 0.78 (0.38–1.59)
Shih T-Y et al., 2014 [55], Taiwan	Cases: 58/34 Controls: 232/95	1998–2010	6–18	X-ray	- Leukemia	OR 2.14 (1.18–3.87)
Tettamanti G et al., 2017 [44], Denmark, Norway, Sweden and Switzerland	Cases: 352/159 Controls: 646/333	2004–2008	7–9	X-ray and CT	- Brain tumors	OR ^d 0.76 (0.58–1.01)
Nikkila A et al., 2018 [56], Finland	Cases: 911/8 Controls: 2,730/9	1990–2011	<15	CT	- Leukemia	OR 2.82 (1.05–7.56) EOR 13 (2–26) ^e

CI confidence interval, EOR excess odds ratio per 100 mGy, IQR interquartile range, OR odds ratio, RBM red bone marrow. All estimated risks in the table take into account the latency period

^a Excluding dental procedures

^b Only head X-rays not due to head injury

^c Including dental procedures

^d Non-adjusted OR

^e EOR 13 (95% CI 2–26) per 100 mGy, RBM 10.10 (median+IQR: 4.79–13.60) in the exposed group and RBM 6.29 (median+IQR: 5.69–7.14) in controls

Prenatal diagnostic radiation exposure

Cancer risks related to prenatal radiation exposure have been investigated in seven case-control studies [37–41, 43, 44] and in one cohort study [42] (Table 1). Medical examinations investigated were X-ray in five out of eight studies [37–40, 43], and X-ray coupled with CT in two studies [41, 44]. Intravenous pyelograms and radionuclide tests were evaluated in one study [41].

In the case-control studies, cancer cases were identified from cancer registries while controls were randomly selected from population registries and matched to cases on gender and age at cancer diagnosis. Additional matching criteria such as geographic region and residence were applied in several studies [37, 39–41, 44]. Age at cancer diagnosis ranged from 0 to 16 years except in one study in which the diagnosis age ranged from 7 to 19 years [44]. Maternal exposure to radiation was ascertained by questionnaires or interviews reporting the type of examination, the trimester of pregnancy at the time of the examination and the body part examined. In three out of seven studies, questionnaires were completed by obstetrical records [39, 42, 43].

No statistically significant increased risk of all cancer, leukemia or brain tumors, neither for X-ray nor CT exposure, were reported in the eight studies considered. Since doses to the fetus were not estimated, no study was able to derive dose-response analyses.

Risk summaries were estimated for leukemia and brain tumors based on four [38, 39, 41, 43] and three studies [37, 43, 44], respectively. The pooled analyses included 6,274 cases and 12,426 controls for the leukemia subgroup and 3,461 cases and 7,924 controls for the brain tumors subgroup. Methodological quality scores of included studies were all satisfied, with NOS scores ranging from 6 to 9 (good quality according to AHRQ scores).

No increased risk for leukemia following prenatal exposure (any exposure versus no exposure) could be observed ($OR_{pooled}=1.08$, 95% CI: 0.90–1.28) (Fig. 2), with no reported heterogeneity between studies ($I^2=23.2\%$, $P=0.27$).

No increased risk of brain tumors was reported ($OR_{pooled}=0.93$, 95% CI: 0.68–1.28) (Fig. 3) and no heterogeneity between studies was observed ($I^2=0.0$, $P=0.72$).

No publication bias was identified by the Egger tests for leukemia ($P=0.52$) and brain tumors ($P=0.49$).

Postnatal diagnostic radiation exposures

There were 21 studies [25, 26, 29, 30, 37, 38, 41, 43–56] on childhood radiation medical exposure (Tables 2 and 3). Beside X-ray and CT, which were the most frequently studied types of procedures, some specific examinations such as cardiac catheterization or cystography were also considered. CT

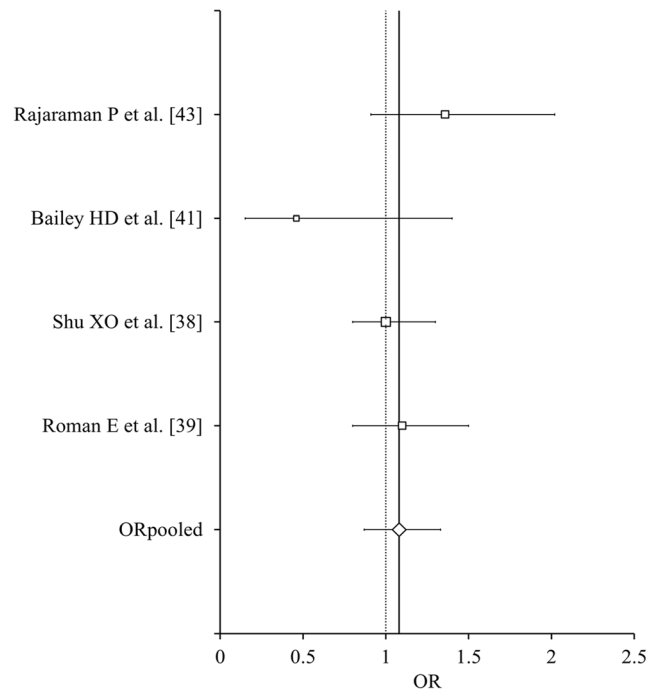


Fig. 2 Odds ratio (OR) of leukemia risk following prenatal medical diagnostic X-ray exposure

exposure was mainly investigated in cohort studies whereas case-control studies predominantly explored X-ray exposure.

Subjects' exposures were identified from hospital records or from health insurance databases while cancer cases were retrieved from cancer registries [25, 27, 30, 41, 44–47, 49, 56].

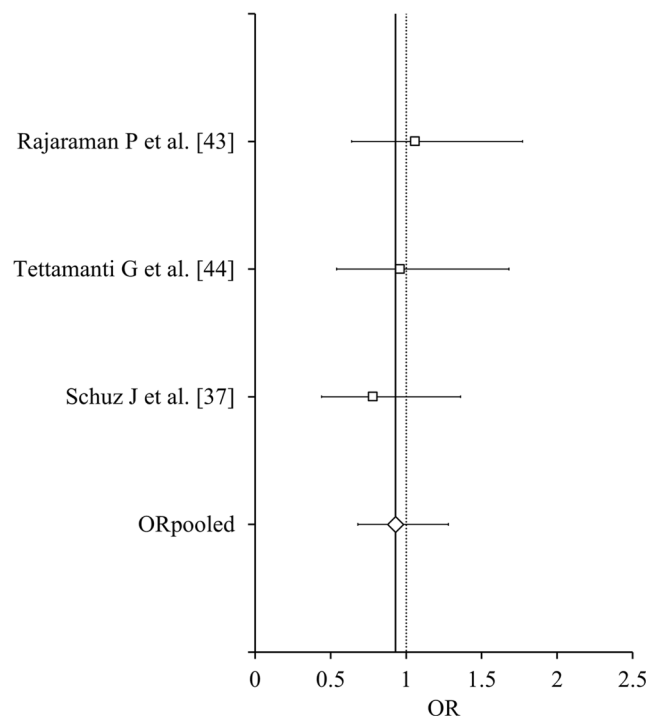


Fig. 3 Odds ratio (OR) of brain tumor risk following prenatal medical diagnostic X-ray exposure

In some CT studies with medical information available, children with cancer-predisposing factors [25, 28, 46] and children subjected to CT because of suspected cancer [30, 56] were excluded from the analyses. To deal with reverse causality (cancers that were caused by the underlying medical conditions prompting the CT rather than by the dose delivered during the examination), various latency periods were applied, ranging from 3 to 24 months for lymphohematopoietic malignancies, and from 12 to 60 months for solid cancers. Age at inclusion, i.e. at first exposure, varied from 0 to 22 years, with some studies focusing only on children first exposed before the age of 10 years [28] or 15 years [25, 49]. Mean follow-up extended from 4 years [49] to 8.5 years [50].

Organ doses were estimated only for CT studies, based on patient characteristics (age, gender), type of examination and machine-specific settings retrieved from radiology protocols [28], published radiologic survey data [30, 45, 49], or from the Picture Archiving and Communication System (PACS) [57]. The cumulative estimated doses ranged from 5.9 mGy to 10.1 mGy to the red bone marrow and from 18.3 mGy to 49.0 mGy to the brain (Table 2).

X-ray exposure was not associated with increased risks of all cancers [45, 49, 50], lymphohematopoietic malignancies or brain tumors [37, 43, 44, 52, 54].

Exposure to cystourethrography procedures was statistically associated with increased risks of genital and urinary system cancers as well as hematological system malignancies [47]. Standardized incidence ratio (SIR) of all cancers (SIR 3.01, 95% CI 2.09–4.19) and lymphoma (SIR 9.15, 95% CI 5.66–13.97) were increased and significantly associated with childhood cardiac catheterization procedures [51] but were no more increased after censoring transplant recipients (SIR 0.90, 95% CI 0.49–1.49 for all cancers with 0 cases for lymphoma).

CT studies reported significant increased risks for lymphohematopoietic malignancies [30, 45, 50] and for leukemia [56] while others found nonsignificant increased risks for leukemia [41, 49] by comparing children undergoing one or more CTs versus none. An almost two-fold increase in risk of brain tumor has been reported [45, 46, 50] (one or more CTs versus none) while some studies have not shown any increased risk [44, 54] regardless of the region exposed.

Among the six CT studies providing organ doses [28, 30, 45, 49, 50, 56], pooled ERRs per Gy were calculated for leukemia and brain tumors. Overall, the pooled analysis included 11,398,728 and 11,393,070 subjects for leukemia and brain tumor risk analyses, respectively. Among them, 437 leukemia and 478 brain tumor cases were observed. The studies were comparable, and the methodological quality of the included studies was good, according to AHRQ, with NOS scores ranging from 7 to 9. We observed a significant increased risk for leukemia ($ERR_{pooled}=26.9 \text{ Gy}^{-1}$, 95% CI: 2.7–57.1) based on 6 studies [28, 30, 45, 49, 50, 56] (Fig. 4), which represents an increase of 2.69% per mGy of

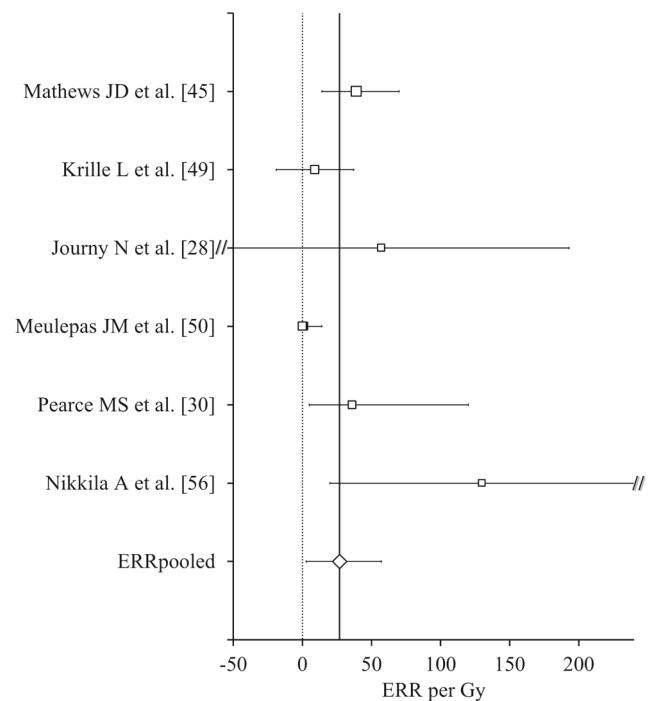


Fig. 4 Excess relative risk (ERR) of leukemia following postnatal medical diagnostic exposure to CT

dose over the background risk of leukemia. There was moderate heterogeneity between studies ($I^2=60.3\%$, $P=0.03$). Sensitivity analyses in which the pooled ERR was calculated excluding each study one at a time revealed no substantial alteration of the aggregate ERR except when excluding the Dutch study [50], which accounted for a large weight of the pooled analysis, leading to a higher pooled ERR after the exclusion of this study. Publication bias was suspected ($P=0.03$) suggesting that small studies with negative results were less often published.

The pooled ERR for brain tumors was significantly increased ($ERR_{pooled}=9.1 \text{ Gy}^{-1}$, 95% CI: 5.2–13.1) based on 5 studies [28, 30, 45, 49, 50] (Fig. 5), which represents an increase of 0.91% per mGy of dose over the background risk of brain tumors. Small heterogeneity between study was found $I^2=32\%$ and no publication or selection bias was suspected ($P=0.16$).

Discussion

Cancer risks after prenatal or postnatal medical diagnostic radiation exposure were analyzed based on 24 studies. Our review did not find any statistically increased risks of all cancers, leukemia and brain tumors after prenatal X-ray or CT exposures. For postnatal exposure, increased risks were observed for leukemia as well as brain tumors after CT exposure while no evidence of an increased risk of all cancers was observed after X-ray exposure.

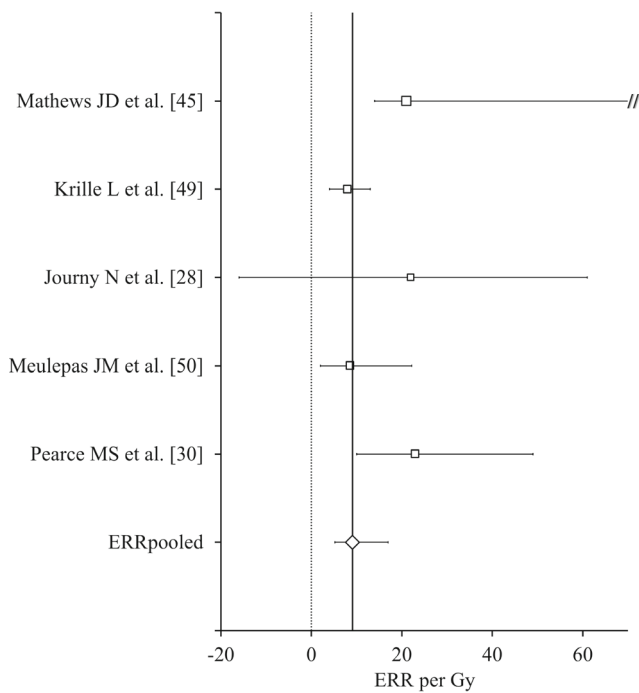


Fig. 5. Excess relative risk (ERR) of brain tumors following postnatal medical diagnostic exposure to CT

Early published data in the 1950s, mainly the Oxford Survey of Childhood Cancers studies [11, 13, 58] and other epidemiological studies [59, 60], reported an increased cancer risk related to prenatal X-ray exposure [11, 13]. However, studies carried out a few years later did not show such a statistically significant association [16, 61, 62]. Nevertheless, the positive association, albeit non-statistically significant, between prenatal X-ray and leukemia (OR_{pooled} 1.08, 95% CI: 0.90–1.28) is consistent with earlier much more statistically informative analyses that found results rejecting the null [13, 60].

A possible explanation for the difference between the cancer risk associated with prenatal irradiation estimated in this meta-analysis and estimated from previous studies may be linked to the decline in X-ray frequency during pregnancy by shifting to nonionizing procedures such as sonography or magnetic resonance imaging [15, 63] and the decrease in X-ray doses due to the setting and improvement of radiation protection rules for patients. Current X-ray systems deliver fetal radiation doses of about 1.7 μGy for spine measurement and 2.7 μGy for femur measurement during the first trimester [64].

Little is known about the potential harm of CT exposure to the fetus. Because of higher doses delivered by CT compared to conventional radiology [63, 65], the increased use of CT during pregnancy [64, 66] for non-obstetrical conditions might be an issue. Only one study [42] focused specifically on the link between maternal CTs and a subsequent malignancy in the child and did not observe any cancer risk in children

(hazard ratio [HR] 0.68, 95% CI: 0.25–1.80) [42]. But a limit of this study is the lack of dosimetry assessment of the fetus exposure [42].

Postnatal diagnostic X-ray exposure has been the focus of numerous studies in the last half century. Early studies [11, 67, 68] reported increased risks of leukemia in patients exposed to diagnostic X-ray compared to controls while more recent studies [69–71] did not report increased risks.

Because of the large increase in CT use over the years, several recent epidemiological studies have assessed the risk of cancer following CT exposure in childhood [28, 30, 45]. Among these studies, most reported increased risks of leukemia [28, 30, 45] and brain tumors [30, 45, 46], some of them without reaching significance [48]. In the present analysis, we reported a summarized ERR of ERR_{pooled}=26.9 Gy⁻¹ (95% CI: 2.7–57.1) for leukemia and ERR_{pooled}=9.1 Gy⁻¹ (95% CI: 5.2–13.1) for brain tumors, indicating an increase in the risks of leukemia and brain tumors over the background risks of 2.69% and 0.91%, respectively, per unit of mGy due to postnatal CT exposure based on linear dose-response models. That means, for a given CT delivering 10 mGy to the red bone marrow (or to the brain), the leukemia (or brain tumor) risk increases by about 27% (or 9% for brain tumor risk) over the respective background risks, holding all other factors constant. The major limits encountered in the CT studies are indication and reverse causation bias, uncertainties in dose reconstruction and insufficient statistical power. Indication and reverse causation bias can be suspected when cancer-predisposing factors or early symptoms of undetected cancer are the indication of the CT [72]. Thus, the apparent excess incidence of cancer is not linked to the CTs performed but to the underlying conditions or undetected cancer that motivate the indication of the CT. In most of the studies on CT [30, 45, 46], no information on the indication of the CT examination was available. Then, the association between CT and cancer risk might likely be overestimated in case of bias. Authors challenged reverse causation bias by applying several increasing lag periods (minimal latent time between the exposure and the cancer diagnosis) to exclude as much as possible CTs that could be performed after the cancer initiation but before the diagnosis of cancer. Because leukemia genesis is rather short and diagnosis is not assessed by CT examination, reverse causation bias is unlikely to obscure the leukemia dose response analysis. The similar values of ERR for leukemia (ERR=0.045 per mGy, 95% CI: 0.016–0.188) reported in the Life Span Study supports this hypothesis [6, 30, 45]. It is much more difficult to exclude such a bias for brain tumors as their development might take years, when several exams, especially CTs, could be performed to investigate the undetected condition.

Confounding bias linked to underlying conditions predisposing to cancer has been scarcely investigated [23, 28]. Reanalysis of the previous published data [30] according to medical information available for 40% of the UK CT cohort

showed a decrease of previously estimated ERRs of 15% for leukemia and 30% for brain tumors, albeit still significantly increased. In the French cohort [28], analysis restricted to the patients without predisposing factors to cancer (97% of the studied population) reported risk estimates in the same range as those obtained in the whole cohort, ruling out a potential bias linked to predisposing conditions to cancer. However, the rather small number of cases and the short duration of follow-up prevent definitive conclusions.

Aside from CT, studies of other procedures such as fluoroscopy and cardiac catheterization were scarce. A study of adults with congenital heart defects reported significantly higher cancer risks associated with increasing numbers of diagnostic and treatment cardiac procedures [73]. Cancer risk associated with cardiac catheterization during childhood has been analyzed in three studies with divergent results [51, 74, 75]. The most recent study from the UK with individual dose reconstruction [51] reported no increase in all cancers after disregarding transplant patients, whose conditions might predispose to cancer. The study had relatively low statistical power to detect an association as only 11,270 children were included.

One of the major limits in the reviewed studies is the lack of precise dose assessment, especially in earlier studies. Although the doses might be quite easily estimated based on machine-specific parameters, this information was scarcely documented until recently. The assessment of X-ray exposure based on interviews or questionnaires in case-control studies may lead to a recall bias, unless confirmed by a review of medical records [39, 42, 43].

One strength of our study is the ability to estimate pooled ERR thanks to the alternative random-effect method of Richardson et al. [34], which allows the derivation of estimates of variance of published ERRs in case of nonsymmetrical confidence intervals.

Assessing the quality of individual studies included in a systematic review is fundamental to interpreting the review. Quality assessment is challenging due to the methodological intricacies and its subjective nature. We used two recognized tools, NOS for quality assessment of non-randomized studies [31] and AHRQ standards [32] to assess quality and methodological limits of included studies in a standardized manner, and we applied the PRISMA recommendations [20] for the reporting of the study's results. However, we did not weigh the pooled estimates on quality criteria, as quality scores were in the same range of values (NOS scores 6 to 9, and good quality for AHRQ scores) for the studies considered in each analysis. We used a random effect model to calculate the pooled estimates, which allows for potential between- and within-study heterogeneities, even if the hypothesis of heterogeneity was rejected in most of our analyses. Publication bias linked to the absence of studies of small size with negative results

seems not to be a major limitation of our analysis as demonstrated by statistical tests. Restricting the study period to published articles from 2000 to 2019 ruled out studies with exposure before the 1970s, for the purpose of insuring a certain homogeneity in the exposure scenario since a downturn in doses per X-ray exam has been reported and CT machines had been introduced after that period [15]. This prevented the inclusion of old studies with outdated exposure conditions and medical practices.

An important common limitation is the lack of statistical power linked to the small expected risk, the rather low frequency of these procedures during pregnancy and childhood, and the short follow-up of recent studies. Hopefully, ongoing international studies will be able to assess, with greater statistical power, the risks associated with radiation-induced malignancies in medical exposures and to address some limits of previous published data.

In that way, the ongoing European collaborative project EPI-CT (epidemiological study to quantify risks for pediatric computed tomography and to optimize doses) pools nine national cohorts of children exposed to CT and provides individual organ doses taking into account uncertainties in dose assessment. With the inclusion of about 1 million patients, EPI-CT will provide statistically powerful estimates of cancer risk associated with CT exposure [76]. An extension of the follow-up of the main cohorts of EPI-CT is also planned in the international MEDIRAD project (Implications of Medical Low Dose Radiation Exposure) [77], which aims to enhance the scientific bases and clinical practice of radiation protection in the medical field. Another ongoing study, HARMONIC (Health Effects of Cardiac Fluoroscopy and Modern Radiotherapy in Paediatrics) [78], is partly devoted to assessing the risk of radiation-related malignancies in children undergoing cardiac catheterizations.

Conclusion

Although prenatal medical radiation during the last 50 years appeared unrelated to a subsequent later life risk of cancer, pooled results from studies on CT exposure during childhood showed greater risks for leukemia and brain tumors. Published studies present some methodological limitations. Although the benefits of prenatal and postnatal diagnostic radiation examinations outweigh the risks associated with the doses delivered by these procedures, the results of this analysis justify continued efforts to optimize doses to patients.

Compliance with ethical standards

Conflicts of interest None

References

- Hall EJ, Brenner DJ (2008) Cancer risks from diagnostic radiology. *Br J Radiol* 81:362–378
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (2008) Effects of ionizing radiation: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation—UNSCEAR 2006 report, volume 1—report to the general assembly, with scientific annexes A and B. United Nations Office at Vienna, United Nations
- Linnet MS, Slovis TL, Miller DL et al (2012) Cancer risks associated with external radiation from diagnostic imaging procedures. *CA Cancer J Clin* 62:75–100
- Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) (2015) [Exposure of the French population to ionising radiation.] Fontenay-aux-Roses. https://www.irsn.fr/FR/expertise/rapports_expertise/Documents/radioprotection/IRSN-Exposition-Population-Rayonnements-Ionisants_2015-00001.pdf. Accessed 20 Oct 2018
- Watson SJ, Jones AL, Oatway WB, Hughes SJ (2005) Ionising radiation exposure of the UK population: UK review. HPA-RPD-001. Health Protection Agency, Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards. Chilton, Oxfordshire
- Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M et al (1994) Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III: leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950–1987. *Radiat Res* 137:S68–S97
- Folley JH, Borges W, Yamawaki T (1952) Incidence of leukemia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Am J Med* 13:311–321
- Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A et al (2011) Studies of the mortality of atomic bomb survivors, report 14, 1950–2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat Res* 177:229–243
- Wakeford R (2013) The risk of childhood leukaemia following exposure to ionising radiation—a review. *J Radiol Prot* 33:1–25
- Preston DL, Cullings H, Suyama A et al (2008) Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children. *J Natl Cancer Inst* 100:428–436
- Stewart A, Webb J, Hewitt D (1958) A survey of childhood malignancies. *Br Med J* 1:1495–1508
- Wakeford R (2008) Childhood leukaemia following medical diagnostic exposure to ionizing radiation in utero or after birth. *Radiat Prot Dosim* 132:166–174
- Giles D, Hewitt D, Stewart A, Webb J (1956) Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero. *Lancet* 271:447
- MacMahon B (1962) Prenatal x-ray exposure and childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 28:1173–1191
- Linnet MS, Kim KP, Rajaraman P (2009) Children's exposure to diagnostic medical radiation and cancer risk: epidemiologic and dosimetric considerations. *Pediatr Radiol* 39:S4–S26
- Schulze-Rath R, Hammer GP, Blettner M (2008) Are pre- or post-natal diagnostic X-rays a risk factor for childhood cancer? A systematic review. *Radiat Environ Biophys* 47:301–312
- Baysson H, Etard C, Brisse HJ, Bernier M-O (2012) Diagnostic radiation exposure in children and cancer risk: current knowledge and perspectives. *Arch Pediatr* 19:64–73
- Baysson H, Jourmy N, Roué T et al (2016) Exposure to CT scans in childhood and long-term cancer risk: a review of epidemiological studies. *Bull du Cancer* 103:190–198
- Bernier M-O, Jourmy N, Baysson H et al (2015) Potential cancer risk associated with CT scans: review of epidemiological studies and ongoing studies. *Prog Nucl Energy* 84:116–119
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 6:e1000100
- National Research Council (2006) Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII phase 2. National Academies Press
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) (2013) Sources, effects and risks of ionizing radiation: Volume II. Scientific annex B: Effects of radiation exposure of Children. New York
- de Gonzalez AB, Salotti JA, McHugh K et al (2016) Relationship between paediatric CT scans and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: assessment of the impact of underlying conditions. *Br J Cancer* 114:388–394
- Hammer GP, Seidenbusch MC, Schneider K et al (2009) A cohort study of childhood cancer incidence after postnatal diagnostic X-ray exposure. *Radiat Res* 171:504–512
- Hammer GP, Seidenbusch MC, Regulla DF et al (2011) Childhood cancer risk from conventional radiographic examinations for selected referral criteria: results from a large cohort study. *AJR Am J Roentgenol* 197:217–223
- Infante-Rivard C (2003) Diagnostic x rays, DNA repair genes and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Health Phys* 85:60–64
- Infante-Rivard C, Mathonnet G, Sinnott D (2000) Risk of childhood leukemia associated with diagnostic irradiation and polymorphisms in DNA repair genes. *Environ Health Perspect* 108:495–498
- Jourmy N, Rehel J-L, Le Pointe HD et al (2015) 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* 112:185–193
- Jourmy N, Roué T, Cardis E et al (2016) Childhood CT scans and cancer risk: impact of predisposing factors for cancer on the risk estimates. *J Radiol Prot* 36:N1–N7
- Pearce MS, Salotti JA, Little MP et al (2012) Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 380:499–505
- Wells GA, Shea B, O'Connell D et al (2015) The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Accessed 24 Nov 2018
- Viswanathan M, Ansari MT, Berkman ND et al (2012) Assessing the risk of bias of individual studies in systematic reviews of health care interventions. In: *Methods guide for effectiveness and comparative effectiveness reviews*. https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/methods-guidance-bias-individual-studies_methods.pdf. Accessed 24 Nov 2018
- Sterne JA (2009) Meta-analysis in Stata: an updated collection from the Stata journal. StataCorp LP, College Station, Texas
- Richardson DB, Abalo K, Bernier M-O et al (2020) Meta-analysis of published excess relative rate estimates. *Radiat Environ Biophys*. <https://doi.org/10.1007/s00411-020-00863-w>
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C (1997) Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 315:629–634
- Steichen T (1998) Tests for publication bias in meta-analysis. *Stata Tech Bull* 7:14
- Schüz J, Kaletsch U, Kaatsch P et al (2001) Risk factors for pediatric tumors of the central nervous system: results from a German population-based case-control study. *Med Pediatr Oncol* 36:274–282
- Shu XO, Potter JD, Linet MS et al (2002) Diagnostic X-rays and ultrasound exposure and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia by immunophenotype. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 11:177–185
- Roman E, Simpson J, Ansell P et al (2005) Perinatal and reproductive factors: a report on haematological malignancies from the UKCCS. *Eur J Cancer* 41:749–759
- Goel R, Olshan AF, Ross JA et al (2009) Maternal exposure to medical radiation and Wilms tumor in the offspring: a report from

- the Children's Oncology Group. *Cancer Causes Control* 20:957–963
41. Bailey HD, Armstrong BK, de Klerk NH et al (2010) Exposure to diagnostic radiological procedures and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 19:2897–2909
 42. Ray JG, Schull MJ, Urquia ML et al (2010) Major radiodiagnostic imaging in pregnancy and the risk of childhood malignancy: a population-based cohort study in Ontario. *PLoS Med* 7:e1000337
 43. Rajaraman P, Simpson J, Neta G et al (2011) Early life exposure to diagnostic radiation and ultrasound scans and risk of childhood cancer: case-control study. *BMJ* 342:d472
 44. Tettamanti G, Shu X, Adel Fahmideh M et al (2017) Prenatal and postnatal medical conditions and the risk of brain tumors in children and adolescents: an international multicenter case-control study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 26:110–115
 45. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z et al (2013) Cancer risk in 680 000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 346:f2360
 46. Huang W-Y, Muo C-H, Lin C-Y et al (2014) Paediatric head CT scan and subsequent risk of malignancy and benign brain tumour: a nation-wide population-based cohort study. *Br J Cancer* 110:2354–2360
 47. Liao Y-H, Lin C-L, Wei C-C et al (2014) Subsequent cancer risk of children receiving post voiding cystourethrography: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Pediatric Nephrol* 29:885–891
 48. White IK, Shaikh KA, Moore RJ et al (2014) Risk of radiation-induced malignancies from CT scanning in children who underwent shunt treatment before 6 years of age: a retrospective cohort study with a minimum 10-year follow-up. *J Neurosurg Pediatr* 13:514–519
 49. Krille L, Dreger S, Schindel R et al (2015) Risk of cancer incidence before the age of 15 years after exposure to ionising radiation from computed tomography: results from a German cohort study. *Radiat Environ Biophys* 54:1–12
 50. Meulepas JM, Ronckers CM, Smets AMJB et al (2018) Radiation exposure from pediatric CT scans and subsequent cancer risk in the Netherlands. *J Natl Cancer Inst* 111:256–263
 51. Harbron RW, Chapple C-L, O'Sullivan JJ et al (2018) Cancer incidence among children and young adults who have undergone x-ray guided cardiac catheterization procedures. *Eur J Epidemiol* 33:393–401
 52. Mellemkjær L, Hasle H, Gridley G et al (2006) Risk of cancer in children with the diagnosis immaturity at birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 20:231–237
 53. Khan S, Evans AA, Rorke-Adams L et al (2010) Head injury, diagnostic X-rays, and risk of medulloblastoma and primitive neuroectodermal tumor: a Children's Oncology Group study. *Cancer Causes Control* 21:1017–1023
 54. Milne E, Greenop KR, Fritschi L et al (2014) Childhood and parental diagnostic radiological procedures and risk of childhood brain tumors. *Cancer Causes Control* 25:375–383
 55. Shih T-Y, Wu J, Muo C-S, Kao C-H (2014) Association between leukaemia and X-ray in children: a nationwide study. *J Paediatr Child Health* 50:615–618
 56. Nikkilä A, Raitanen J, Lohi O, Auvinen A (2018) Radiation exposure from computerized tomography and risk of childhood leukemia: Finnish register-based case-control study of childhood leukemia (FRECCLE). *Haematologica* 103:1873–1880
 57. Lee C, Kim KP, Bolch WE et al (2015) NCICT: a computational solution to estimate organ doses for pediatric and adult patients undergoing CT scans. *J Radiol Prot* 35:891–909
 58. Bithell JF, Stewart AM (1975) Pre-natal irradiation and childhood malignancy: a review of British data from the Oxford survey. *Br J Cancer* 31:271–287
 59. Bithell JF, Stiller CA (1988) A new calculation of the carcinogenic risk of obstetric X-raying. *Stat Med* 7:857–864
 60. Doll R, Wakeford R (1997) Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 70:130–139
 61. Rodvall Y, Pershagen G, Hrubec Z et al (1990) Prenatal X-ray exposure and childhood cancer in Swedish twins. *Int J Cancer* 46:362–365
 62. Inskip PD, Harvey EB, Boice JD Jr et al (1991) Incidence of childhood cancer in twins. *Cancer Causes Control* 2:315–324
 63. Børretzen I, Lysdahl KB, Olerud HM (2007) Diagnostic radiology in Norway—trends in examination frequency and collective effective dose. *Radiat Prot Dosim* 124:339–347
 64. Chen MM, Coakley FV, Kaimal A, Laros RK Jr (2008) Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 112:333–340
 65. Mettler FA Jr, Bhargavan M, Faulkner K et al (2009) Radiologic and nuclear medicine studies in the United States and worldwide: frequency, radiation dose, and comparison with other radiation sources—1950–2007. *Radiology* 253:520–531
 66. Righini M, Robert-Ebadi H, Elias A et al (2018) Diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy: a multicenter prospective management outcome study. *Ann Intern Med* 169:766–773
 67. Graham S, Levin ML, Lilienfeld AM et al (1966) Preconception, intrauterine, and postnatal irradiation as related to leukemia. *Natl Cancer Inst Monogr* 19:347–371
 68. Polhemus DW, Koch R (1959) Leukemia and medical radiation. *Pediatrics* 23:453–461
 69. Ager EA, Schuman LM, Wallace HM et al (1965) An epidemiological study of childhood leukemia. *J Chronic Dis* 18:113–132
 70. Shu XO, Gao YT, Brinton LA et al (1988) A population-based case-control study of childhood leukemia in Shanghai. *Cancer* 62:635–644
 71. Hartley AL, Birch JM, McKinney PA et al (1988) The Interregional Epidemiological Study of Childhood Cancer (IRESCC): past medical history in children with cancer. *J Epidemiol Community Health* 42:235–242
 72. Boice JD Jr (2015) Radiation epidemiology and recent paediatric computed tomography studies. *Ann ICRP* 44:236–248
 73. Cohen S, Liu A, Gurvitz M et al (2018) Exposure to low-dose ionizing radiation from cardiac procedures and malignancy risk in adults with congenital heart disease. *Circulation* 137:1334–1345
 74. McLaughlin JR, Kreiger N, Sloan MP et al (1993) An historical cohort study of cardiac catheterization during childhood and the risk of cancer. *Int J Epidemiol* 22:584–591
 75. Modan B, Keinan L, Blumstein T, Sadetzki S (2000) Cancer following cardiac catheterization in childhood. *Int J Epidemiol* 29:424–428
 76. Bernier M-O, Baysson H, Pearce MS et al (2018) Cohort profile: the EPI-CT study: a European pooled epidemiological study to quantify the risk of radiation-induced cancer from paediatric CT. *Int J Epidemiol* 48:379–381g
 77. MEDIRAD. Home. <http://www.mediradproject.eu/>. Accessed 11 Mar 2020
 78. HARMONIC. ISGlobal website. <https://www.isglobal.org/en/harmonic>. Accessed 11 Mar 2020

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Methodological improvements to meta-analysis of low dose rate studies and derivation of dose and dose-rate effectiveness factors

Mark P. Little¹ · David J. Pawel² · Kossi Abalo³ · Michael Hauptmann⁴

Received: 2 November 2020 / Accepted: 19 April 2021 / Published online: 4 July 2021

© This is a U.S. government work and not under copyright protection in the U.S.; foreign copyright protection may apply 2021

Abstract

Epidemiological studies of cancer rates associated with external and internal exposure to ionizing radiation have been subject to extensive reviews by various scientific bodies. It has long been assumed that radiation-induced cancer risks at low doses or low-dose rates are lower (per unit dose) than those at higher doses and dose rates. Based on a mixture of experimental and epidemiologic evidence the International Commission on Radiological Protection recommended the use of a dose and dose-rate effectiveness factor for purposes of radiological protection to reduce solid cancer risks obtained from moderate-to-high acute dose studies (e.g. those derived from the Japanese atomic bomb survivors) when applied to low dose or low-dose rate exposures. In the last few years there have been a number of attempts at assessing the effect of extrapolation of dose rate via direct comparison of observed risks in low-dose rate occupational studies and appropriately age/sex-adjusted analyses of the Japanese atomic bomb survivors. The usual approach is to consider the ratio of the excess relative risks in the two studies, a measure of the inverse of the dose rate effectiveness factor. This can be estimated using standard meta-analysis with inverse weighting of ratios of relative risks using variances derived via the delta method. In this paper certain potential statistical problems in the ratio of estimated excess relative risks for low-dose rate studies to the excess relative risk in the Japanese atomic bomb survivors are discussed, specifically the absence of a well-defined mean and the theoretically unbounded variance of this ratio. A slightly different method of meta-analysis for estimating uncertainties of these ratios is proposed, motivated by Fieller's theorem, which leads to slightly different central estimates and confidence intervals for the dose rate effectiveness factor. However, given the uncertainties in the data, the differences in mean values and uncertainties from the dose rate effectiveness factor estimated using delta-method-based meta-analysis are not substantial, generally less than 70%.

Keywords Dose and dose rate effectiveness factor · Dose rate effectiveness factor · Japanese atomic bomb survivors · Low dose rate · Delta method · Fieller's theorem

Introduction

Epidemiological studies of cancer rates associated with external and internal exposure to ionizing radiation have been subject to extensive reviews by various scientific bodies (Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation 2006; International Commission on Radiological Protection (ICRP) 2007, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) 2008). In particular, the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) 2006 Report assessed cancer incidence (Preston et al. 2007) and mortality data (Preston et al. 2004) relating to the Japanese atomic bomb survivor Life Span Study (LSS) cohort using the (then current) Dosimetry System 2002 (DS02) dose estimates, as well as many other studies of

✉ Mark P. Little
mark.little@nih.gov

¹ Radiation Epidemiology Branch, National Cancer Institute, 9609 Medical Center Drive, Bethesda, MD 20892-9778, USA

² Office of Radiation and Indoor Air, Environmental Protection Agency, 1200 Pennsylvania Avenue, Washington DC 20460, USA

³ Laboratoire D'Épidémiologie, Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire, BP 17, 92262 Fontenay-aux-Roses Cedex, France

⁴ Institute of Biostatistics and Registry Research, Brandenburg Medical School Theodor Fontane, Fehrbelliner Strasse 38, 16816 Neuruppin, Germany

persons exposed occupationally, environmentally and medically (therapeutically or diagnostically) (UNSCEAR 2008).

It has long been assumed that radiation-induced cancer risks at low doses or low-dose rates are lower (per unit dose) than those at higher doses and dose rates (ICRP 2007, UNSCEAR 2008). Based on a mixture of experimental and epidemiologic evidence the International Commission on Radiological Protection (ICRP) recommended that for radiological protection purposes a Dose and Dose-Rate Effectiveness Factor (DDREF) of 2 be applied to reduce solid cancer risks obtained from moderate-to-high acute dose studies (e.g. those derived from the Japanese atomic bomb survivors) to those relating to low dose or low-dose rate exposures (ICRP 2007). Recently the ICRP Task Group 91 (TG 91) has re-examined the evidence for such ameliorating effects of lower dose or lower dose-rate exposures. Determining the effect of curvature in the dose response and its impact on low-dose effects is separate from the effect that may be produced by amelioration of dose rate. The so-called dose-rate extrapolation factor (DREF) is the ratio of dose response slopes (i.e. excess risk per unit dose) at high-dose rate to those at low-dose rate, so that a $DREF > 1$ would imply that high-dose rate risks per unit dose are greater than those at low-dose rate, while a $DREF < 1$ would imply that high-dose rate risks are less than those at low-dose rate. The so-called low-dose extrapolation factor (LDEF) is the ratio of the high-dose slope to the low-dose slope (e.g. as derived via fitting a linear-quadratic model) fitted to a specific dose range. LDEF is used to derive the degree of over- (if $LDEF > 1$) or under-estimation (if $LDEF < 1$) of low-dose risk by linear extrapolation from effects at higher doses. There has been much recent work associated with the work of ICRP TG91 that assesses LDEF and DREF in experimental radiobiologic data (Haley et al. 2015; Tran and Little 2017; Zander et al. 2020) and also deriving estimates of LDEF from epidemiologic studies (Little et al. 2020). The measure of DDREF used by ICRP to some extent combines these two different quantities, DREF and LDEF.

In the last few years there have been a number of attempts at assessing the effect of extrapolation of dose rate (i.e., DREF) via direct comparison of risks in low-dose rate occupational studies and appropriately age/sex adjusted analyses of the Japanese atomic bomb survivors. In particular this method has been employed in the studies of Jacob et al. (2009), Shore et al. (2017) and Kocher et al. (2018). As is discussed in the present paper there are certain statistical aspects that require attention in the ratio of estimated excess relative risks (ERR) for low-dose rate studies, ERR_{LDR} , to the ERR in the Japanese atomic bomb survivors, ERR_{LSS} , that is employed in the studies of Jacob et al. (2009), Shore et al. (2017) and Hoel (2018). Kocher et al. (2018) estimate

the inverse ratio, the ratio of estimated ERR for the LSS, ERR_{LSS} , to that of the low-dose rate studies, ERR_{LDR} , and as is discussed below this analysis does not involve the particular aspects of the other three studies, because of truncation of the distribution of the ratio. Jacob et al. (2009), Shore et al. (2017) and Hoel (2018) therefore estimate $1/DREF$, whereas Kocher et al. (2018) estimate DREF. While the approach of Kocher et al. (2018) more directly estimates the quantity of interest, a simple inversion of the estimates of Jacob et al. (2009), Shore et al. (2017) and Hoel (2018) also yields DREF. Related to the issues of ratio estimates in these studies there are also issues in combining multiple such sets of ratios in a meta-analysis.

As noted in the electronic supplementary material the fundamental issue is that the ratio X/Y of two non-trivial (i.e. with non-zero variance) normal random variables X, Y has unbounded variance ($\text{var}[X/Y] = \infty$); indeed, as is shown there, it also fails to be absolutely integrable ($E[|X/Y|] = \infty$), so that the mean is also undefined. Since the standard types of meta-analysis rely on the variance of the estimators to optimally weight the estimates (DerSimonian and Laird 1986; Viechtbauer 2005) these methods will break down. [It is a consequence of the Gauss-Markov theorem that inverse-variance weighting is known to be best linear unbiased (BLUE), and for this reason this weighting scheme is often but not always used; for example Kocher et al. (2018) used a non-standard scheme to weight individual studies, which was controversial (Kocher et al. 2019; Wakeford et al. 2019).] However confidence intervals (CIs) can still be constructed and will often, although not invariably, be finite (Fieller 1940, 1954). The ratio method could be saved by assuming the error distributions, in particular those for the denominator random variable, were taken from probability distributions that were in some sense bounded away from 0. Alternatively, the problem can be circumvented by truncation of the DREF distribution, as was done by (Kocher et al. 2018) by removing all values < 0.2 or > 20 . Arguably Kocher et al. (2018) are imposing too stringent conditions on the DREF in doing this, since in many cases the denominator random variable (i.e., the risk in the respective low-dose rate study) can clearly not be assumed to be bounded away from 0 in the way that would be implied by this (for example the CI may include 0). Arguably the restriction of range used by Kocher et al. (2018) is arbitrary (although possibly not unreasonable), and the results obtained will likely depend on the precise limits used. The apparent lack of problems that could arise from taking even a large number of Monte Carlo simulations when one does not bound the distributions in this way, for example when using Normal errors may be misleading, as it would be expected (from the theoretical results given in the electronic supplementary material) that

as the number of Monte Carlo samples n increases then the sample variances and the mean of the absolute values will become increasingly large, becoming unbounded as $n \rightarrow \infty$.

There are additional issues relating to the correlations that may arise in the denominators of the two or more different ERR ratios, $ERR_{LDR,i}/ERR_{LSS,i}$, because the denominators may be based on the same, or at least overlapping (if mortality and incidence are being considered) versions of the LSS. As such the standard BLUE or 1-step random effects estimate (DerSimonian and Laird 1986) will not have the usual indicated distributions. In principle this problem could be overcome by taking account of the correlations between component ERR ratios, $ERR_{LDR,i}/ERR_{LSS,i}$, although this does not appear to have been done by Jacob et al. (2009), Shore et al. (2017), Hoel (2018) or Kocher et al. (2018). It is judged here that there may be a fairly simple solution to both of these issues, motivated by Fieller’s theorem (Fieller 1940, 1954) and related findings of Chakravarti (1971). In the present paper the calculations needed are outlined, and a few comparisons of the results of this new method with the standard meta-analysis based on the delta method are provided.

Methods

Full details of the methods used here are given in an electronic supplementary material. Assume that there is a series of k low-dose rate studies, and for each study i the $ERR_{LDR,i}$ is derived, together with some estimate of the associated variance, $\sigma_{LDR,i}^2$, and the $ERR_{LSS,i}$ is also derived, together with some estimate of the associated variance, $\sigma_{LSS,i}^2$, in the matched or adjusted LSS data. [In many cases one only has the 95% CI for $ERR_{LDR,i}$, say, $[ERR_{LDR,i,0.025}, ERR_{LDR,i,0.975}]$, and likewise for $ERR_{LSS,i}$, say $[ERR_{LSS,i,0.025}, ERR_{LSS,i,0.975}]$ in which case approximate variance estimates can be derived via $\sigma_{LDR,i}^2 = ((ERR_{LDR,i,0.975} - ERR_{LDR,i,0.025})/2N(0,1)_{0.975})^2$ and $\sigma_{LSS,i}^2 = ((ERR_{LSS,i,0.975} - ERR_{LSS,i,0.025})/2N(0,1)_{0.975})^2$, where $N(0,1)_{0.975} \approx 1.96$ is the 97.5% centile point of the standard normal $N(0,1)$ random variable, with mean 0, variance 1.]. The inverse-variance weighted ERR for the low-dose rate studies can then be computed:

$$ERR_{LDR,tot} = \sum_{i=1}^k w_{LDR,i} ERR_{LDR,i} = \frac{\sum_{i=1}^k (1/\sigma_{LDR,i}^2) ERR_{LDR,i}}{\sum_{i=1}^k (1/\sigma_{LDR,i}^2)} \tag{1}$$

and similarly for the LSS:

$$ERR_{LSS,tot} = \sum_{i=1}^k w_{LSS,i} ERR_{LSS,i} = \frac{\sum_{i=1}^k (1/\sigma_{LSS,i}^2) ERR_{LSS,i}}{\sum_{i=1}^k (1/\sigma_{LSS,i}^2)} \tag{2}$$

This leads to the ratio estimate of 1/DREF, specifically:

$$ERR_{LDR,tot}/ERR_{LSS,tot} \tag{3}$$

From Eqs. (1) and (2) the aggregate measures of variance for the low-dose rate studies can be computed:

$$Var_{LDR,tot} = \frac{1}{\sum_{i=1}^k (1/\sigma_{LDR,i}^2)} \tag{4}$$

and for the LSS:

$$Var_{LSS,tot} = \frac{1}{\sum_{i=1}^k (1/\sigma_{LSS,i}^2)} \tag{5}$$

However, more refined estimates of the covariance of the LSS variance could also be derived, taking account of the correlations between particular estimates. In particular the aggregate variance could be readily estimated using bootstrap methods. Having derived these variance estimates one can slightly adapt the uncorrelated sample formula (S5) from the electronic supplementary material to obtain the $100(1 - \delta)\%$ CI for the ratio estimate $ERR_{LDR,tot}/ERR_{LSS,tot}$ as:

$$\frac{1}{1 - \Phi} \left[\frac{ERR_{LDR,tot}}{ERR_{LSS,tot}} \pm \frac{N(0,1)_{1-\delta/2}}{ERR_{LSS,tot}} \sqrt{\frac{ERR_{LDR,tot}^2}{ERR_{LSS,tot}^2} Var_{LSS,tot} + Var_{LDR,tot}(1 - \Phi)} \right] \tag{6}$$

where:

$$\Phi = \frac{Var_{LSS,tot} N(0,1)_{1-\delta/2}^2}{ERR_{LSS,tot}^2} \tag{7}$$

and where $N(0,1)_{1-\delta/2}$ is the $1 - \delta/2$ centile of a $N(0,1)$ distribution with mean 0 and variance 1; so for example for $\delta = 0.05$ (i.e., for 95% CI) $\Phi = \frac{Var_{LSS,tot} 1.96^2}{ERR_{LSS,tot}^2}$. Equations (6) and (7) yield confidence intervals $[CI_{LDR/LSS,Fieller,\delta/2}, CI_{LDR/LSS,Fieller,1-\delta/2}]$.

Meta-analysis using the delta method would estimate the aggregate estimate of Y/X via:

$$ERR_{LDR/LSS} = \frac{\sum_{i=1}^k w_{LDR/LSS,i} ERR_{LDR,i} / ERR_{LSS,i}}{\sum_{i=1}^k w_{LDR/LSS,i}} \tag{8}$$

$$= \frac{\sum_{i=1}^k (1/Var[ERR_{LDR,i} / ERR_{LSS,i}]) ERR_{LDR,i} / ERR_{LSS,i}}{\sum_{i=1}^k (1/Var[ERR_{LDR,i} / ERR_{LSS,i}])}$$

It should be noted that the statistic $ERR_{LDR/LSS}$ will generally (for $k > 1$) be different from the ratio which use of Fieller’s theorem and associated derivations suggests, as given by Eq. (3). The variance associated with $ERR_{LDR/LSS}$ is formally:

$$Var[ERR_{LDR/LSS}] = \frac{1}{\sum_{i=1}^k (1/Var[ERR_{LDR,i} / ERR_{LSS,i}])} \tag{9}$$

The variances of the ratios via the delta method can be estimated as:

$$Var[ERR_{LDR,i} / ERR_{LSS,i}] = \frac{Var[ERR_{LDR,i}]}{ERR_{LSS,i}^2} + \frac{Var[ERR_{LSS,i}]ERR_{LDR,i}^2}{ERR_{LSS,i}^4} \tag{10}$$

Finally the 95% CI on $ERR_{LDR/LSS}$ is estimated via:

$$ERR_{LDR/LSS} \pm 1.96Var[ERR_{LDR/LSS}]^{0.5} \tag{11}$$

resulting in confidence intervals [$CI_{LDR/LSS,delta,0.025}$, $CI_{LDR/LSS,delta,0.975}$]. The difference made by calculation of central estimates and CI using either Eqs. (3) and (6) or Eqs. (8) and (11) are illustrated with a few examples, using data taken from Tables 1 and 2 of the paper of Shore et al. (2017). In all cases variances of the ERR were derived from the 90% or 95% CI (ERR_{low} , ERR_{high}) given by Shore et al. (2017) by taking $Var = [(ERR_{high} - ERR_{low}) / (2 * N(0, 1)_{0.975})]^2$ if the CI were

Table 1 Delta method-based confidence intervals (CIs) and Fieller-based CIs of ratio of ERR_{LDR} / ERR_{LSS} (using data taken in part from Table 2 of Shore et al. (2017))

	Delta method	Fieller method	% difference in length of lower CI / % difference in length of upper CI [Fieller vs delta method]
<i>Occupational studies, mortality</i>	ERR_{LDR} / ERR_{LSS} (+95% CI)	ERR_{LDR} / ERR_{LSS} (+95% CI)	
INWORKS	1.34 (0.22, 2.47)	1.34 (0.30, 2.70)	-7 / 21
Japanese nuclear workers	0.43 (-3.39, 4.26)	0.43 (-4.14, 5.52)	20 / 33
Chernobyl liquidators	2.52 (-0.44, 5.48)	2.52 (-0.19, 6.64)	-8 / 39
Mayak (all workers)	0.28 (0.05, 0.50)	0.28 (0.07, 0.55)	-7 / 18
Mayak (little plutonium exposure)	0.47 (-0.09, 1.02)	0.47 (-0.07, 1.10)	-3 / 14
Rocketdyne	-0.87 (-8.48, 6.74)	-0.87 (-8.97, 7.05)	6 / 4
Uranium millers	0.72 (-6.86, 8.31)	0.72 (-7.19, 8.79)	4 / 6
US nuclear power plant workers	1.13 (-6.27, 8.54)	1.13 (-6.80, 9.56)	7 / 14
Canadian nuclear workers	-3.33 (-13.42, 6.75)	-3.33 (-15.47, 7.14)	20 / 4
Port Hope	0.44 (-2.74, 3.63)	0.44 (-2.86, 3.84)	4 / 7
Sweden nuclear workers	-1.71 (-26.49, 23.08)	-1.71 (-29.40, 25.25)	12 / 9
German nuclear power plant workers	-3.06 (-12.48, 6.36)	-3.06 (-14.58, 6.76)	22 / 4
Rocky Flats	-5.82 (-15.32, 3.68)	-5.82 (-18.70, 3.39)	36 / -3
Belgium nuclear workers	-1.69 (-24.95, 21.58)	-1.69 (-28.04, 23.85)	13 / 10
Finland nuclear workers	543.75 (-2797.78, 3885.28)	543.75 (-3058.22, 4417.03)	8 / 16
Spain nuclear workers	3.00 (-42.23, 48.23)	3.00 (-47.03, 54.60)	11 / 14
Australia nuclear workers	35.26 (-161.21, 231.73)	35.26 (-171.99, 255.32)	5 / 12
Slovakia nuclear workers	23.75 (-96.85, 144.35)	23.75 (-108.16, 172.04)	9 / 23
<i>Environmental studies, mortality</i>			
Techa river	1.15 (-0.03, 2.33)	1.15 (-0.01, 2.40)	-2 / 6
Yangjiang HBRA	0.39 (-4.62, 5.40)	0.39 (-4.82, 5.66)	4 / 5
<i>Incidence data only</i>			
Kerala HBRA	-0.38 (-1.92, 1.15)	-0.38 (-2.06, 1.20)	9 / 3
Taiwan dwellings	0.24 (-0.39, 0.87)	0.24 (-0.39, 0.91)	1 / 7
Korea NPP	3.68 (-6.17, 13.53)	3.68 (-6.38, 15.09)	2 / 16

Table 2 Meta-analysis of ERR_{LDR} / ERR_{LSS} using delta method-based confidence intervals (CIs) and Fieller-based CIs (using data taken in part from Shore et al. Shore et al. (2017))

Studies used	Delta method	Fieller method	% difference of mean [Fieller vs delta]	% difference in length of lower CI / % difference in length of upper CI [Fieller vs delta method]
	ERR_{LDR} / ERR_{LSS} (+95% CI)	ERR_{LDR} / ERR_{LSS} (+95% CI)		
All studies (using all Mayak data)	0.33 (0.13, 0.53)	0.43 (0.19, 0.67)	29	19 / 22
All mortality studies (using all Mayak data)	0.35 (0.14, 0.57)	0.45 (0.20, 0.71)	28	17 / 20
All studies (excluding Mayak data)	0.54 (0.09, 0.99)	0.91 (0.28, 1.56)	69	41 / 44
All mortality studies (excluding Mayak data)	1.12 (0.40, 1.84)	1.25 (0.49, 2.04)	12	6 / 9

95%, or: $Var = [(ERR_{high} - ERR_{low}) / (2 * N(0, 1)_{0.95})]^2$ if the CI were 90%. It should be noted that there are slight deviations from the central estimates of the ERR ratio from those given by Shore et al. (2017), resulting from the 2 decimal place rounding in the published estimates.

In the present paper, particular interest was placed on the percentage change in the width of the lower and upper confidence intervals:

$$100 \left(\frac{[ERR_{LDR,i} / ERR_{LSS,i} - CI_{LDR/LSS,Fieller,0.025}]}{[ERR_{LDR,i} / ERR_{LSS,i} - CI_{LDR/LSS,delta,0.025}]} - 1 \right) \quad (12)$$

$$100 \left(\frac{[CI_{LDR/LSS,Fieller,0.975} - ERR_{LDR,i} / ERR_{LSS,i}]}{[CI_{LDR/LSS,delta,0.975} - ERR_{LDR,i} / ERR_{LSS,i}]} - 1 \right) \quad (13)$$

and for meta-analyses the related changes also in the mean.

Results

Table 1 shows that the CIs generated by use of Fieller’s theorem have generally wider CIs, with the upper CI in particular often (but not always) somewhat wider than that given by the delta method, in some cases up to 40% wider. For example the estimate of ERR_{LDR} / ERR_{LSS} implied by the delta method for the INWORKS study is 1.34 (95% CI 0.22, 2.47), whereas that implied by the Fieller method is 1.34 (0.30, 2.70), so that the length of the interval between the upper 95% CI and the central estimate is 21% larger. The estimate of ERR_{LDR} / ERR_{LSS} implied by the delta method for the Chernobyl liquidator study is 2.52 (95% CI -0.44, 5.48), whereas that implied by the Fieller method is 2.52 (95% CI -0.19, 6.64), so that the length of the interval between the upper 95% CI and the central estimate is 39% larger (Table 1). Table 2 shows that the same thing is true of the ratios of ERR derived via meta-analysis, and as predicted

in the Methods section the mean also shifts. In some cases the length of the interval between the upper 95% CI and the central estimate is up to 45% larger. For example the estimate of ERR_{LDR} / ERR_{LSS} implied by the delta method for all studies is 0.33 (95% CI 0.13, 0.53), whereas that implied by the Fieller method is 0.43 (0.19, 0.67) (Table 2), so that the mean is 29% larger and the length of the interval between the upper 95% CI and the central estimate is 22% larger. The estimate of ERR_{LDR} / ERR_{LSS} implied by the delta method for all studies excluding the Mayak data is 0.54 (95% CI 0.09, 0.99), whereas that implied by the Fieller method is 0.91 (0.28, 1.56) (Table 2), so that the mean is 69% larger and the length of the interval between the upper 95% CI and the central estimate is 44% larger.

Discussion

For the present study, a variant method has been developed for estimating the ratio and associated CIs of ERRs from low-dose rate studies to those from the LSS (or other high-dose rate studies) and results are compared with those predicted by the more standard delta method for the studies considered by Shore et al. (2017). The results obtained imply that the CIs generated using the methods suggested by Fieller’s theorem are generally (but not invariably) somewhat wider than those predicted using the delta method, with the upper CIs in particular often (but not always) somewhat wider than those given by the delta method. When the Fieller method is applied to meta-analysis of results from several studies, the same is also true, and the mean can also shift. However, given the uncertainties in the data the differences in mean values and uncertainties are not substantial, generally < 70% (Tables 1, 2).

As noted in the electronic supplementary material the fundamental issue is that the ratio of two random variables X/Y in which Y has non-trivial density in a neighbourhood

of 0 will have unbounded variance, indeed fails to be absolutely integrable, so that the mean is also undefined. In particular, it should be noted that if for a particular case the CIs in the LSS were “narrow” (in some sense), it would not guarantee that the ratio ERR_{LDR} / ERR_{LSS} would not misbehave, and the fact that a blow up of the variance (or mean) was not observed when using 1000 Monte Carlo samples of ERR_{LDR} and ERR_{LSS} , as Jacob et al. (2009) did, does not prove that this will not happen. Indeed, it is clear from the paper of Jacob et al. (2009) that because the authors appear to be simulating numerator and denominator from two sampled normal distributions that the issue identified in the electronic supplementary material will certainly apply to estimates of variance derived from the Monte Carlo samples, were the samples to be made big enough.

Other solutions to the issues laid out here could be envisaged, for example via restating the issue as one of regression, treating the LSS estimates as the independent variables, and regarding the corresponding estimates from LDR studies as the dependent variables. The inverse of the DREF is the slope of the resulting regression, if the intercept were to be fixed at 0. The correlation in the uncertainties in the LSS estimates could be treated using well established techniques for adjusting for covariate measurement error, taking account of shared error, which would be considerable, possibly using techniques recently developed by Stram et al. (2015) and Zhang et al. (2017). Even without taking account of correlations, treating the LSS estimates as taken from a population with overall variance σ^2 (for example as given by the variance over all endpoints of all estimates for ERR in a given age/sex subgroup in the LSS) and measured with classical error with variance ω^2 (for example as given by the error in the particular estimate), which to a first approximation is likely to be the case, then the standard regression calibration adjustments for classical error could be applied, implying that the slopes should be corrected by a factor $1 + \omega^2/\sigma^2$ (Thomas et al. 1993; Carroll et al. 2006). If one were only interested in testing the equality of two sets of ERR, for example to test whether the DDREF was 1, another obvious approach is to consider not the ratio of the estimates but the difference, in the way that was done by Hamra et al. (2014) in the context of two different carcinogenic exposures, but readily applied to the present situation. Arguably the difference in means may be a more natural measure. However, it would be substantially different between different cancer sites, and would also not be immediately applicable to the current system of radiological protection in the way that DREF is.

The method applied here fundamentally assumes normality of the component random variables, the $ERR_{LDR,i}$ and $ERR_{LSS,i}$. Often this may not be the case, in particular if these variables have CIs that are not symmetric

about the central estimate. One solution in that case would be to first approximately symmetrise them via an appropriate transformation, $ERR_{LDR,i}^T = f(ERR_{LDR,i})$ and $ERR_{LSS,i}^T = f(ERR_{LSS,i})$. Having computed CI for the ratio $ERR_{LDR,i}^T / ERR_{LSS,i}^T$ the functional inverse of the transformation $f^{-1}(\cdot)$ would then be applied to derive CI for the ratio $ERR_{LDR,i} / ERR_{LSS,i}$ on the original scale. The function $f(\cdot)$ would have to be chosen so that $f(xy) = f(x)f(y)$; the only such continuous functions are the power transformations $f(x) = x^p$.

As noted in the Introduction, the issue of DREF is just one part of the ICRP concept of DDREF (ICRP 2007). The present results (Table 2) are broadly consistent with those of Shore et al. (2017) in implying that a DREF of 2 is consistent with the epidemiologic data. However, this is only the case if the Mayak data is included in the meta-analysis; if the Mayak data is excluded a DREF of about 1 is suggested (Table 2). Again these results mirror the findings of Shore et al. (2017). The other major part of DDREF is LDEF, relating to the extrapolation of high dose to low dose. The marked estimates of dose–response curvature for many, although not all, malignant endpoints in the analysis conducted by Little et al. (2020) of the latest LSS mortality data suggest that there is a substantial ameliorating effect of low-dose compared with high-dose exposure for these endpoints, implying that the LDEF is greater than 1. There is much (quite old) experimental data yielding information on LDEF, and the somewhat related idea of DREF which is the focus of the paper (Rühm et al. 2015). The findings on LDEF of Little et al. (2020) are consistent with this older body of data (Rühm et al. 2015), also moderately consistent with results of recent re-analysis of various large bodies of experimental animal data (Haley et al. 2015; Tran and Little 2017; Zander et al. 2020). The LDEF of about 2 found by Little et al. (2020) for most malignant endpoints is consistent with the DDREF of 2 adopted by (ICRP 2007). The findings of the present paper and those of Shore et al. (2017) and Hoel (2018) suggest that there may also be a DREF of 2; however, this is critically dependent on the Mayak data, so that if this dataset is removed from the analysis the ratio of ERRs in low-dose rate studies and LSS are consistent with a DREF of 1 (Table 2).

Although not the focus of the present paper, the same meta-analytic technique used to estimate DREF or its inverse and associated uncertainties could be applied to estimate relative biological effectiveness (RBE), although to the best of our knowledge this has never been done.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00411-021-00921-x>.

Acknowledgements The authors are grateful for detailed and helpful comments of Professor David Richardson and the three referees.

Author contributions All authors contributed equally. MPL provided the original draft of paper.

Funding The Intramural Research Program of the National Institutes of Health, the National Cancer Institute, Division of Cancer Epidemiology and Genetics supported the work of MPL, who was also supported by the International Commission on Radiological Protection Task Group 91, of which he is a member.

Availability of data and material The paper has no data, so this is judged not applicable.

Code availability The paper has no code, so this is judged not applicable.

Declarations

Conflicts of interest The authors have no conflicts of interests.

Ethics approval The research does not involve human or animal subjects, so ethical approval is judged not applicable.

Consent to participate The research does not involve human or animal subjects, so consent to participate is judged not applicable.

Consent for publication All authors gave consent for publication.

References

- Carroll RJ, Ruppert D, Stefanski LA, Crainiceanu CM (2006) Measurement error in nonlinear models. A modern perspective. Boca Raton, FL, Chapman and Hall/CRC: 1–488
- Chakravarti IM (1971) Confidence set for the ratio of means of two normal distributions when the ratio of variances is unknown. *Biometrische Zeitschr* 13(2):89–94
- Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, National Research Council (2006) *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2*. DC, National Academy Press, Washington DC, USA pp 1–406
- DerSimonian R, Laird N (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7(3):177–188
- Fieller EC (1940) The biological standardization of insulin. *Suppl J Roy Statist Soc* 7(1):1–64
- Fieller EC (1954) Some problems in interval estimation. *J Royal Statist Soc Series B* 16(2):175–185
- Haley BM, Paunesku T, Grdina DJ, Woloschak GE (2015) The increase in animal mortality risk following exposure to sparsely ionizing radiation is not linear quadratic with dose. *PLoS ONE* 10(12):e0140989
- Hamra GB, MacLehose R, Richardson D, Bertke S, Daniels RD (2014) Modelling complex mixtures in epidemiologic analysis: Additive versus relative measures for differential effectiveness. *Occup Environ Med* 71(2):141–146
- Hoel DG (2018) Nuclear epidemiologic studies and the estimation of DREF. *Int J Radiat Biol* 94(4):307–314
- International Commission on Radiological Protection (ICRP) (2007) *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. ICRP publication 103. *Ann ICRP* 37(2–4):1–332
- Jacob P, Rühm W, Walsh L, Blettner M, Hammer G, Zeeb H (2009) Is cancer risk of radiation workers larger than expected? *Occup Environ Med* 66(12):789–796
- Kocher DC, Apostoaiei AI, Hoffman FO, Trabalka JR (2018) Probability distribution of dose and dose-rate effectiveness factor for use in estimating risks of solid cancers from exposure to low-LET radiation. *Health Phys* 114(6):602–622
- Kocher DC, Apostoaiei AI, Hoffman FO (2019) Response to Wakeford et al. *Health Phys* 116(1):100–101
- Little MP, Pawel D, Misumi M, Hamada N, Cullings HM, Wakeford R, Ozasa K (2020) Lifetime mortality risk from cancer and circulatory disease predicted from the Japanese atomic bomb survivor Life Span Study data taking account of dose measurement error. *Radiat Res* 194(3):259–276
- Preston DL, Pierce DA, Shimizu Y, Cullings HM, Fujita S, Funamoto S, Kodama K (2004) Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. *Radiat Res* 162(4):377–389
- Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K (2007) Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiat Res* 168(1):1–64
- Rühm W, Woloschak GE, Shore RE, Azizova TV, Grosche B, Niwa O, Akiba S, Ono T, Suzuki K, Iwasaki T, Ban N, Kai M, Clement CH, Bouffler S, Toma H, Hamada N (2015) Dose and dose-rate effects of ionizing radiation: a discussion in the light of radiological protection. *Radiat Environ Biophys* 54(4):379–401
- Shore R, Walsh L, Azizova T, Rühm W (2017) Risk of solid cancer in low dose-rate radiation epidemiological studies and the dose-rate effectiveness factor. *Int J Radiat Biol* 93(10):1064–1078
- Stram DO, Preston DL, Sokolnikov M, Napier B, Kopecky KJ, Boice J, Beck H, Till J, Bouville A (2015) Shared dosimetry error in epidemiological dose-response analyses. *PLoS ONE* 10(3):e0119418
- Thomas D, Stram D, Dwyer J (1993) Exposure measurement error: influence on exposure-disease relationships and methods of correction. *Annu Rev Public Health* 14:69–93
- Tran V, Little MP (2017) Dose and dose rate extrapolation factors for malignant and non-malignant health endpoints after exposure to gamma and neutron radiation. *Radiat Environ Biophys* 56(4):299–328
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) (2008) *UNSCEAR 2006 Report*. E.08.IX.6. Annex A. *Epidemiological Studies of Radiation and Cancer*. New York, United Nations, pp 13–322
- Viechtbauer W (2005) Bias and efficiency of meta-analytic variance estimators in the random-effects model. *J Educ Behavioral Stat* 30(3):261–293
- Wakeford R, Azizova T, Dörr W, Garnier-Laplace J, Hauptmann M, Ozasa K, Rajaraman P, Sakai K, Salomaa S, Sokolnikov M, Stram D, Sun Q, Wojcik A, Woloschak G, Bouffler S, Grosche B, Kai M, Little MP, Shore RE, Walsh L, Rühm W (2019) The dose and dose-rate effectiveness factor (DDREF). *Health Phys* 116(1):96–99
- Zander A, Paunesku T, Woloschak GE (2020) Analyses of cancer incidence and other morbidities in gamma irradiated B6CF1 mice. *PLoS ONE* 15(8):e0231510
- Zhang Z, Preston DL, Sokolnikov M, Napier BA, Degteva M, Moroz B, Vostrotin V, Shiskina E, Birchall A, Stram DO (2017) Correction of confidence intervals in excess relative risk models using Monte Carlo dosimetry systems with shared errors. *PLoS ONE* 12(4):e0174641

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Supplement

Detailed statistical methods and some theoretical results

Detailed derivations using results of Fieller (Fieller 1940, Fieller 1954)

Suppose that (\bar{X}, \bar{Y}) are (not necessarily independent) means of n pairs of normal random variables (X, Y) which are known to satisfy a relation:

$$E[Y] - \alpha E[X] = 0 \quad (S1)$$

for some unknown parameter α . One is interested in inference on the parameter α , which by (S1) measures $E[Y]/E[X]$. Assume that the covariance structure is given by:

$$\text{var}[X, Y] = \begin{pmatrix} V_{xx} & V_{xy} \\ V_{xy} & V_{yy} \end{pmatrix} = \sigma^2 \begin{pmatrix} v_{xx} & v_{xy} \\ v_{xy} & v_{yy} \end{pmatrix} \quad (S2)$$

where v_{xx}, v_{xy}, v_{yy} are the scaled covariances, which are assumed known (up to a constant), although σ^2 is not. Assume that σ^2 has been estimated as $\hat{\sigma}^2$ from the data, based on $n-1$ degrees of freedom. Fieller (Fieller 1940, Fieller 1954) showed that a $100(1-\delta)\%$ confidence region for α is given by the set of α satisfying:

$$(\bar{Y} - \alpha \bar{X})^2 \leq t_{1-\delta/2, n-1}^2 (V_{yy} - 2\alpha V_{xy} + \alpha^2 V_{xx}) \quad (S3)$$

where $t_{1-\delta/2, n-1}$ is the $1-\delta/2$ centile of a t distribution with $n-1$ degrees of freedom. It can be readily shown that (S3) yields confidence limits for α of:

$$\frac{\bar{X}\bar{Y} - V_{xy} t_{1-\delta/2, n-1}^2 \pm t_{1-\delta/2, n-1} \sqrt{t_{1-\delta/2, n-1}^2 (V_{xy}^2 - V_{xx} V_{yy}) + \bar{Y}^2 V_{xx} + \bar{X}^2 V_{yy} - 2\bar{X}\bar{Y} V_{xy}}}{\bar{X}^2 - V_{xx} t_{1-\delta/2, n-1}^2} \quad (S4)$$

$$\begin{aligned}
&= \frac{1}{1-\Phi} \left[\frac{\bar{Y}}{\bar{X}} - \Phi \frac{V_{xy}}{V_{xx}} \pm \frac{t_{1-\delta/2, n-1}}{\bar{X}} \sqrt{\frac{t_{1-\delta/2, n-1}^2}{\bar{X}^2} (V_{xy}^2 - V_{xx}V_{yy}) + \frac{1}{\bar{X}^2} [\bar{Y}^2 V_{xx} + \bar{X}^2 V_{yy} - 2\bar{X}\bar{Y}V_{xy}]} \right] \\
&= \frac{1}{1-\Phi} \left[\frac{\bar{Y}}{\bar{X}} - \Phi \frac{v_{xy}}{v_{xx}} \pm \frac{t_{1-\delta/2, n-1} \hat{\sigma}}{\bar{X}} \sqrt{\frac{\Phi}{v_{xx}} (v_{xy}^2 - v_{xx}v_{yy}) + \frac{\bar{Y}^2}{\bar{X}^2} v_{xx} + v_{yy} - 2\frac{\bar{Y}}{\bar{X}} v_{xy}} \right]
\end{aligned}$$

where $\Phi = \frac{V_{xx} t_{1-\delta/2, n-1}^2}{\bar{X}^2}$. If the expression inside the square root is negative then the confidence limits are $\pm\infty$. There are obvious simplifications to this if the two variables can be assumed uncorrelated, specifically:

$$\frac{1}{1-\Phi} \left[\frac{\bar{Y}}{\bar{X}} \pm \frac{t_{1-\delta/2, n-1} \hat{\sigma}}{\bar{X}} \sqrt{\frac{\bar{Y}^2}{\bar{X}^2} v_{xx} + v_{yy}} (1-\Phi) \right] \quad (S5)$$

Assume now that one has a series of k low dose rate studies, and for each study i one derives the $ERR_{LDR,i}$, together with some estimate of the associated variance, $\sigma_{LDR,i}^2$, and one also derives the $ERR_{LSS,i}$, together with some estimate of the associated variance, $\sigma_{LSS,i}^2$, in the matched or adjusted Japanese atomic bomb survivors Life Span Study (LSS) data. [In many cases one only has the 95% confidence intervals (CIs) for $ERR_{LDR,i}$, say, $[ERR_{LDR,i,0.025}, ERR_{LDR,i,0.975}]$, and likewise for $ERR_{LSS,i}$, say $[ERR_{LSS,i,0.025}, ERR_{LSS,i,0.975}]$ in which case approximate variance estimates can be derived via $\sigma_{LDR,i}^2 = ((ERR_{LDR,i,0.975} - ERR_{LDR,i,0.025}) / 2N(0,1)_{0.975})^2 \sigma_{LSS,i}^2$ and $\sigma_{LSS,i}^2 = ((ERR_{LSS,i,0.975} - ERR_{LSS,i,0.025}) / 2N(0,1)_{0.975})^2$, where $N(0,1)_{0.975} \approx 1.96$ is the 97.5% centile point of the standard normal $N(0,1)$ random variable, with mean 0, variance 1.]. Now one can compute the inverse-variance weighted ERR for the low dose rate studies:

$$ERR_{LDR,tot} = \sum_{i=1}^k w_{LDR,i} ERR_{LDR,i} = \frac{\sum_{i=1}^k (1/\sigma_{LDR,i}^2) ERR_{LDR,i}}{\sum_{i=1}^k (1/\sigma_{LDR,i}^2)} \quad (S6)$$

and the similar thing for the LSS:

$$ERR_{LSS,tot} = \sum_{i=1}^k w_{LSS,i} ERR_{LSS,i} = \frac{\sum_{i=1}^k (1/\sigma_{LSS,i}^2) ERR_{LSS,i}}{\sum_{i=1}^k (1/\sigma_{LSS,i}^2)} \quad (S7)$$

This leads to the ratio estimate of 1/DREF, specifically:

$$ERR_{LDR,tot} / ERR_{LSS,tot} \quad (S8)$$

One can compute from Eqs. (S6) and (S7) the aggregate measures of variance for the low dose rate studies:

$$Var_{LDR,tot} = \frac{1}{\sum_{i=1}^k (1/\sigma_{LDR,i}^2)} \quad (S9)$$

and for the LSS:

$$Var_{LSS,tot} = \frac{1}{\sum_{i=1}^k (1/\sigma_{LSS,i}^2)} \quad (S10)$$

However, more refined estimates of the covariance of the LSS variance could also be derived, taking account of the correlations between particular estimates. In particular the aggregate variance could be readily estimated using bootstrap methods. Having derived these variance estimates one can slightly adapt the uncorrelated sample formula (Eq. S5) to obtain the $100(1-\delta)\%$ CI for the ratio estimate $ERR_{LDR,tot} / ERR_{LSS,tot}$ as:

$$\frac{1}{1-\Phi} \left[\frac{ERR_{LDR,tot}}{ERR_{LSS,tot}} \pm \frac{N(0,1)_{1-\delta/2}}{ERR_{LSS,tot}} \sqrt{\frac{ERR_{LDR,tot}^2}{ERR_{LSS,tot}^2} Var_{LSS,tot} + Var_{LDR,tot}} (1-\Phi) \right] \quad (S11)$$

where:

$$\Phi = \frac{Var_{LSS,tot} N(0,1)_{1-\delta/2}^2}{ERR_{LSS,tot}^2} \quad (S12)$$

and where $N(0,1)_{1-\delta/2}$ is the $1-\delta/2$ centile of a $N(0,1)$ distribution with mean 0 and variance 1;

so for example for $\delta = 0.05$ (i.e. for 95% CI) $\Phi = \frac{Var_{LSS,tot} 1.96^2}{ERR_{LSS,tot}^2}$.

Meta-analysis using the delta method would estimate the aggregate estimate of Y / X via:

$$ERR_{LDR/LSS} = \frac{\sum_{i=1}^k w_{LDR/LSS,i} ERR_{LDR,i} / ERR_{LSS,i}}{\sum_{i=1}^k w_{LDR/LSS,i}} \quad (S13)$$

$$= \frac{\sum_{i=1}^k (1 / Var[ERR_{LDR,i} / ERR_{LSS,i}]) ERR_{LDR,i} / ERR_{LSS,i}}{\sum_{i=1}^k (1 / Var[ERR_{LDR,i} / ERR_{LSS,i}])}$$

It should be noted that the statistic $ERR_{LDR/LSS}$ will generally (for $k > 1$) be different from the ratio which use of Fieller's theorem and associated derivations suggests, as given by Eq. (S8). The variance associated with $ERR_{LDR/LSS}$ is formally:

$$Var[ERR_{LDR/LSS}] = \frac{1}{\sum_{i=1}^k (1 / Var[ERR_{LDR,i} / ERR_{LSS,i}])} \quad (S14)$$

One can estimate the variances of the ratios via the delta method:

$$Var[ERR_{LDR,i} / ERR_{LSS,i}] = \frac{Var[ERR_{LDR,i}]}{ERR_{LSS,i}^2} + \frac{Var[ERR_{LSS,i}] ERR_{LDR,i}^2}{ERR_{LSS,i}^4} \quad (S15)$$

Finally one can estimate 95% CI on $ERR_{LDR/LSS}$ via:

$$ERR_{LDR/LSS} \pm 1.96 Var[ERR_{LDR/LSS}]^{0.5} \quad (S16)$$

Further theoretical results on the unboundedness of distribution of ratios of random variables

First a few results are derived. All notation used, relating to (Lebesgue) measurable sets in a sigma-algebra Σ of subsets of Ω , with associated probability measure μ is reasonably standard, as for example is given by Rudin (Rudin 1976), Schervish (Schervish 1995) or Kingman and Taylor (Kingman and Taylor 1973). By $L_1(\Omega, \Sigma, \mu)$ is denoted the normed vector space of absolutely integrable real-valued measurable functions $f: \Omega \rightarrow \mathbb{R}$.

Theorem S1. Suppose that X and Y are two Lebesgue-measurable real-valued independent random variables $L_1(\Omega, \Sigma, \mu)$ that have the property that on some open interval I containing 0, and some measurable set $K \subset \Omega$ there exists $\delta, \varepsilon > 0$ such that $|X| \geq \delta$ on K , $\mu[K] > 0$ and $\mu[Y \in I \cap S] \geq \varepsilon p[I \cap S]$ for any measurable $S \subset \mathbb{R}$ where p is the usual Lebesgue measure on the real line. Then the ratio X/Y is not absolutely integrable, in particular not Lebesgue integrable.

Proof. One has that on $I \times K$, and choosing N so large that $[0, 2^{-N}] \subset I$

$$\iint_I \int_K \left| \frac{X(x)}{Y(y)} \right| d\mu(x) d\mu(y) \geq \delta \mu(K) \sum_{k=N}^{\infty} \int_{Y \in [2^{-(k+1)}, 2^{-k})} \frac{dy}{|Y(y)|} \geq \delta \varepsilon \mu(K) \sum_{k=N}^{\infty} 2^k \cdot 2^{-(k+1)} = \infty$$

Therefore X/Y is not absolutely integrable, so non-integrable. [It should be noted that absolute integrability of a measurable function is a necessary and sufficient condition for a function to be Lebesgue integrable. If a function is not absolutely integrable then the integral is not well defined (Kingman and Taylor 1973).]

QED

As an immediate consequence one obtains the following result.

Corollary S1. The ratio of two independent and non-trivial Normal random variables always fails to be absolutely integrable, and so integrable.

When the two Normal random variables have mean zero then this result is well known, as the ratio is then a Cauchy distribution, which is known to have unbounded variance. The present result is somewhat more general than that. Jacob *et al* (Jacob et al. 2009), Shore *et al* (Shore et al.

2017) and Hoel (Hoel 2018) use the observed excess relative risks (ERR), for low dose rate studies, ERR_{LDR} , and the LSS, ERR_{LSS} , and derive inference on the variance of ERR_{LDR} / ERR_{LSS} via Monte Carlo samples of the ratio (Jacob et al. 2009) or via the delta method (Shore et al. 2017, Hoel 2018). In particular Shore *et al* (Shore et al. 2017) and Hoel (Hoel 2018) use the delta method to derive confidence intervals on the ratio ERR_{LDR} / ERR_{LSS} , and also use this variance as the weight in the meta-analysis. Jacob *et al* (Jacob et al. 2009) use the variance derived from Monte Carlo samples of the ratio as the weight in the meta-analysis. However, as is now shown the theoretical properties of both methods are unclear.

The maximum likelihood estimators, ERR_{LDR} , ERR_{LSS} , have the property that $\sqrt{n_{LDR}} [ERR_{LDR} - \mathcal{G}_{LDR}] \rightarrow_d N(0, \sigma_{LDR}^2)$ and $\sqrt{n_{LSS}} [ERR_{LSS} - \mathcal{G}_{LSS}] \rightarrow_d N(0, \sigma_{LSS}^2)$ as $n_{LDR} \rightarrow \infty$, $n_{LSS} \rightarrow \infty$ for some $\mathcal{G}_{LDR}, \mathcal{G}_{LSS}$ and $\sigma_{LDR}^2, \sigma_{LSS}^2$ (Schervish 1995), and each is statistically independent, and in general non-trivial. It may be that in the asymptotic limit the ratio may become integrable (because the variance of both numerator and denominator will tend to 0), but this is not guaranteed. Whatever may be the case in relation to the variance, one can still derive uncertainty intervals on the asymptotic ratio ERR_{LDR} / ERR_{LSS} via Fieller's theorem (Fieller 1954). However, as the variance of the ratio ERR_{LDR} / ERR_{LSS} may well be undefined, there is no well-defined inverse variance weight that could be used to weight the ratio estimate that would be needed for the purposes of meta-analysis, e.g., the best-linear unbiased estimator (BLUE), or the standard 1-step random-effects estimate (DerSimonian and Laird 1986).

References

- DerSimonian, R. and N. Laird (1986). "Meta-analysis in clinical trials." *Control Clin.Trials* 7(3): 177-188.
- Fieller, E. C. (1940). "The biological standardization of insulin." *Suppl. J. Roy. Statist. Soc.* 7(1): 1-64.
- Fieller, E. C. (1954). "Some problems in interval estimation." *J. Royal Statist. Soc. Series B* 16(2): 175-185.
- Hoel, D. G. (2018). "Nuclear epidemiologic studies and the estimation of DREF." *Int J Radiat Biol* 94(4): 307-314.
- Jacob, P., W. Rühm, L. Walsh, M. Blettner, G. Hammer and H. Zeeb (2009). "Is cancer risk of radiation workers larger than expected?" *Occup. Environ. Med.* 66(12): 789-796.
- Kingman, J. F. C. and S. J. Taylor (1973). *Introduction to measure and probability*. 2nd reprinting. Cambridge, Cambridge University Press: 1-401.
- Rudin, W. (1976). *Principles of mathematical analysis* (3rd edition). Auckland, NZ, McGraw Hill: 1-352.
- Schervish, M. J. (1995). *Theory of statistics*. New York, NY, Springer Verlag: 1-724.
- Shore, R., L. Walsh, T. Azizova and W. Rühm (2017). "Risk of solid cancer in low dose-rate radiation epidemiological studies and the dose-rate effectiveness factor." *Int. J. Radiat. Biol.* 93(10): 1064-1078.



Meta-analysis of published excess relative risk estimates

David B. Richardson¹ · Kossi Abalo² · Marie-Odile Bernier² · Estelle Rage² · Klervi Leuraud² · Dominique Laurier² · Alexander P. Keil¹ · Mark P. Little³

Received: 19 April 2020 / Accepted: 11 July 2020 / Published online: 22 July 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Abstract

A meta-analytic summary effect estimate often is calculated as an inverse-variance-weighted average of study-specific estimates of association. The variances of published estimates of association often are derived from their associated confidence intervals under assumptions typical of Wald-type statistics, such as normality of the parameter. However, in some research areas, such as radiation epidemiology, epidemiological results typically are obtained by fitting linear relative risk models, and associated likelihood-based confidence intervals are often asymmetric; consequently, reasonable estimates of variances associated with study-specific estimates of association may be difficult to infer from the standard approach based on the assumption of a Wald-type interval. Here, a novel method is described for meta-analysis of published results from linear relative risk models that uses a parametric transformation of published results to improve on the normal approximation used to assess confidence intervals. Using simulations, it is illustrated that the meta-analytic summary obtained using the proposed approach yields less biased summary estimates, with better confidence interval coverage, than the summary obtained using the more classical approach to meta-analysis. The proposed approach is illustrated using a previously published example of meta-analysis of epidemiological findings regarding circulatory disease following exposure to low-level ionizing radiation.

Keywords Meta-analysis · Cohort studies · Excess relative risk · Cancer

Abbreviations

RR	Relative rate
CI	Confidence interval
ERR	Excess relative risk
Sv	Sievert

Introduction

In a meta-analysis of epidemiological study results, a summary effect estimate is obtained by combining information from a set of study-specific estimates. A common approach is to calculate an inverse-variance-weighted average of the study-specific estimates of association [e.g., Sutton et al. (2000), United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) (2018)]. This approach assigns more weight to studies with more precise study-specific estimates of association. In the context of unbiased linear sums of estimates, this approach is justified by the Gauss–Markov theorem (Plackett 1949).

For epidemiological results obtained from fitting log-linear regression models, it is easy to recover reasonable estimates of the variances associated with study-specific estimates of association using the information encoded in the confidence intervals. Standard meta-analytic techniques typically proceed by assuming that, given reported-effect measures and associated confidence intervals, one can derive the variances of estimates of association based on the assumptions typical of Wald-type statistics; these estimates of study-specific variances are used to calculate the

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00411-020-00863-w>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ David B. Richardson
david.richardson@unc.edu

¹ Department of Epidemiology, School of Public Health, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC 27599, USA

² Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire, Paris, France

³ Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

inverse-variance-weighted average estimate of association which is reported as the summary effect estimate (Sutton et al. 2000).

However, such an approach is not straightforward for some estimators for which variances are rarely reported. In some application areas, effect measures are typically obtained from fitting linear relative risk regression models. For example, in epidemiological studies of a variety of carcinogens, including asbestos (Hein et al. 2007), benzene (Rinsky et al. 2002), radon progeny (National Research Council (U.S.) et al. 1988; Lubin et al. 1995; Darby et al. 2005), and external ionizing radiation (Boice et al. 1987; National Research Council (U.S.) et al. 1990; Preston et al. 2003), investigators have modeled the relative risk per unit exposure as a linear function of exposure rather than an exponential function of exposure. In radiation research, this convention follows from a long history of use of the linear relative risk model in analyses of the Life Span Study of Japanese atomic bomb survivors (Preston et al. 2007; Pawel et al. 2008) for which there is a biophysical basis (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) 1993; Little et al. 2009, Little 2010); and, in the contemporary epidemiological literature, the linear relative risk model has been applied in analyses of many radiation-exposed populations (Gilbert et al. 1993; Cardis et al. 1995, 2005; Muirhead et al. 2009; Metz-Flamant et al. 2013). The widespread use of the same model form has the advantage that it may facilitate comparison of results between studies. Unfortunately, a quantitative meta-analytic summarization of epidemiological results that have been quantified using linear relative risk models is more challenging than doing so with the results that have been quantified using standard log-linear regression models.

An important challenge in meta-analyses of results that have been quantified using a linear relative risk model is deriving reasonable estimates of study-specific variances. The methodology developed for quantitative summaries of epidemiological findings has largely focused on log-linear model forms, where symmetric Wald-type confidence intervals are routinely reported (DerSimonian and Laird 1986). In contrast, likelihood-based confidence intervals are commonly reported for estimates of association derived from linear relative risk models, and often these intervals are asymmetric (Cox and Hinkley 1974, Meeker and Escobar 1995). Consequently, a reasonable estimate of the variance associated with a point estimate may be difficult to infer from the information encoded in the likelihood-based confidence bounds by simply leveraging the assumptions typical of Wald-type statistics.

In this paper, we describe a method to address these challenges to meta-analysis of published studies that report estimates of association derived from linear relative risk models. The approach is based on an algebraic transformation

of published results to yield an estimator with a more symmetrical distribution than that reported in the literature, and then derive an expression of variance of this transformed estimator assuming that the reported profile likelihood bounds for the estimate of association in the original scale conform well to a re-expression of Wald-type bounds of the transformed estimator. The effect on meta-analyses of non-normality in study-specific estimates has been recognized by prior authors (Jackson and White 2018); and, the Cochrane Handbook, for example, discusses transformation of results as an approach to reduce skew (Higgins and Cochrane Collaboration 2020). A meta-analytic summary and associated confidence interval are constructed and back transformed to the original scale. We address fixed-effect and random-effects meta-analyses; these approaches employ different assumptions (i.e., under a fixed-effect model, it is assumed that there is one true association that underlies all the studies in the analysis; and, under the random-effects model, it is assumed that there is an underlying distribution of true associations across studies). For illustration, the proposed methodology is implemented using an empirical example.

Methods

We assume that a systematic literature search was performed, study results (in terms of point estimates and associated confidence intervals) extracted, and study quality appraised. These important steps in a meta-analysis are not addressed here. Rather, here the focus is on the stage of data synthesis during which a quantitative summary of the study findings is calculated. We focus on a setting where epidemiological results have been obtained by fitting a model of the form

$$\psi = 1 + \beta D,$$

where ψ denotes the risk ratio or odds ratio, D denotes the continuous exposure of interest, and the parameter of primary interest in the meta-analysis, β , denotes the excess relative risk or excess odds ratio per unit D (e.g., the excess relative risk per sievert (Sv) in a radiation epidemiology study), and likelihood-based confidence intervals have been reported.

For simplicity we will henceforth assume 95% confidence intervals but the approach is readily adapted to other bounds. First, a standard approach to meta-analytic summarization of epidemiological study results is described below. Second, the proposed alternative approach to meta-analytic summarization of epidemiological study results is described. Third, it is addressed how to proceed with a meta-analysis of results that have been quantified using a linear risk ratio model

when a lower confidence bound was not determined for the reported estimate.

A standard approach to meta-analysis of published linear relative risk estimates

Typically, the data structure for a standard approach to summarization of epidemiological findings in a meta-analysis consists of a table of point estimates and associated confidence intervals. Let $i = 1 \dots k$ index the k studies to be summarized in the meta-analysis. Let $\hat{\beta}_i$ denote the estimated excess relative risk or excess odds ratio per unit D for study i ; and, let L_i and U_i denote the associated lower and upper confidence limits for $\hat{\beta}_i$.

For each study, i , we derive the standard error of the reported estimate of association, denoted $se(\hat{\beta}_i)$ given the reported associated confidence intervals L_i, U_i for the published results, by the following calculation: $se(\hat{\beta}_i) = (U_i - L_i)/(2 \times 1.96)$.

This approach to estimation of the study-specific standard error follows from considering the framework typical of a linear regression model fitting that yields a point estimate ($\hat{\beta}_i$) and associated Wald-type confidence bounds (L_i, U_i). Given this information, an estimate of $se(\hat{\beta}_i)$ can be derived under the conditions typical of Wald-type statistics: $L_i = \hat{\beta}_i - 1.96 \times se(\hat{\beta}_i)$ and $U_i = \hat{\beta}_i + 1.96 \times se(\hat{\beta}_i)$. With simple rearrangement one gets, $L_i + 1.96 \times se(\hat{\beta}_i) = U_i - 1.96 \times se(\hat{\beta}_i)$, and it follows that $(U_i - L_i) = 2 \times (1.96 \times se(\hat{\beta}_i))$, leading to the above expression for $se(\hat{\beta}_i)$ as a function of (L_i, U_i).

Little et al. (2012) described an approach to deriving a fixed-effect inverse-variance-weighted estimate of the excess relative risk per unit exposure, where the meta-analytic summary is calculated as the sum of the study-specific estimates divided by its variance, over the sum of the inverse of the study-specific variances, $\hat{\beta}_{tot}^{Fixed} = \frac{\sum_{i=1}^k \hat{\beta}_i / se(\hat{\beta}_i)^2}{\sum_{i=1}^k 1 / se(\hat{\beta}_i)^2}$. This inverse-variance-weighted average estimate of association is reported as the summary estimate of association.

Confidence intervals for this fixed-effect summary estimate of association are derived by calculation of an estimate of the standard error for the meta-analytic summary association. The estimate of the standard error is simply the reciprocal of the square-root of the sum of the study-specific variances,

$$se(\hat{\beta}_{tot}^{Fixed}) = \frac{1}{\left[\sum_{i=1}^k 1 / se(\hat{\beta}_i)^2\right]^{0.5}}; \text{ and,}$$

a Wald-type confidence interval for the summary estimate of association is derived as, 95% CI ($\hat{\beta}_{tot}^{Fixed}$) = $\hat{\beta}_{tot}^{Fixed} \pm 1.96 \times se(\hat{\beta}_{tot}^{Fixed})$.

A random-effects summary estimate of association may also be derived. Little et al. (2012) described how to

calculate a random-effects summary estimate of association based on the method proposed by DerSimonian and Laird (1986) for a one-step estimation of the variance of the random effect, where the summary meta-analytic estimate of the association based on a random-effects model is calculated as,

$$\hat{\beta}_{tot}^{Random} = \frac{\sum_{i=1}^k \hat{\beta}_i / \left[se(\hat{\beta}_i)^2 + \Delta^2\right]}{\sum_{i=1}^k 1 / \left[se(\hat{\beta}_i)^2 + \Delta^2\right]},$$

where

$$\Delta^2 = \max \left[0, \frac{Q - (k - 1)}{\sum_{i=1}^k 1 / \left[se(\hat{\beta}_i)^2\right] - \frac{\sum_{i=1}^k 1 / \left[se(\hat{\beta}_i)^4\right]}{\sum_{i=1}^k 1 / \left[se(\hat{\beta}_i)^2\right]}} \right],$$

and

$$Q = \sum_{i=1}^k \left[(\hat{\beta}_i - \hat{\beta}_{tot}^{Fixed}) / se(\hat{\beta}_i) \right]^2.$$

The associated standard error is calculated as,

$$se(\hat{\beta}_{tot}^{Random}) = \frac{1}{\left[\sum_{i=1}^k 1 / \left[se(\hat{\beta}_i)^2 + \Delta^2\right]\right]^{0.5}}.$$

An alternative approach to meta-analysis of published linear relative risk estimates

In most contemporary epidemiological analyses that quantify associations under a linear relative risk model, the reported confidence interval is derived from likelihood-based methods rather than calculated as a Wald-type interval (McCullagh and Nelder 1989). This is because, in a given study, the distribution of maximum likelihood estimators for the parameter β may be far from normal unless the sample size is large. When maximum likelihood estimators are not approximately normal (e.g., in small or moderate samples), Wald-type intervals may not have nominal coverage (Cox and Hinkley 1974; Meeker and Escobar 1995); for this reason, it has become common practice for published results for fittings of linear relative risk models to report likelihood-based confidence intervals rather than Wald-type intervals (Prentice and Mason 1986; Moolgavkar and Venzon 1987). By extension, meta-analytic summaries that proceed under the assumption that typical Wald-type statistical assumptions hold may not

yield an appropriately inverse-variance-weighted average estimate of association or confidence interval.

We describe an alternative approach to meta-analytic summarization of epidemiological study results that have been obtained from fitting of linear relative risk regression models. The data structure for the proposed approach includes a table of point estimates, associated confidence intervals, and maximum observed doses. Letting $i = 1 \dots k$ index study, $\hat{\beta}_i$ denotes the point estimate of interest, and L_i and U_i denote the associated lower and upper confidence bounds for the point estimate reported for study i . Further, let x_i denote the maximum value of the dose reported in published study i , noting that the value of x_i is often known and reported in an epidemiological study (or may be obtained from the authors).

For each study, we derive a transformed metric of the estimate of association (Eq. 1),

$$\hat{A}_i = \ln(c\hat{\beta}_i + 1), \tag{1}$$

and associated standard error, denoted $se(\hat{A}_i)$, as a function of reported values L_i and U_i (Eq. 2)

$$se(\hat{A}_i) = \ln\left(\frac{cU_i + 1}{cL_i + 1}\right) / (2 \times 1.96), \tag{2}$$

where $c = \min\{x_i; 1 \leq i \leq k\}$, to ensure that $\left(\frac{cU_i + 1}{cL_i + 1}\right) > 0$ for $1 \leq i \leq k$ and therefore, $se(\hat{A}_i)$ can be calculated for all studies in the meta-analysis. The proposed approach derives a variance estimate for this transformed quantity that is based on the reported likelihood-based confidence interval for the estimate of association on its original scale; however, estimates of the transformed quantity \hat{A}_i will tend to more closely approximate a normal distribution than $\hat{\beta}_i$.

The justification for the proposed approach follows from considering that parameter transformations can improve asymptotic distributional approximations, as discussed in the context of the linear relative risk model by Barlow (1985a, b) and by Prentice and Mason (1986). Criteria for selecting such transformations have been discussed previously (Sprott 1974) and include removal of range restriction on $\hat{\beta}_i$ and reduction of the asymmetry of the log-likelihood about $\hat{\beta}_i$.

The transformation $\hat{A}_i = \ln(c\hat{\beta}_i + 1)$ can remove the range restriction on the excess relative risk parameters $\hat{\beta}_i$. Consider study i in which the dose variable, D_i , has compact support C_i , for which $x_i = \sup[C_i]$. Consequently, the possible range of the estimate of dose–response association, $\hat{\beta}_i$, under a model $RR_i = 1 + \beta_i D_i$, is $1/x_i$ –infinity). Prentice and Mason (1986) proposed the simple transformation $\alpha = \ln(\beta + \beta_0)$, where $\beta_0 = \frac{1}{x_i}$ to remove the range restriction; when $c = x_i$, that simple transformation is equivalent to our proposed expression $\ln(c\beta + 1)$.

The transformation $\hat{A}_i = \ln(c\hat{\beta}_i + 1)$ also may reduce log-likelihood skewness, and, therefore, improve symmetry of confidence bounds on the transformed metric. The standard approach assumes that typical Wald-type statistical assumptions hold. Prentice and Mason illustrated that the simple transformation $A = \ln(\beta + \beta_0)$ yields nearly complete symmetry about the transformed metric (Prentice and Mason 1986); and, when $c = x_i$, that simple transformation is equivalent to our proposed expression $A = \ln(c\beta + 1)$. Using Sprott’s index as a measure of the normality of the likelihood function, Barlow demonstrated that the transformation $A = \ln(\beta + 1)$ improves the normality of estimates (Barlow 1985a, b). Our proposed transformation is equivalent to the transformation proposed by Barlow (1985a, b) when $c = 1$. It follows that the proposed transformation will tend to improve the symmetry of the likelihood-based confidence bounds on the transformed scale, and upon applying this transformation to the reported bounds, L and U , one can better approximate the variance by employing assumptions of Wald-type intervals to the likelihood-based bounds on this transformed scale than when applied to these bounds on their original scale.

A fixed-effect inverse-variance-weighted summary of this estimated quantity is calculated as follows,

$$\hat{A}_{tot}^{Fixed} = \frac{\sum_{i=1}^k \hat{A}_i / se(\hat{A}_i)^2}{\sum_{i=1}^k 1 / se(\hat{A}_i)^2}.$$

The standard error of \hat{A}_{tot}^{Fixed} is given by

$$se(\hat{A}_{tot}^{Fixed}) = \frac{1}{\left[\sum_{i=1}^k 1 / se(\hat{A}_i)^2\right]^{0.5}}.$$

We then re-transform to the original scale and obtain the summary fixed-effect meta-analytic estimate of the association $\hat{\beta}_{tot}^{Fixed}$, and associated confidence interval. This summary estimate is calculated as:

$$\hat{\beta}_{tot}^{Fixed} = \frac{\exp(\hat{A}_{tot}^{Fixed}) - 1}{c},$$

and it is this form of the inverse-variance-weighted average estimate of association that is reported as the meta-analytic summary estimate of association.

A Wald-type confidence interval for the summary estimate of association is derived based on the estimate of $se(\hat{A}_{tot}^{Fixed})$,

$$95\% \text{ CI } (\hat{\beta}_{tot}^{Fixed}) = \frac{\exp(\hat{A}_{tot}^{Fixed} \mp 1.96se(\hat{A}_{tot}^{Fixed})) - 1}{c}.$$

A similar approach can be used to calculate a random-effects summary meta-analytic estimate and associated confidence interval. Let \hat{A}_{tot}^{Random} denote the random-effects inverse-variance-weighted summary, calculated as follows,

$$\hat{A}_{\text{tot}}^{\text{Random}} = \frac{\sum_{i=1}^k \hat{A}_i / [\text{se}(\hat{A}_i)^2 + \Delta^2]}{\sum_{i=1}^k 1 / [\text{se}(\hat{A}_i)^2 + \Delta^2]}, \text{ where}$$

$$\Delta^2 = \max \left[0, \frac{Q - (k - 1)}{\sum_{i=1}^k 1 / [\text{se}(\hat{A}_i)^2] - \frac{\sum_{i=1}^k 1 / [\text{se}(\hat{A}_i)^4]}{\sum_{i=1}^k 1 / [\text{se}(\hat{A}_i)^2]}} \right], \text{ and}$$

$$Q = \sum_{i=1}^k [(\hat{A}_i - \hat{A}_{\text{tot}}^{\text{Fixed}}) / \text{se}(\hat{A}_i)]^2.$$

The associated standard error for this meta-analytic summary of the transformed estimates is,

$$\text{se}(\hat{A}_{\text{tot}}^{\text{Random}}) = \frac{1}{\left[\sum_{i=1}^k 1 / [\text{se}(\hat{A}_i)^2 + \Delta^2] \right]^{0.5}}.$$

We then re-transform to the original scale, and obtain the summary random-effects meta-analytic estimate of association and associated confidence interval, calculated as:

$$\hat{\beta}_{\text{tot}}^{\text{Random}} = \frac{\exp(\hat{A}_{\text{tot}}^{\text{Random}}) - 1}{c},$$

with a Wald-type confidence interval for this random-effects summary estimate of association is derived,

$$95\% \text{ CI } (\hat{\beta}_{\text{tot}}^{\text{Random}}) = \frac{\exp(\hat{A}_{\text{tot}}^{\text{Random}} \mp 1.96\text{se}(\hat{A}_{\text{tot}}^{\text{Random}})) - 1}{c}.$$

A simple computer code written for the SAS and R statistical packages is provided that calculates fixed and random-effects meta-analytic summary estimates as well as associated confidence intervals (Electronic Supplementary Material).

Meta-analysis when a lower confidence bound was not determined in a published report

Sometimes, a likelihood-based lower confidence bound, L_i , is not determined in a particular analysis because, at the lower constraint on the parameter range (i.e., $1 - x_i$), the likelihood-based statistic that defines the lower confidence bound has not reached the specified critical value. In such instances, a lower bound is typically not reported; rather, authors may indicate that the bound is simply $< -1/x_i$.

To date, practice for how to address this has not been well described in the literature. It appears that what is done in standard meta-analyses of linear relative risk estimates is to impute a lower bound by assuming that the

confidence bounds are symmetrical on the original scale (Little et al. 2012), such that the imputed lower bound is $L'_i = \hat{\beta}_i - (U_i - \hat{\beta}_i)$. The standard approach then proceeds using L'_i in place of the missing L_i .

When using the proposed alternative method, a lower bound may be imputed by assuming symmetry on the transformed scale. If the transformation improves normality as compared to the original scale, this should be advantageous. For study i with no reported lower bound L_i , impute the value $L'_i = \frac{\exp(\hat{A}_i - (\ln(cU_i + 1) - \hat{A}_i)) - 1}{c}$. The data set can proceed with analysis described above using the imputed lower bound.

Sensitivity to observed exposure ranges

The proposed transformation involves selection of a constant, c , to ensure that one can calculate $\text{se}(\hat{A}_i)$ for all studies in the meta-analysis. The proposed approach defines $c = \min[x_i; 1 \leq i \leq k]$. The sensitivity of results to choice of c can be assessed by recalculating the meta-analytic summary measure under an alternative value, c' , under the constraint $0 < c' \leq \min [x_i; 1 \leq i \leq k]$, to ensure calculation of $\text{se}(\hat{A}_i)$. This permits investigation of sensitivity of results, for example, to outliers or extreme values of the exposure variable in study samples. We suggest such sensitivity analyses proceed by calculating results under a value such as, $c' = 0.9c$.

Simulations

The proposed approach is compared here to meta-analytic summaries to the standard fixed-effect and random-effects approaches in simulated data examples. For this, we simulated 1000 meta-analyses under scenarios in which the number of individuals in each study was small (1000–1500), moderate (2000–2500), large (4000–4500), or variable size (1000–4500); additionally, examples were considered in which the number of studies in a simulated meta-analysis was set to 5, 10, or 15 studies. In each simulation, the number of people in a study was drawn from a uniform distribution over the specified range of study size; for each cohort member, we generated an independent standard normal covariate Z . An exposure, E , was generated by sampling from a uniform distribution (0, 5). We generated a binary outcome, Y , with dependence of Y on Z and E encoded by specifying that Y took a value of 1 with odds = $\exp(\log(\alpha) + 0.1Z) \times (1 + \eta E)$, where the parameter describing the baseline odds of the outcome, α , was set to 0.15, 0.2, or 0.25, and the parameter describing the excess odds ratio per unit E , η was set to 1.0, 0.75, or 0.50. The excess odds ratio model was used for data generation to avoid numerical issues with generating data from a linear relative risk model. The coefficients associated with E for

each study were estimated using maximum likelihood and profile likelihood confidence bounds were obtained. We calculated fixed-effect and random-effects meta-analyses using the standard approach; and, we calculated fixed-effect and random-effects meta-analyses using the proposed approach described above. To summarize the results, the average meta-analyzed estimate was calculated as well as the percentage of associated confidence intervals that cover the specified true effect.

Empirical examples

The calculation of a meta-analytic summary is illustrated here using both the standard approach and the proposed alternative approach in an empirical data example based on the data reported in a prior systematic review and meta-analysis of ischemic heart disease following exposure to low-level ionizing radiation (Little et al. 2012).

Results

Simulations: fixed-effect meta-analyses

Table 1 reports the results of simulations in which a meta-analytic summary estimate of the excess odds ratio per unit exposure was estimated using the standard fixed-effect meta-analytic approach and our proposed approach; in Table 1, the baseline odds of the outcome was set to 0.2 and the excess relative odds of the outcome was set to 1.0. In all simulation scenarios, the standard fixed-effect meta-analytic approach yielded summary effect measures that were null biased and had less than nominal confidence interval coverage. In simulations of meta-analyses of large cohorts (i.e., 4000–4500 people per study), the standard fixed-effect meta-analysis yielded a slightly biased meta-analytic summary result with 95% confidence interval coverage that was closest to nominal. In simulation scenarios involving meta-analyses of smaller cohorts, the standard fixed-effect meta-analysis exhibited greater null bias and the summary effect measure had less than nominal confidence interval coverage. As the number of studies per meta-analysis increased from 5 to 15 studies per meta-analysis, and other parameters remained unchanged, the bias in the standard fixed-effect meta-analysis remained unchanged; however, the confidence interval coverage for the standard meta-analytic summary worsened and was substantially less than the nominal level.

In all simulation scenarios, the proposed approach yielded fixed-effect meta-analytic summary results that were approximately unbiased and the confidence interval coverage for the proposed fixed-effect meta-analytic summary measure was close to the nominal 95% value in all simulation scenarios. Even in simulation scenarios involving meta-analyses

Table 1 Results for simulations, reporting the average of the standard fixed-effect and random-effects meta-analytic results, proposed fixed-effect and random-effects meta-analytic results, and confidence interval coverages

η	Simulation setup		Fixed-effect meta-analysis				Random-effects meta-analysis			
			Standard approach		Proposed approach		Standard approach		Proposed approach	
			Mean estimate	CI coverage %	Mean estimate	CI coverage %	Mean estimate	CI coverage %	Mean estimate	CI coverage %
1	15	4000–4500	0.95	0.78	0.99	0.95	0.96	0.86	0.99	0.95
		2000–2500	0.92	0.70	0.98	0.94	0.92	0.76	0.98	0.96
		1000–1500	0.85	0.56	0.96	0.92	0.86	0.58	0.97	0.94
10	10	4000–4500	0.96	0.85	0.99	0.94	0.96	0.90	0.99	0.95
		2000–2500	0.92	0.77	0.98	0.94	0.93	0.84	0.98	0.96
		1000–1500	0.86	0.70	0.97	0.94	0.87	0.73	0.98	0.95
5	5	4000–4500	0.96	0.90	0.99	0.94	0.97	0.93	1.00	0.95
		2000–2500	0.93	0.87	0.99	0.95	0.95	0.93	1.00	0.96
		1000–1500	0.89	0.83	0.98	0.96	0.90	0.88	0.99	0.97

The baseline odds of the outcome, α , was set to 0.2

of small cohorts ($N=1000$ – 1500), the proposed meta-analytic summary was approximately unbiased and associated confidence interval coverage was close to the nominal 95% value. Figure 1 illustrates that the transformed metric of the estimate of association, \hat{A}_i , appears more normally distributed than the excess odd ratio estimates.

Simulations: random-effects meta-analyses

Table 1 also reports the results of simulations in which a meta-analytic summary estimate of the excess odds ratio per unit exposure was estimated using the standard random-effects meta-analytic approach and our proposed approach. Similar to the conclusions drawn for the fixed-effect meta-analyses, the standard random-effects meta-analytic approach yielded summary effect measures that were null biased and tended to have less than nominal confidence interval coverage. In simulations of meta-analyses of large cohorts (i.e., 4000–4500 people per study), the standard random-effects meta-analysis yielded a slightly biased meta-analytic summary result with 95% confidence interval coverage that was close to nominal. In simulation scenarios involving meta-analyses of smaller cohorts, the standard random-effects meta-analysis exhibited greater null bias and the summary effect measure had less than nominal confidence interval coverage. As the number of studies per meta-analysis increased from 5 to 15 studies per meta-analysis, and other parameters remained unchanged, the confidence interval coverage for the standard random-effects meta-analytic summary worsened and was substantially less than the nominal level.

The proposed approach yielded random-effects meta-analytic summary results that were approximately unbiased and the confidence interval coverage for the proposed

meta-analytic summary effect measure was slightly conservative, yet very close to the nominal 95%.

Simulation results: sensitivity analyses

Simulations also were conducted under scenarios in which baseline odds of the outcome, α , was 0.15 and 0.25; again, under those simulation scenarios, the proposed approach yielded fixed-effect and random-effects meta-analytic summary results that were approximately unbiased and the confidence interval coverage for the proposed fixed-effect and random-effects meta-analytic summary measures were close to the nominal 95% value (Appendix Table A1). In addition, simulations were conducted in which the excess relative odds of the outcome per unit exposure was 0.75 and 0.5; under those simulation scenarios it was also observed that the proposed approach yielded fixed-effect and random-effects meta-analytic summary results that were approximately unbiased and the confidence interval coverage for the proposed fixed-effect and random-effects meta-analytic summary measures were close to the nominal 95% value (Appendix Table A2). Finally, simulations were conducted in which the number of subjects per study varied from 1000 to 2500 and from 1000 to 4500; under those simulation scenarios, it was also observed that the proposed approach yielded fixed-effect and random-effects meta-analytic summary results that were approximately unbiased and the confidence interval coverage for the proposed fixed-effect and random-effects meta-analytic summary measures was close to the nominal 95% value (Appendix Table A3).

Sensitivity of the simulation results to the value c was assessed by re-calculating values under the condition $c'=0.9c$ and $c'=0.8c$; these sensitivity analyses yielded essentially very similar quantitative values (Appendix Table A4).

Empirical example

While high doses of ionizing radiation have a fairly well-established association with circulatory disease, evidence for an association at lower doses (e.g., <0.5 Sv) remains more controversial. Little et al. reported on a meta-analysis of epidemiological findings of association between radiation exposure and circulatory disease involving moderate- or low-dose whole-body exposure to ionizing radiation (Little et al. 2012). Table 2 shows the point estimates and associated lower and upper confidence bounds for each study considered in the meta-analysis of radiation and ischemic heart disease, where the estimates represent the estimated excess relative rate per Sv whole-body dose (noting that the studies expressed radiation dose in Sv). The standard approach yields a fixed-effect estimate $\hat{\beta}_{\text{tot}}^{\text{Fixed}} = 0.10$ (95% CI 0.05, 0.15). The proposed alternative approach yields a

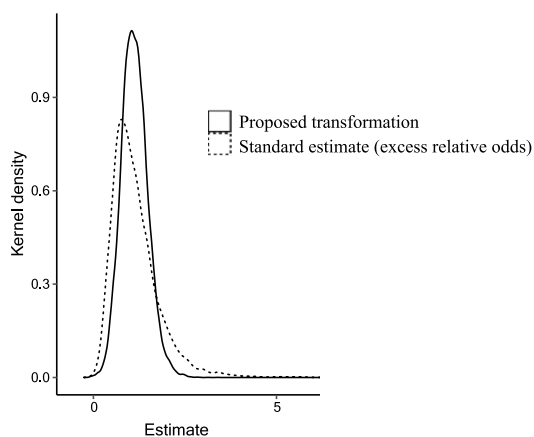


Fig. 1 Probability density functions of excess relative odds and the proposed transformed metric, A , across simulated studies with 500–750 subjects per study and 15 studies per meta-analysis

Table 2 Meta-analysis of epidemiological findings from eight individual studies regarding associations between ischemic heart disease and exposure to low-level radiation

i	β_i	L_i	U_i	x_i	Persons
1	0.12	0.051	0.186	5.92	12,210
2	0.41	0.05	0.78	0.50	61,017
3	0.15	-0.14	0.58	0.12	16,236
4	4.10	-2.9	13.7	0.60	22,393
5	0.26	-0.05	0.61	0.40	174,541
6	0.02	-0.1	0.15	4.00	86,611
7	-0.01	-0.59	0.69	0.50	275,312
8	0.05	-0.05	0.16	4.00	10,399
Meta-analytic summary	Standard approach		Proposed approach		
	Fixed effect	Random effects	Fixed effect	Random effects	
Estimate (95% CI)	0.10 (0.05, 0.15)		0.10 (0.04, 0.15)	0.10 (0.05, 0.15) 0.10 (0.04, 0.16)	

Reported coefficients (β_i) refer to estimates of excess relative risk per Sv and are indicated along with associated lower (L_i) and upper (U_i) 95% confidence intervals, and maximum dose (x_i). Illustration of data and fixed-effect, and random-effects, estimates derived in a standard approach to calculation and in the proposed alternative approach

Study citations, in numerical order: Azizova et al. (2010), Ivanov et al. (2006), Lane et al. (2010), Laurent et al. (2010), Muirhead et al. (2009), Shimizu et al. (2010), Vrijheid et al. (2007), Yamada et al. (2004), as reported in Little et al. (2012)

fixed-effect estimate $\hat{\beta}_{\text{tot}}^{\text{Fixed}} = 0.10$ (95% CI 0.05, 0.15), equivalent to the results obtained using the standard approach to calculation of a fixed-effect estimate. These results correspond to the fixed-effect meta-analytical result reported by Little et al. (2012) (0.10; 95% CI 0.05, 0.15). The similarity of the results is expected given the large sample sizes of the studies included in this meta-analysis, demonstrating that the proposed approach is not influential in the case when conditions suggest the normality assumption is tenable (Table 2).

We also report results derived under a random-effects meta-analysis. A standard approach to estimation of a random-effects estimate $\hat{\beta}_{\text{tot}}^{\text{Random}} = 0.10$ (95% CI 0.04, 0.15). The proposed alternative approach yields a random-effects estimate $\hat{\beta}_{\text{tot}}^{\text{Random}} = 0.10$ (95% CI 0.04, 0.16). Again, these results correspond closely to the random-effects meta-analytical result reported by Little et al. (0.10; 95% CI 0.04, 0.15).

A sensitivity analysis to the value c' was performed by recalculating values under the condition $c' = 0.9c$ and $c' = 0.8c$. These sensitivity analyses yielded essentially equivalent quantitative values under these conditions, the proposed fixed-effect meta-analytic summary was $\hat{\beta}_{\text{tot}}^{\text{Fixed}} = 0.10$ (95% CI 0.05, 0.15) and the proposed random-effects meta-analytic summary was $\hat{\beta}_{\text{tot}}^{\text{Random}} = 0.10$ (95% CI 0.04, 0.16).

Discussion

Non-linear regression models fitted via maximum likelihood methods are known to suffer problems when data are sparse (Greenland et al. 2016). For example, the commonly

used logistic and Cox regression models are susceptible to bias in small samples (Greenland et al. 2000). These biases translate into bias of meta-analyses based on them (Greenland et al. 2016). Maximum likelihood estimates of the linear odds ratio or linear risk ratio per unit exposure are much more prone to bias in small samples than standard log-linear regression models (Prentice and Mason 1986); and, unless the study size is very large, the resultant parameter estimates may have a profile likelihood-based confidence intervals that differ substantially from Wald-type intervals (Moolgavkar and Venzon 1987).

In the current paper, we focus on the implications for meta-analytic summarization of epidemiological study results derived from maximum likelihood fittings of linear relative risk models. Using simulations, we illustrate the potential for bias and lack of appropriate confidence interval coverage in meta-analyses of linear odds ratio models that employ a standard approach to fixed-effect meta-analysis. It was observed that bias increased as the size of the studies included in meta-analyses diminished. We further noted that as the number of studies included in meta-analyses increased from 5 to 15, while other parameters remained unchanged, the bias in the meta-analytic summary remained similar but the confidence interval coverage for the meta-analytic summary decreased. This is likely because confidence intervals for meta-analytic summary estimates become tighter as the number of studies in a meta-analysis increases while the bias remains; a similar phenomenon has been reported in simulations of sparse data bias in ordinary (i.e., loglinear) logistic regression (Lin 2018).

Barlow (1985a, b), and Prentice and Mason (1986), proposed re-parameterizations of linear relative risk models that substantially reduced bias and improved approximations of confidence intervals to those predicted by the asymptotic normal distribution. This prior body of work suggested that a transformation applied for conducting a meta-analysis of published study results should lead to a distribution of estimators for A that tend to more closely approximate a normal density than the maximum likelihood estimators for the excess relative risk per unit D (Prentice and Mason 1986). A similar transformation was applied in the present study to existing estimates of excess relative risk to better approximate the normality of the meta-analyzed parameter, which is a necessary assumption underlying typical inverse-variance-weighted meta-analyses. The proposed approach is based on the known improved symmetry of the confidence interval for the transformed metric relative to the untransformed (Prentice and Mason 1986). When \hat{A}_i and $se(\hat{A}_i)$ better conform to normal distributions than $\hat{\beta}_i$ and $se(\hat{\beta}_i)$ the proposed analytical approach to deriving a meta-analytic summary based on inverse-variance weighting of the transformed quantities should improve estimation as the underlying assumptions will be better approximated (Barlow 1985a, b; Prentice and Mason 1986). In principle, this should provide improved approximations of parameters with asymptotic normal distributions for meta-analysis when working with the reported results from linear relative risk models than working directly with the published values, which may not conform well to underlying distributional assumptions in small and moderately sized studies (Barlow 1985a, b).

In contrast to standard meta-analytic approaches, the proposed approach requires information on the maximum exposure range in each study included in the meta-analysis. Often this value is reported; if not, often it can be ascertained from the study authors or inferred (e.g., from the range of observed data in an exposure–response plot, or from substantive knowledge about exposure conditions).

We have illustrated the proposed approach with an empirical example. In the example, the study sizes are very large and the published likelihood-based confidence intervals are highly symmetrical. The empirical example illustrates the important point that when the assumption of normality approximately holds, the proposed approach yields essentially equivalent results to those of the standard approach. Our simulations using larger sample sizes support the finding from the empirical example that this transformation does not distort estimates when it is used in settings where normality may be a tenable assumption. The situations under which the proposed approach is likely to perform much better than the standard approach will tend to be meta-analyses that encompass many small studies, as opposed to a few large studies. The simulations illustrate that when data are sparse the approaches may yield somewhat different

meta-analytic summaries of a set of estimates of excess relative risk per unit exposure, with substantially different means and associated confidence intervals (Table 1). Our simulations demonstrate that the proposed transformation improved performance of meta-analyses in terms of bias and confidence interval coverage.

Often, in epidemiological analyses that use a linear relative risk model, the lower likelihood-based confidence bound is not determined. This poses a challenge for meta-analysis in which the published results of point estimates and confidence bounds are the basis for deriving estimates of variance that underpin inverse-variance-weighted meta-analytic summaries. It appears that a standard practice in meta-analysis of excess relative risk per unit dose estimates has been to impute a lower bound by assuming that the bounds are symmetrical on the original scale, so that given just the reported upper bound and point estimate, a lower bound is imputed. In the proposed approach, we suggest that a lower bound may be imputed by assuming symmetry on the transformed scale. If the transformation does improve normality as compared to the original scale, as illustrated in Fig. 1, this should be advantageous and improve practice for meta-analysis of radiation epidemiology results in settings where a profile likelihood-based lower confidence interval is not defined.

Conclusion

The simple approach we describe, that follows from the transformation proposed in Barlow (1985a, b) and Prentice and Mason (Prentice and Mason 1986), may offer a useful complement to standard methods that can be employed when undertaking meta-analysis of reported results based on the linear relative risk models.

Acknowledgements Funding was provided by National Institute for Occupational Safety and Health (Grant no. R03 OH010946).

Availability of data and material Meta-analysis of published data only.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The author(s) declare that they have no competing interests.

Code availability Software code provided in appendices.

References

Azizova TV, Muirhead CR, Druzhinina MB, Grigoryeva ES, Vlasenko EV, Sumina MV, O'Hagan JA, Zhang W, Haylock RG, Hunter

- N (2010) Cardiovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948–1958. *Radiat Res* 174(2):155–168
- Barlow WE (1985a) General relative risk models in stratified epidemiologic studies. *J R Stat Soc Ser C (Appl Stat)* 34(3):246–257
- Barlow WE (1985b) General relative risk models in stratified epidemiologic studies. *Appl Stat* 34(3):246–257
- Boice JD Jr, Blettner M, Kleinerman RA, Stovall M, Moloney WC, Engholm G, Austin DF, Bosch A, Cookfair DL, Kremenetz ET et al (1987) Radiation dose and leukemia risk in patients treated for cancer of the cervix. *J Natl Cancer Inst* 79(6):1295–1311
- Cardis E, Gilbert ES, Carpenter L, Howe G, Kato I, Armstrong BK, Beral V, Cowper G, Douglas A, Fix J et al (1995) Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat Res* 142(2):117–132
- Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, Howe G, Kaldor J, Muirhead CR, Schubauer-Berigan M, Yoshimura T, Bermann F, Cowper G, Fix J, Hacker C, Heinmiller B, Marshall M, Thierry-Chef I, Utterback D, Ahn YO, Amoros E, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Solano JB, Biau A, Combalot E, Deboodt P, Diez Sacristan A, Eklof M, Engels H, Engholm G, Gulis G, Habib R, Holan K, Hyvonen H, Kerekes A, Kurtinaitis J, Malker H, Martuzzi M, Mastauskas A, Monnet A, Moser M, Pearce MS, Richardson DB, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Tardy H, Telle-Lamberton M, Turai I, Usel M, Veress K (2005) Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* 331(7508):77
- Cox DR, Hinkley DV (1974) *Theoretical statistics*. Chapman and Hall, London, pp 1–511
- Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, Deo H, Falk R, Forastiere F, Hakama M, Heid I, Kreienbrock L, Kreuzer M, Lagarde F, Mäkeläinen I, Muirhead C, Oberaigner W, Pershagen G, Ruano-Ravina A, Ruostenoja E, Rosario AS, Tirmarache M, Tomäsek L, Whitley E, Wichmann HE, Doll R (2005) Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 330(7485):223
- DerSimonian R, Laird N (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7(3):177–188
- Gilbert ES, Cragle DL, Wiggs LD (1993) Updated analyses of combined mortality data for workers at the Hanford Site, Oak Ridge National Laboratory, and Rocky Flats Weapons Plant. *Radiat Res* 136(3):408–421
- Greenland S, Schwartzbaum JA, Finkle WD (2000) Problems due to small samples and sparse data in conditional logistic regression analysis. *Am J Epidemiol* 151(5):531–539
- Greenland S, Mansournia MA, Altman DG (2016) Sparse data bias: a problem hiding in plain sight. *BMJ* 352:i1981
- Hein MJ, Stayner LT, Lehman E, Dement JM (2007) Follow-up study of chrysotile textile workers: cohort mortality and exposure-response. *Occup Environ Med* 64(9):616–625
- Higgins JPT, Cochrane Collaboration (2020) *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Wiley-Blackwell, Hoboken
- Ivanov VK, Maksioutov MA, Chekin SY, Petrov AV, Biryukov AP, Kruglova ZG, Matyash VA, Tsyb AF, Manton KG, Kravchenko JS (2006) The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers. *Health Phys* 90(3):199–207
- Jackson D, White IR (2018) When should meta-analysis avoid making hidden normality assumptions? *Biom J* 60(6):1040–1058
- Lane RS, Frost SE, Howe GR, Zablotska LB (2010) Mortality (1950–1999) and cancer incidence (1969–1999) in the cohort of Eldorado uranium workers. *Radiat Res* 174(6):773–785
- Laurent O, Metz-Flamant C, Rogel A, Hubert D, Riedel A, Garcier Y, Laurier D (2010) Relationship between occupational exposure to ionizing radiation and mortality at the French electricity company, period 1961–2003. *Int Arch Occup Environ Health* 83(8):935–944
- Lin L (2018) Bias caused by sampling error in meta-analysis with small sample sizes. *PLoS One* 13(9):e0204056
- Little MP (2010) Cancer models, genomic instability and somatic cellular Darwinian evolution. *Biol Direct* 5:19
- Little MP, Wakeford R, Tawn EJ, Bouffler SD, Berrington de Gonzalez A (2009) Risks associated with low doses and low dose rates of ionizing radiation: why linearity may be (almost) the best we can do. *Radiology* 251(1):6–12
- Little MP, Azizova TV, Bazyka D, Bouffler SD, Cardis E, Chekin S, Chumak VV, Cucinotta FA, de Vathaire F, Hall P, Harrison JD, Hildebrandt G, Ivanov V, Kashcheev VV, Klymenko SV, Kreuzer M, Laurent O, Ozasa K, Schneider T, Tapio S, Taylor AM, Tzoulaki I, Vandoolaeghe WL, Wakeford R, Zablotska LB, Zhang W, Lipshultz SE (2012) Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks. *Environ Health Perspect* 120(11):1503–1511
- Lubin JH, Boice JD Jr, Edling C, Hornung RW, Howe G, Kunz E, Kusiak RA, Morrison HI, Radford EP, Samet JM et al (1995) Radon-exposed underground miners and inverse dose-rate (protraction enhancement) effects. *Health Phys* 69(4):494–500
- McCullagh P, Nelder JA (1989) *Generalized linear models*, 2nd edn. Chapman and Hall, Boca Raton
- Meeker WQ, Escobar LA (1995) Teaching about approximate confidence regions based on maximum likelihood estimation. *Am Stat* 49(1):48–53
- Metz-Flamant C, Laurent O, Samson E, Caer-Lorho S, Acker A, Hubert D, Richardson DB, Laurier D (2013) Mortality associated with chronic external radiation exposure in the French combined cohort of nuclear workers. *Occup Environ Med* 70(9):630–638
- Moolgavkar SH, Venzon DJ (1987) General relative risk regression models for epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 126(5):949–961
- Muirhead CR, O'Hagan JA, Haylock RG, Phillipson MA, Willcock T, Berridge GL, Zhang W (2009) Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br J Cancer* 100(1):206–212
- National Research Council (U.S.). Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations (1990) *Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR V*. National Academy Press, Washington, D.C.
- National Research Council (U.S.), Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations, United States, Environmental Protection Agency, U.S. Nuclear Regulatory Commission (1988) *Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters*. National Academy Press, Washington, D.C.
- Pawel D, Preston D, Pierce D, Cologne J (2008) Improved estimates of cancer site-specific risks for A-bomb survivors. *Radiat Res* 169(1):87–98
- Plackett RL (1949) A historical note on the method of least squares. *Biometrika* 36(3/4):458–460
- Prentice RL, Mason MW (1986) On the application of linear relative risk regression models. *Biometrics* 42(1):109–120
- Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K (2003) Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. *Radiat Res* 160(4):381–407
- Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K (2007) Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiat Res* 168(1):1–64
- Rinsky RA, Hornung RW, Silver SR, Tseng CY (2002) Benzene exposure and hematopoietic mortality: a long-term epidemiologic risk assessment. *Am J Ind Med* 42(6):474–480
- Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, Kasagi F, Suyama A, Soda M, Grant EJ, Sugiyama H, Sakata R, Moriwaki H, Hayashi M, Konda M,

- Shore RE (2010) Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003. *BMJ* 340:b5349
- Sprott DA (1974) Normal likelihoods and their relation to large sample theory of estimation. *Biometrika* 60(3):457–465
- Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F (2000) *Methods for meta-analysis in medical research*. Wiley, Chichester
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) (1993) *Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR 1993 report to the General Assembly, with scientific annexes*. United Nations, New York. E.94.IX.2:1–922
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) (2018) *Sources, effects and risks of ionizing radiation. UNSCEAR 2017 report to the General Assembly. Scientific annexes A and B*. United Nations, New York. E.18.IX.1:1–194
- Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Engels H, Gilbert E, Gulis G, Habib R, Howe G, Kurtinaitis J, Malke H, Muirhead C, Richardson D, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Schumbauer-Berigan M, Tardy H, Telle-Lamberton M, Usel M, Veress K (2007) Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers. *Int J Epidemiol* 36(5):1126–1135
- Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G (2004) Non-cancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958–1998. *Radiat Res* 161(6):622–632

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Electronic Supplementary Material. Fixed and random effects meta-analysis: Implementation using SAS and R.

Assume a data set named 'source' with I records for $i=1..I$ studies. Each record reports the estimated excess relative risk per unit exposure (ERR), the lower and upper 95% confidence bound for the estimate of association (L and U, respectively), and the maximum exposure in the study (X).

Using the proposed approach the program calculates fixed and random effects meta-analytic summary estimates as well as associated confidence intervals.

SAS implementation

```
data source;
input i ERR L U x;
cards;
1 0.12 0.051 0.186 5.92
2 0.41 0.05 0.78 0.50
3 0.15 -0.14 0.58 0.12
4 4.10 -2.9 13.7 0.60
5 0.26 -0.05 0.61 0.40
6 0.02 -0.1 0.15 4.00
7 -0.01 -0.59 0.69 0.50
8 0.05 -0.05 0.16 4.00
;

* A standard approach to fixed effect meta-analysis;
data one;
set source;
sd=(U-L)/(2*1.96);
var=sd*sd;
numerator=err/var;
denominator=1/var;
LINKID=0;

data two (keep=LINKID err_tot sd_tot L_tot U_tot);
set one end=eof;
retain sum_Num 0 sum_Den 0;
sum_num=sum_Num+numerator;
sum_den=sum_den+denominator;
if eof then do;
err_tot=sum_Num / sum_Den;
sd_tot=1/sqrt(sum_Den);
L_tot=err_tot-(1.96*sd_tot);
U_tot=err_tot+(1.96*sd_tot);
output two;
end;

proc print data=two; var err_tot L_tot U_tot;
title1 'Standard approach-fixed effect meta-analysis'; run;

**Standard approach- Random effects ;
data three (keep=LINKID deltasq );
merge one two end=eof; by LINKID;
retain Q 0 sum_Num 0 sum_Den 0;
Q_i=((err-err_tot)/sd)**2;
Q=Q+Q_i;
numerator=1/(sd**4);
```



```

denominator=1/var;
sum_num=sum_Num+numerator;
sum_den=sum_den+denominator;
if eof then do;
  deltasq=max( 0, (Q-(I-1)) / (sum_den - (sum_num/sum_den)) );
  output three;
end;

data four;
merge one three end=eof; by LINKID;
retain sum_Num 0 sum_Den 0;
numerator= err/(var+deltasq);
denominator=1/(var+deltasq);
sum_num=sum_Num+numerator;
sum_den=sum_den+denominator;
if eof then do;
  err_tot=sum_Num / sum_Den;
  sd_tot=1/sqrt(sum_Den);
  L_tot= err_tot-(1.96* sd_tot);
  U_tot= err_tot+(1.96* sd_tot);
  output four;
end;

proc print data=four; var err_tot L_tot U_tot;
title 'Standard approach- Random effects meta-analysis';run;

* Proposed alternative approach ;
proc univariate data=source noprint; var x; output out=out min=min_x
n=nstudy;run;
data out2; set out; do i=1 to nstudy;c=min_x; output;end; run;

data five;
merge source out2; by i;
A=log(c*err+1);
sd_A=log((c*U+1)/(c*L+1))/(2*1.96);
var_A=sd_A*sd_A;
numerator= A/var_A;
denominator=1/var_A;
LINKID=0;

data six (keep=LINKID A_tot sd_Atot err_tot L_tot U_tot );
set five end=eof;
retain sum_Num 0 sum_Den 0 ;
sum_num=sum_Num+numerator;
sum_den=sum_den+denominator;
if eof then do;
  A_tot=sum_Num / sum_Den;
  sd_Atot=1/sqrt(sum_Den);
  ERR_tot= (exp(A_tot)-1) / c;
  L_tot= (exp(A_tot-(1.96* sd_Atot))-1)/c;
  U_tot= (exp(A_tot+(1.96* sd_Atot))-1)/c;
  output six;
end;

proc print data=six; var err_tot L_tot U_tot ;
title 'Proposed alternative approach - Fixed effect meta-analysis'; run;

**Proposed alternative approach Random effects ;
data seven (keep=LINKID deltasq );
merge five six end=eof; by LINKID;
retain Q 0 sum_Num 0 sum_Den 0;

```

```

Q_i=((A-A_tot)/sd_A)**2;
Q=Q+Q_i;
numerator=1/(sd_A**4);
denominator=1/var_A;
sum_num=sum_Num+numerator;
sum_den=sum_den+denominator;
if eof then do;
  deltasq=max( 0, (Q-(I-1)) / (sum_den - (sum_num/sum_den)) );
  output seven;
end; run;

data eight;
merge five seven end=eof; by LINKID;
retain sum_Num 0 sum_Den 0;
numerator= A/(var_A+deltasq);
denominator=1/(var_A+deltasq);
sum_num=sum_Num+numerator;
sum_den=sum_den+denominator;
if eof then do;
  A_tot=sum_Num / sum_Den;
  sd_Atot=1/sqrt(sum_Den);
  ERR_tot= (exp(A_tot)-1) / c;
  L_tot= (exp(A_tot-(1.96* sd_Atot))-1)/c;
  U_tot= (exp(A_tot+(1.96* sd_Atot))-1)/c;
  output eight;
end; run;

proc print data=eight; var err_tot L_tot U_tot;
title1 'Proposed alternative approach - Random effects meta-analysis'; run;

```

R implementation

```
# R helper functions
print.metaan <- function(x, ...){
  retmat = cbind(x$err_tot, x$sd_tot, x$l_tot, x$u_tot)
  colnames(retmat) <- c("ERR(total)", "SE(ERR)", "Lower 95% CI", "Upper 95% CI")
  rownames(retmat) <- x$type
  if(any(is.na(x$sd_tot))) retmat = retmat[,-2, drop=FALSE]
  printCoefmat(retmat)
}

# original data from empirical exmample
source = as.data.frame(rbind(
  c(1, 0.12, 0.051, 0.186, 5.92),
  c(2, 0.41, 0.05, 0.78, 0.50),
  c(3, 0.15, -0.14, 0.58, 0.12),
  c(4, 4.10, -2.9, 13.7, 0.60),
  c(5, 0.26, -0.05, 0.61, 0.40),
  c(6, 0.02, -0.1, 0.15, 4.00),
  c(7, -0.01, -0.59, 0.69, 0.50),
  c(8, 0.05, -0.05, 0.16, 4.00))
)

names(source) <- c("i", "err", "l", "u", "x")

# Fixed effect meta-analysis (standard)
ma_fixed_std <- function(err, u, l){
  sd = (u-l)/(2*1.96)
  var = sd^2
  sum_num = sum(err/var, na.rm = T)
  sum_den = sum(1/var, na.rm = T)
  err_tot = sum_num/sum_den
  sd_tot = 1/(sqrt(sum_den))
  ret = list(err_tot = err_tot,
            sd_tot = sd_tot,
            l_tot = err_tot - 1.96*sd_tot,
            u_tot = err_tot + 1.96*sd_tot,
            type="Standard approach: fixed effect"
  )
  class(ret) <- "metaan"
  ret
}

# Random effect meta-analysis (standard)
ma_random_std <- function(err, u, l){
  sd = (u-l)/(2*1.96)
  var = sd^2
  err_tot1 = sum(err/var, na.rm = T)/sum(1/var, na.rm = T)
  q = sum(((err - err_tot1)/sd)^2)
```

```

sum_num_rand = sum(1/sd^4, na.rm = T)
sum_den_rand = sum(1/var, na.rm = T)
nstudies = length(err)
deltasq = max(0, (q - (nstudies-1)) / (sum_den_rand - (sum_num_rand/sum_den_rand)))
sum_num = sum(err/(var + deltasq))
sum_den = sum(1/(var + deltasq))
err_tot = sum_num/sum_den
sd_tot = 1/sqrt(sum_den)
ret = list(err_tot = err_tot,
          sd_tot = sd_tot,
          l_tot = err_tot - 1.96*sd_tot,
          u_tot = err_tot + 1.96*sd_tot,
          type="Standard approach: random effect"
)
class(ret) <- "metaan"
ret
}

```

Fixed effect meta-analysis (alternative approach)

```

ma_fixed_alt <- function(err, u, l, d){
  C = min(d, na.rm=T)
  A = log(C*err+1)
  sd_A = log((C*u+1)/(C*l+1))/(2*1.96)
  var_A = sd_A^2
  sum_num = sum(A/var_A, na.rm = T)
  sum_den = sum(1/var_A, na.rm = T)
  A_tot = sum_num/sum_den
  sd_Atot = 1/(sqrt(sum_den))
  ret = list(err_tot = (exp(A_tot)-1)/C,
            sd_tot = NA,
            l_tot = (exp(A_tot - 1.96*sd_Atot)-1)/C,
            u_tot = (exp(A_tot + 1.96*sd_Atot)-1)/C,
            type="Proposed approach: fixed effect"
)
class(ret) <- "metaan"
ret
}

```

Random effect meta-analysis (alternative approach)

```

ma_random_alt <- function(err, u, l, d){
  C=min(d, na.rm=T)
  A = log(C*err+1)
  sd_A = log((C*u+1)/(C*l+1))/(2*1.96)
  var_A = sd_A^2
  A_tot = sum(A/var_A, na.rm = T)/sum(1/var_A, na.rm = T)
  #err_tot1 = err_tot = (exp(A_tot)-1)/C
  q = sum(((A - A_tot)/sd_A)^2)
  sum_num_rand = sum(1/sd_A^4, na.rm = T)
  sum_den_rand = sum(1/var_A, na.rm = T)

```

```

nstudies = length(A)
deltasq = max(0, (q - (nstudies-1)) / (sum_den_rand - (sum_num_rand/sum_den_rand)))
sum_num = sum(A/(var_A + deltasq))
sum_den = sum(1/(var_A + deltasq))
A_tot = sum_num/sum_den
sd_Atot = 1/sqrt(sum_den)
ret = list(
  err_tot = (exp(A_tot)-1) / C,
  sd_tot = NA,
  l_tot = (exp(A_tot - 1.96*sd_Atot)-1)/C,
  u_tot = (exp(A_tot + 1.96*sd_Atot)-1)/C,
  type="Proposed approach: random effect"
)
class(ret) <- "metaan"
ret
}

```

```

ma_fixed_std(source$error, source$u, source$l)
# ERR(total) SE(ERR) Lower 95% CI Upper 95% CI
# Standard approach: fixed effect 0.096773 0.025477 0.046838 0.1467

```

```

ma_random_std(source$error, source$u, source$l)
# ERR(total) SE(ERR) Lower 95% CI Upper 95% CI
# Standard approach: random effect 0.095428 0.028984 0.038619 0.1522

```

```

ma_fixed_alt(source$error, source$u, source$l, source$x)
# ERR(total) Lower 95% CI Upper 95% CI
# Proposed approach: fixed effect 0.097624 0.047849 0.1477

```

```

ma_random_alt(source$error, source$u, source$l, source$x)
# ERR(total) Lower 95% CI Upper 95% CI
# Proposed approach: random effect 0.096300 0.035343 0.1577

```

```

# compare to:
# the fixed effect meta-analytical result reported by Little et al.
# (ERR_tot = 0.10; 95%CI: 0.05, 0.15)
# the random effects meta-analytical result reported by Little et al
# (ERR_tot = 0.10; 95%CI: 0.05, 0.15)

```

APPENDIX

Table A1 Varying the baseline odds of the outcome, α . Results for simulations, reporting the average of the standard fixed effect and random effects meta-analytic results, proposed fixed effect and random effects meta-analytic results, and confidence interval coverages.

Simulation setup		Fixed effect meta-analysis					Random effects meta-analysis			
		Standard approach		Proposed approach			Standard approach		Proposed approach	
η	α	Subjects per study	Mean estimate	CI coverage %	Mean estimate	CI coverage %	Mean estimate	CI coverage %	Mean estimate	CI coverage %
1	0.25	4000-4500	0.96	0.84	0.99	0.94	0.97	0.89	1.00	0.96
		2000-2500	0.93	0.81	0.99	0.96	0.94	0.88	0.99	0.97
		1000-1500	0.88	0.72	0.98	0.96	0.89	0.79	0.99	0.97
	0.15	4000-4500	0.95	0.85	0.99	0.94	0.96	0.91	0.99	0.95
		2000-2500	0.91	0.75	0.98	0.93	0.92	0.81	0.98	0.96
		1000-1500	0.84	0.66	0.96	0.94	0.85	0.70	0.97	0.95

10 studies per meta-analysis.

Table A2 Varying the excess odds ratio, η . Results for simulations, reporting the average of the standard fixed effect and random effects meta-analytic results, proposed fixed effect and random effects meta-analytic results, and confidence interval coverages.

Simulation setup		Fixed effect meta-analysis					Random effects meta-analysis			
		Standard approach		Proposed approach			Standard approach		Proposed approach	
η	Subjects per study	Mean estimate	CI coverage %	Mean estimate	CI coverage %	Mean estimate	CI coverage %	Mean estimate	CI coverage %	
0.75	4000-4500	0.72	0.89	0.75	0.95	0.73	0.93	0.75	0.96	
	2000-2500	0.70	0.80	0.74	0.95	0.70	0.88	0.74	0.96	
	1000-1500	0.65	0.72	0.73	0.95	0.66	0.80	0.74	0.96	
0.50	4000-4500	0.48	0.89	0.50	0.96	0.49	0.94	0.50	0.97	
	2000-2500	0.46	0.81	0.49	0.94	0.47	0.88	0.50	0.96	
	1000-1500	0.44	0.75	0.49	0.94	0.44	0.82	0.49	0.95	

10 studies per meta-analysis; the baseline odds of the outcome, $\alpha=0.2$.

Table A3 Varying the subjects per study. Results for simulations, reporting the average of the standard fixed effect and random effects meta-analytic results, proposed fixed effect and random effects meta-analytic results, and confidence interval coverages.

Simulation setup		Fixed effect meta-analysis				Random effects meta-analysis			
		Standard approach		Proposed approach		Standard approach		Proposed approach	
η	Subjects per study	Mean estimate	CI coverage %	Mean estimate	CI coverage %	Mean estimate	CI coverage %	Mean estimate	CI coverage %
1.0	1000-4500	0.94	0.82	0.99	0.95	0.94	0.89	0.99	0.96
	1000-2500	0.93	0.83	0.99	0.95	0.93	0.86	0.99	0.96

10 studies per meta-analysis; the baseline odds of the outcome, $\alpha=0.2$.

Table A4 Sensitivity analysis to the value, c' . Results for simulations, reporting the average of the standard fixed effect and random effects meta-analytic results, proposed fixed effect and random effects meta-analytic results, and confidence interval coverages.

Simulation setup			Fixed effect meta-analysis				Random effects meta-analysis			
			Standard approach		Proposed approach		Standard approach		Proposed approach	
η	c'	Subjects per study	Mean estimate	CI coverage %	Mean estimate	CI coverage %	Mean estimate	CI coverage %	Mean estimate	CI coverage %
1.0	0.9c	4000-4500	0.96	0.88	0.99	0.94	0.97	0.92	1.00	0.96
		2000-2500	0.92	0.80	0.98	0.94	0.93	0.85	0.99	0.96
		1000-1500	0.87	0.71	0.97	0.94	0.87	0.75	0.98	0.95
0.8c	0.8c	4000-4500	0.96	0.88	0.99	0.94	0.97	0.92	1.00	0.96
		2000-2500	0.92	0.80	0.98	0.94	0.93	0.85	0.99	0.96
		1000-1500	0.87	0.71	0.97	0.93	0.87	0.75	0.97	0.95

10 studies per meta-analysis; the baseline odds of the outcome, $\alpha=0.2$.

Titre : Risque de cancer et exposition aux rayonnements ionisants lors des procédures de cardiologie interventionnelle en pédiatrie au sein de la cohorte COCCINELLE

Mots clés : rayonnements ionisants, cardiologie interventionnelle, cancer, enfant, épidémiologie

Résumé : L'objectif de cette thèse était d'approfondir les connaissances sur les risques de cancers dans l'enfance associés avec une exposition pédiatrique aux rayonnements ionisants dans le cadre d'une imagerie diagnostique, notamment pour les patients pédiatriques porteurs d'une malformation cardiaque qui peuvent bénéficier d'une ou de plusieurs procédures de cathétérisme cardiaque dans le cadre de leur prise en charge et qui sont associées à de faibles doses de rayonnements ionisants. Les enfants ont une radiosensibilité plus élevée aux rayonnements ionisants que les adultes cependant, peu de connaissances existent sur les effets à long terme de ces expositions médicales. L'analyse du risque de cancer a été faite au sein de la cohorte COCCINELLE incluant 17 104 enfants en France métropolitaine ayant reçu une procédure de cathétérisme cardiaque entre 2000 et 2013, avant l'âge de 16 ans.

L'incidence tous cancers dans la population étudiée était trois fois plus élevée qu'en population générale, mais n'était plus significativement différente de celle de la population générale après exclusion des enfants présentant un facteur de prédisposition au cancer. Aucune association significative avec la dose d'irradiation reçue n'a été observée pour le risque de survenue de cancer hématopoïétique.

L'existence de certains de facteurs de prédisposition aux cancers, plus fréquents chez ces patients que dans la population générale, pourrait expliquer en partie l'excès de cancers observé. Une prolongation du suivi de la cohorte et l'inclusion de l'étude dans le projet européen Harmonic permettra d'augmenter la puissance statistique des analyses afin d'étudier si une partie de l'excès observé pourrait être lié à la dose d'irradiation reçue.

Title : Cancer risk associated with ionizing radiation exposures after interventional cardiology procedures during childhood in the COCCINELLE cohort

Keywords : ionizing radiation, interventional cardiology, cancer, childhood, epidemiology

Abstract: The aim of this thesis was to increase knowledge on cancer's risk associated with childhood exposure to low-dose ionizing radiation in the context of diagnostic imaging, particularly in pediatric patients with congenital heart disease, who may receive one or more cardiac catheterization procedures as part of their management. Children are more radiosensitive to ionizing radiation than adults however, little is known about the long-term effects of these medical exposures.

The cancer risk analysis was performed in the COCCINELLE cohort including 17 104 children in metropolitan France who received a cardiac catheterization procedure between 2000 and 2013, before the age of 16 years. Cancer cases were obtained through a cross-linkage with the National Childhood Cancer Registry.

All cancers incidence in the study population was three times higher than in the general population, but was no longer significantly different from that of the general population after exclusion of children with a cancer predisposition factor. No significant association with the radiation dose received was observed for the risk of occurrence of hematopoietic cancer.

Existence of some cancer predisposing factors, more frequent in these patients than in the general population, could explain in part the excess of cancers observed. An extension of the cohort follow-up and the inclusion of the study in the European Harmonic project will allow to increase the statistical power of the analyses in order to study whether part of the observed excess could be related to the radiation dose received.