



HAL
open science

Apports de la statistique bayésienne pour l'estimation du risque de cancer radio-induit après exposition aux examens scanner durant l'enfance

Anais Foucault, Marie-Odile Bernier, Sophie Ancelet

► **To cite this version:**

Anais Foucault, Marie-Odile Bernier, Sophie Ancelet. Apports de la statistique bayésienne pour l'estimation du risque de cancer radio-induit après exposition aux examens scanner durant l'enfance. 54eme journées de statistique de la SFDS, Société Française de Statistique (SFdS), Jul 2023, Bruxelles (Belgique), Belgique. irsn-04072203

HAL Id: irsn-04072203

<https://irsna.hal.science/irsna-04072203>

Submitted on 17 Apr 2023

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

APPORTS DE LA STATISTIQUE BAYÉSIENNE POUR L'ESTIMATION DU RISQUE DE CANCER RADIO-INDUIT APRÈS EXPOSITION AUX EXAMENS SCANNER DURANT L'ENFANCE

Anaïs Foucault ¹ & Marie-Odile Bernier ¹ & Sophie Ancelet ¹

¹ *Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN),
PSE-SANTE/SESANE/LEPID, F-92260, Fontenay-aux-Roses, France.*
Emails: anais.foucault@irsn.fr; marie-odile.bernier@irsn.fr; sophie.ancelet@irsn.fr

Résumé.

Ces dernières décennies, une multiplication des examens diagnostiques utilisant les rayonnements ionisants (RIs), comme les examens scanners, a été observée. Cependant, les effets sanitaires à long terme de ces expositions radiologiques sont peu connus. La cohorte Enfant Scanner a ainsi été mise en place en 2009 à l'IRSN afin d'étudier les risques de cancers après l'exposition aux scanners pendant l'enfance. Elle inclut environ 100 000 enfants. Des doses individuelles de RIs attribuables à chaque examen scanner ont été estimées au niveau de la moelle osseuse et du cerveau à partir de protocoles radiologiques et du logiciel NCICT 1.2 développé par le National Cancer Institute/National Institute of Health pour le calcul de dose en scanographie. Dans ce contexte, l'objectif est double : 1) pouvoir mettre en évidence, si elle existe, une association entre l'incidence de cancers (i.e., tumeurs du système nerveux central, leucémie) et la dose à l'organe reçue après la réalisation d'un ou de plusieurs examens scanners pendant l'enfance; 2) estimer le plus finement possible le niveau d'association dose-réponse ainsi que l'incertitude associée, et ce, à partir des données de la cohorte Enfant Scanner. L'atteinte de ce double objectif pose plusieurs difficultés. Tout d'abord, s'il existe réellement, le risque radio-induit recherché est faible, rendant plus difficile tout test d'hypothèses ou toute sélection de modèles visant à le mettre en évidence. Par ailleurs, les variables réponses d'intérêt (i.e., âge au diagnostic du cancer) sont très fortement censurées à droite. Enfin, les paramètres d'entrée du modèle déterministe implémenté dans NCICT 1.2 sont incertains, rendant le calcul de la dose à l'organe lui-même incertain. Une non prise en compte de ces incertitudes peut mener à des estimateurs de risque biaisés, à une déformation des relations dose-réponse estimées ainsi qu'à une sous-estimation de l'incertitude associée aux estimations de risque. Nous présenterons tout d'abord les différents modèles hiérarchiques que nous proposons, basés sur des modèles de survie avec covariables dépendantes du temps, pour décrire l'association potentielle entre l'âge observé au diagnostic du cancer, le coefficient de risque sanitaire d'intérêt et la dose à l'organe, en tenant compte explicitement des incertitudes inhérentes au calcul de la dose. Nous mettrons en évidence les avantages à l'utilisation de l'approche statistique bayésienne pour mener l'apprentissage des différents modèles proposés - de grande dimension - à partir des données de la cohorte Enfant Scanner. Nous insisterons plus particulièrement sur la possibilité de faire de l'apprentissage par transfert, indispensable dans notre cas, pour quantifier les incertitudes de dose à partir d'un échantillon de données externes. Nous proposerons un retour d'expériences quant à l'utilisation du package RStan pour mener l'apprentissage bayésien des modèles hiérarchiques

proposés via un algorithme de type Monte-Carlo hamiltonien. Enfin, en partant des résultats obtenus sur données réelles, nous discuterons des avantages et des limites à l'utilisation du LOOIC (Leave-One-Out Cross-Validation Information Criterion) pour comparer les capacités prédictives des différents modèles hiérarchiques proposés en insistant plus particulièrement sur la problématique de sélection de modèles précédemment évoquée.

Mots-clés. Apprentissage statistique, Biostatistique, génomique, santé, Données de survie, données censurées, Statistique appliquée, Statistique bayésienne.

Abstract.

Background: Computed tomography (CT) has been used increasingly over the last decades. However, concerns have been raised about potentially radiation-related cancer risks, particularly after exposure to CT in childhood, due to the greater radiation sensitivity of children. Several CT cohort studies aim at understanding the relationship between CT organ dose and cancer incidence. However, several sources of uncertainty exist but have sparsely been accounted for in risk estimates. This may lead to biased risk estimates and misleading conclusions. In this work, the aim is to study the impact of CT organ dose uncertainties on the risk of central nervous system (CNS) tumors and leukemia in the French CT cohort.

Methods: The French CT cohort includes almost 100,000 children who received at least one CT between 2000 and 2011 in one of the 21 participating university hospitals. Patients were followed until the first diagnosis of cancer, the death, the 18th birthday or the 31st December 2016. Examinations and radiological protocols were retrieved to estimate cumulative absorbed doses to the brain and the red bone marrow (RBM) with NCICT 1.2. Sensitivity analysis indices were computed to identify the most influential input parameters in the estimation of organ doses. Bayesian hierarchical models were proposed and compared to simultaneously account for several sources of dose uncertainty, coming from CT acquisition parameters and patient's morphology, when estimating the risk of childhood cancer following CT scans. Cox and excess hazard ratio survival models were considered as two alternative dose-response models. The submodels were combined into a unique framework and fitted simultaneously using a Bayesian learning algorithm to estimate cancer risks. A transfer learning approach was also implemented to quantify dose uncertainties from an external sample of PACS data (Picture archiving and communication system). Informative prior distributions were assigned to unknown model parameters to provide more accurate risk estimates, in a poorly informed context. The Bayesian inference of each probabilistic model proposed in this work was performed using a Hamiltonian Monte Carlo algorithm implemented in the R package RStan. The LOOIC (Leave-One-Out Cross-Validation Information Criterion) allowed for model comparison.

Results and discussion: When not accounting for dosimetric uncertainties, no evidence of association showed statistically significant dose-response relationships for CNS tumors and leukemia. However, accounting for parameters and dose uncertainties change estimates and we observed statistically significant dose-response relationships for leukemia. Results were robust to the errors modeling choices.

Keywords. Statistical learning, Biostatistics, genomics, health, Survival data, censored data, Applied statistics, Bayesian statistics.

1 Structure du texte long

Ces dernières décennies, une multiplication des examens diagnostiques utilisant les rayonnements ionisants (RIs), comme les examens scanners, a été observée. Cependant, les effets sanitaires à long terme de ces expositions radiologiques d'origine médicale sont peu connus. La cohorte *Enfant Scanner* a ainsi été mise en place en 2009 à l'IRSN afin d'étudier les risques de cancers après l'exposition aux scanners pendant l'enfance. Elle inclut environ 100 000 enfants nés à partir du 1er janvier 1995 et ayant reçu au moins un examen scanner avant l'âge de 10 ans entre 2000 et 2011 dans l'un des 21 centres hospitaliers universitaires (CHUs) volontaires pour participer à l'étude. Des doses individuelles de RIs attribuables à chaque examen scanner ont été estimées au niveau de la moelle osseuse et du cerveau à partir des protocoles radiologiques utilisés par les CHUs et du logiciel NCICT 1.2 développé par le National Cancer Institute/National Institute of Health pour le calcul de dose en scanographie. Dans ce contexte, l'objectif est double : 1) pouvoir mettre en évidence, si elle existe, une association entre l'incidence de cancers (i.e., tumeurs du système nerveux central, leucémie) et la dose à l'organe reçue après la réalisation d'un ou de plusieurs examens scanners pendant l'enfance; 2) estimer le plus finement possible le niveau d'association dose-réponse ainsi que l'incertitude associée, et ce, à partir des données de la cohorte *Enfant Scanner*.

L'atteinte de ce double objectif pose plusieurs difficultés techniques. Tout d'abord, s'il existe, le risque radio-induit recherché est faible, rendant plus difficile tout test d'hypothèses ou toute procédure de sélection de modèles visant à le mettre en évidence. Par ailleurs, les variables réponses d'intérêt (i.e., âge au diagnostic du cancer) sont très fortement censurées à droite : les données disponibles sont ainsi relativement peu informatives. Enfin, les paramètres d'entrée du modèle déterministe implémenté dans NCICT 1.2 pour calculer les doses à l'organe, provenant des paramètres techniques d'acquisition des images scanner et de la morphologie des patients, sont incertains, rendant ce calcul lui-même incertain. Une non prise en compte de ces incertitudes peut mener à des estimateurs de risque biaisés, à une déformation des relations dose-réponse estimées ainsi qu'à une sous-estimation de l'incertitude associée aux estimations de risque.

Nous présenterons tout d'abord les différents modèles hiérarchiques (i.e., multi-niveaux) que nous proposons, basés sur des modèles de survie avec covariables dépendantes du temps, pour décrire l'association potentielle entre l'âge observé au diagnostic du cancer, le coefficient de risque sanitaire d'intérêt et la dose à l'organe, en tenant compte explicitement des différentes sources d'incertitude inhérentes au calcul de la dose. Nous mettrons en évidence les avantages à l'utilisation de l'approche statistique bayésienne pour mener l'apprentissage des différents modèles proposés - de grande dimension - à partir des données volumineuses mais peu informatives de la cohorte *Enfant Scanner*. Nous insisterons plus particulièrement sur la possibilité de faire de l'apprentissage par transfert, indispensable dans notre cas, pour quan-

tifier les incertitudes de dose à partir d'un échantillon de données externes. Nous proposerons un retour d'expériences quant à l'utilisation du package RStan pour mener l'apprentissage bayésien des modèles hiérarchiques proposés via un algorithme de type Monte-Carlo hamiltonien. Enfin, à partir des résultats obtenus sur données réelles, nous discuterons des avantages et des limites à l'utilisation du LOOIC (Leave-One-Out Cross-Validation Information Criterion) pour comparer les capacités prédictives des différents modèles hiérarchiques proposés et répondre à la problématique de sélection de modèles précédemment évoquée.

1.1 Contexte

La scanographie est une technique d'imagerie médicale à visée diagnostique qui délivre de faibles doses de rayonnements ionisants (RIs). Pourtant, cette technologie représente une source d'irradiation importante parmi les techniques d'imagerie diagnostique (Unscear (2008) et (2013)). Parallèlement aux gains cliniques considérables apportés par la scanographie, des interrogations apparaissent sur les risques pour la santé de ces expositions aux RIs. Des études épidémiologiques ont mis en évidence des augmentations de risque de cancer pour des expositions à de fortes doses de RIs (Little (2009) et Ron (2003)). Pour des expositions plus faibles, des incertitudes accompagnent la quantification du risque de cancer. Dans ce contexte, il apparaît nécessaire d'étudier l'incidence de cancer après l'exposition à des examens par scanographie en utilisant des schémas d'études et des méthodes statistiques qui visent à réduire l'incertitude de ces estimations de risque.

La cohorte *Enfant Scanner*, mise en place en France en 2009 par l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN), a pour objectif d'estimer le risque de cancer potentiellement induit par des examens de scanographie pendant l'enfance. Cette étude se focalise sur l'exposition pédiatrique ; les enfants étant plus sensibles aux radiations que les adultes (Unscear (2013)). Cette cohorte rétrospective inclut des enfants nés à partir du 1er janvier 1995 ayant reçu au moins un examen scanner avant l'âge 10 ans entre 2000 et 2011 dans l'un des 21 centres hospitaliers universitaires (CHU) participants à l'étude.

Un recueil rétrospectif des données d'exposition a été réalisé dans les bases de données des hôpitaux et des doses de RIs à l'organe ont été estimées à partir des protocoles radiologiques des hôpitaux. Les protocoles radiologiques précisent les paramètres techniques d'acquisition des images recommandés pour la réalisation des actes. Toutefois, selon l'objectif diagnostique de l'examen, le manipulateur en radiologie médicale peut modifier les paramètres recommandés dans le protocole, impactant la qualité de l'image et la dose délivrée de RIs. Or, les paramètres individuels ne sont pas connus. De plus, un croisement de la cohorte avec les données du Système National des Données de Santé (SNDS) a permis de recueillir les examens réalisés en dehors des centres participants à l'étude ou après la période initiale de recueil de l'exposition. Les doses de RIs de ces examens ont été estimés à partir des niveaux de référence diagnostiques (NRD) français (Roch and Aubert (2013)) - définis à partir du 75ème centile des doses mesurées pour un grand nombre d'examens - et d'un article décrivant les pratiques de 6 CHUs français entre 2010 et 2013 (Journy et al. (2018)) pour différentes catégories d'âge et régions anatomiques, à partir des données du PACS de ces CHUs.

A partir des paramètres d'acquisition sélectionnés, le logiciel NCICT 1.2 est utilisé pour

l'estimation des doses absorbées au cerveau et à la moelle osseuse (Lee et al. (2015)). Ce logiciel a été développé par le National Cancer Institute (NCI)/National Institute of Health (NIH) (Bethesda, Maryland, Etats-Unis) pour le calcul de dose en scanographie. Les estimations reposent sur une simulation du transport des particules et d'interaction avec la matière réalisée à l'aide du code de calcul Monte Carlo N-Particle eXtended (MCNPX v.2.7, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, Etats-Unis). Le logiciel intègre une librairie de fantômes modélisant de manière réaliste l'anatomie interne et développés par l'Institut du cancer de l'Université de Floride et la Commission internationale de protection radiologique (International Commission on Radiological Protection, ICRP) (Menzel et al. (2009), Bolch et al. (2020)).

1.2 Différentes sources d'incertitudes dosimétriques

Dans la cohorte *Enfant Scanner*, la dose absorbée aux organes d'intérêts ne peut pas être mesurée directement. Ainsi, une dose de RIs à l'organe est calculée pour chaque examen scanner en combinant des mesures physiques et biologiques et des modèles mathématiques impliquant des paramètres d'entrée incertains qui doivent être supposés connus pour l'estimation. Les estimations des doses de RIs à l'organe sont donc entachées d'incertitude. Cette incertitude, associée à un manque de connaissances concernant la vraie valeur de l'exposition lors d'un examen scanner, a différentes origines : a) les potentielles erreurs de mesure sur les paramètres d'acquisition des images qui n'ont pas été individuellement enregistrés mais qui sont issus des protocoles radiologiques ; b) les potentielles erreurs de mesure sur l'estimation de la dose à l'organe étant donné la méconnaissance du poids et de la taille des patients. Une erreur de mesure d'exposition fait référence à l'écart entre une exposition estimée et une valeur d'exposition réelle (inconnue). En outre, plutôt que de parler d'erreur de mesure, on peut mentionner le terme d'incertitude pour décrire le manque de connaissance précise sur la procédure d'évaluation de l'exposition et d'une imprécision de la mesure.

Les erreurs de mesure sur cette exposition radiologique peuvent avoir une structure complexe. Leur type et leur magnitude peuvent en effet changer selon le centre de radiologie, les pratiques du manipulateur en radiologie médicale, les caractéristiques du patient et l'indication de l'examen. Etant donné la méconnaissance de tout le contexte de l'exposition, l'estimation des doses est basée sur des normes, que ce soit pour les paramètres techniques d'acquisition des images ou la morphologie des patients. Il s'agit alors d'une stratégie d'évaluation groupée de l'exposition radiologique dans le sens où une même exposition est attribuée à tous les patients ayant les mêmes caractéristiques (âge, sexe) et recevant le même type d'examen (centre de radiologie, date de l'examen, zone anatomique explorée). Une telle stratégie est à l'origine d'erreurs de mesure de type Berkson. En effet, elle sous-estime la variabilité des expositions individuelles.

Si elles sont non ou mal prises en compte, ces diverses sources d'incertitude peuvent remettre en question la validité de l'inférence statistique. Elles peuvent mener à des estimateurs de risque biaisés, à une déformation des relations dose-réponse, à une sur- ou sous-estimation de l'incertitude associée aux estimations de risque et à une baisse de la puissance statistique

(Carroll (1998) et Carroll et al. (2006)). En épidémiologie des RIs, cela peut conduire à ne pas détecter certaines associations faibles entre expositions à de faibles doses et risques de cancers ou, à détecter par erreur des associations là où il n'y en a pas.

Nous avons utilisé une approche hiérarchique bayésienne pour étudier l'impact des incertitudes dosimétriques sur les estimations de risque de cancer dans la cohorte *Enfant Scanner*. L'approche par modélisation hiérarchique, basée sur une combinaison de sous-modèles reposant sur des hypothèses d'indépendances conditionnelles, fournit un cadre de travail flexible pour la description de sources d'incertitude multiples et hétérogènes. Le choix du paradigme bayésien permet quant à lui de mener l'inférence simultanée de tous les paramètres inconnus de ces modèles. Le modèle hiérarchique que nous proposons est composé de trois sous-modèles liés par des hypothèses d'indépendance conditionnelle :

- Le sous-modèle de maladie : il définit la relation entre la vraie dose cumulée aux rayonnements et le risque de cancer ;
- Le sous-modèle de mesure de la dose : il définit la relation entre la vraie dose de RIs reçue par le patient lors de l'examen scanner et la dose estimée par le logiciel NCICT à partir d'une morphologie sélectionnée en fonction de l'âge du patient ;
- Le sous-modèle de mesure des paramètres : il définit la relation entre les paramètres réellement utilisés lors de l'examen scanner et les paramètres qui ont été recommandés dans le protocole radiologique ou issus de la littérature.

1.3 Le sous-modèle de maladie

Les analyses ont été restreintes aux cancers pédiatriques les plus fréquents, à savoir les tumeurs du SNC, la leucémie et les lymphomes (Lacour et al. (2010)). Comme dans la plupart des études de cohorte analysant les risques associés à la scanographie, l'information sur l'indication des examens est indisponible dans la cohorte *Enfant Scanner*. Les motifs de recours aux examens radiologiques sont cependant de nature à biaiser les estimations de risque radio-induit (par biais d'indication), voire de conduire à des conclusions erronées (par causalité inverse) et doivent être pris en compte dans les analyses. Le biais d'indication existe dès lors que les individus non exposés et exposés à différents niveaux de dose ne sont pas comparables en termes de risque de cancer "spontané" (indépendamment du risque radio-induit potentiel) du fait que le recours à l'examen est influencé, voire justifié, par des caractéristiques (facteurs de risque) liées à l'évènement d'intérêt (risque de cancer). Négliger la présence de tels facteurs de prédisposition (FPs) pourrait alors conduire à une surestimation de la relation dose-réponse associée à l'exposition radiologique. Pour les analyses de risque, cet éventuel biais de confusion est pris en compte par une analyse unique des patients ne présentant pas un FP au cancer pour le site tumoral étudié. Un phénomène de causalité inverse apparaît lorsque l'initiation tumorale précède et justifie le recours à l'examen, au lieu d'être consécutive à l'exposition. La possibilité de biais par causalité inverse est étudiée ici en appliquant une période d'exclusion de 2 ans. Les enfants ayant une date de sortie d'étude

antérieure à la fin de la période d'exclusion sont donc exclus de l'analyse. L'exposition à la scanographie est caractérisée par la dose cumulée (en mGy) reçue au cerveau (pour l'analyse du risque de tumeur du SNC) ou à la moelle osseuse (pour l'analyse du risque de leucémie ou de lymphome). Le cumul des doses aux organes est réalisé à partir du premier examen (entrée dans la cohorte) jusqu'au début d'une période de latence (ou lag) précédant la sortie d'étude. Bien que le "lag" traduise habituellement une hypothèse sur le délai de latence entre une exposition et la survenue de cancer, il est appliqué ici principalement pour limiter la possibilité de causalité inverse entre l'exposition à la scanographie et l'incidence de cancer. D'après la littérature (Pearce et al. (2012), Brasme et al. (2012)), on considère une période de latence de 5 ans pour les tumeurs du SNC et 2 pour la leucémie et les lymphomes.

Soit T_i l'âge au diagnostic du cancer d'intérêt du patient $i \in \{1, \dots, n\}$. Soit C_i le minimum entre l'âge au diagnostic d'un autre cancer, l'âge au décès, l'âge au 31 décembre 2016 et le 18ème anniversaire du patient i . On observe la variable continue positive $Y_i = \min(T_i, C_i)$ et la variable binaire $\delta_i = 1$ si $T_i \leq C_i$ (i.e. que la patient i a subit le cancer d'intérêt) et $\delta_i = 0$ si $T_i > C_i$ (i.e. que le patient i aurait subit le cancer d'intérêt après l'âge C_i). On modélise la relation entre l'exposition cumulée au RIs $D_i^{cum}(t)$ et l'âge au diagnostic de cancer par un modèle de survie à risques proportionnels :

$$h_i(t) = h_0(t) \times HR_i(t; \beta) \quad (1)$$

On suppose un risque de base constant au cours du temps : $h_0(t) = \lambda$. Pour modéliser l'association entre le cancer d'intérêt et la dose de RIs, on distingue :

- Le modèle en excès de risque (*Excess Hazard Ratio (EHR)*) : $HR_i(t; \beta) = 1 + EHR_i(t; \beta) = 1 + \beta \cdot D_i^{cum}(t)$. β est le coefficient de risque inconnu d'intérêt, sujet à la contrainte $\beta \cdot D_i^{cum}(t) > -1$ pour assurer la positivité de $h_i(t)$.
- Le modèle de Cox : $HR_i(t; \beta) = \exp(\beta \times D_i^{cum}(t))$.

1.4 Le sous-modèle de mesure de la dose

Ce sous-modèle décrit la relation entre la vraie dose de rayonnements reçue par le patient et la dose de rayonnements estimée par le logiciel NCICT à partir d'une morphologie type. Soit $D_{i,k}^{reel}(t)$ la vraie dose de RIs reçue par le patient i au temps t pour un examen défini par le protocole k (inconnue). $D_{i,k}^{NCICT}(t)$ représente la dose estimée par le logiciel NCICT à partir d'une morphologie type pour l'examen de type k du patient i au temps t . La dose $D_{i,k}^{NCICT}(t)$ est attribuée à tous les patients qui reçoivent l'examen défini par le protocole k - mêmes paramètres techniques d'acquisition de l'image - à un âge identique. Pourtant, le rayonnement délivré sera plus ou moins atténué selon la corpulence des patients. Ainsi on suppose une erreur de type Berkson dans le sens où l'exposition mesurée sous-estimerait la variabilité inter-individuelle. Pour respecter la positivité des quantités $D_{i,k}^{reel}(t)$ et $D_{i,k}^{NCICT}(t)$, on suppose une erreur de mesure multiplicative. De plus, l'erreur de mesure

est dite non-différentielle car on suppose qu'elle ne contient aucune information concernant le risque de cancer. Ainsi, nous modélisons l'erreur de mesure de Berkson comme suit :

$$D_{i,k}^{reel}(t) = D_{i,k}^{NCICT}(t) \times U_{i,k}^D(t) \quad (2)$$

Les termes d'erreur de mesure $U_{i,k}^D(t)$ sont supposés indépendants et suivent une distribution log-normale d'espérance $-\sigma_{D,k}^2/2$ et de variance $\sigma_{D,k}^2$:

$$U_{i,k}^D(t) \sim \mathcal{LN}\left(-\frac{\sigma_{D,k}^2}{2}, \sigma_{D,k}^2\right) \quad (3)$$

Dans un premier temps, on suppose une erreur homoscédastique qui implique une variance d'erreur identique pour tous les examens : $\sigma_{D,k}^2 = \sigma_D^2, \quad \forall k$. Pour prendre en compte la variation de la magnitude de l'erreur selon la catégorie d'examen, définie selon la zone anatomique explorée et l'âge du patient, on suppose l'existence de C paramètres de variance ($\sigma_{D,1}^2, \dots, \sigma_{D,C}^2$) tels que $\sigma_{D,k}^2 = \sigma_{D,C(k)}^2, \quad \forall k \in C(k)$.

La paramétrisation 3 implique que $E(U_{i,k}^D(t)) = 1$ et que $D_{i,k}^{reel}(t)$ est un estimateur sans biais de la dose estimée $D_{i,k}^{NCICT}(t)$:

$$E(D_{i,k}^{reel}(t) | D_{i,k}^{NCICT}(t)) = D_{i,k}^{NCICT}(t) \quad (4)$$

Pour modéliser la situation où la dose mesurée serait systématiquement sur-évaluée (ou sous-évaluée), on ajoute un biais systématique :

$$D_{i,k}^{reel}(t) = D_{i,k}^{NCICT}(t) \times B_k^D \times U_{i,k}^D(t) \quad (5)$$

avec B_k^D le biais systématique tel que :

$$E(D_{i,k}^{reel}(t) | D_{i,k}^{NCICT}(t)) = B_k^D \times D_{i,k}^{NCICT}(t) \quad (6)$$

De la même manière que pour $\sigma_{D,k}^2$, on considère deux structures pour B_k^D :

- $B_k^D = B^D, \quad \forall k$
- $B_k^D = B_{C(k)}^D, \quad \forall k \in C(k)$

1.5 Le sous-modèle de mesure des paramètres

Tout d'abord, on réalise une analyse de sensibilité globale. Soit f la fonction sous-jacente au logiciel NCICT pour l'estimation des doses. Si on note Y l'estimation de la dose à l'organe (cerveau ou moelle osseuse) et X les paramètres d'entrée du logiciel NCICT, alors on utilise les effets de Shapley (Il Idrisse et al. (2021)) pour allouer à chaque paramètre X une part de la variance de Y . Ainsi, on identifie les paramètres les plus influents : le début et la fin de la zone anatomique, la charge (mAs), le pas de l'hélice (pitch) et la tension (kVp).

On commence par étudier l'incertitude associée aux paramètres influents qui sont connus : mAs, pitch et $CTDI_{vol}$ qui est une combinaison des deux précédents paramètres pour l'estimation des doses des examens du SNDS. Notons $P_{i,k}^{reel}(t)$ le paramètre continu réellement utilisé lors de l'examen de type k du patient i au temps t , considéré comme une variable latente, et P_k^{prot} le paramètre recommandé dans le protocole (ou issu de la littérature) pour un examen du type k . Le paramètre du protocole P_k^{prot} est utilisé pour estimer les doses à l'organe de tous les examens de type k . Pourtant, selon l'indication de l'examen ou la morphologie du patient, le manipulateur en radiologie médicale peut utiliser une autre valeur de paramètre $P_{i,k}^{reel}(t)$ qui est inconnue. On suppose alors une erreur de mesure multiplicative de type Berkson pour les paramètres continus :

$$P_{i,k}^{reel}(t) = P_k^{prot} \times U_{i,k}^P(t) \quad (7)$$

On suppose que les termes d'erreur de mesure $U_{i,k}^P(t)$ sont indépendants et suivent une distribution log-normale :

$$U_{i,k}^P(t) \sim \mathcal{LN} \left(-\frac{\sigma_{P,k}^2}{2}, \sigma_{P,k}^2 \right) \quad (8)$$

Comme pour le modèle de mesure de dose, on suppose deux structures d'erreur :

- Homoscédastique : $\sigma_{P,k}^2 = \sigma_P^2, \quad \forall k$
- Hétéroscédastique : $\sigma_{P,k}^2 = \sigma_{P,C(k)}^2, \quad \forall k \in C(k)$

En outre, on ajoute un biais systématique via l'écriture suivante :

$$P_{i,k}^{reel}(t) = P_k^{prot} \times B_k^P \times U_{i,k}^P(t) \quad (9)$$

avec $B_{i,k}^P(t)$ le biais systématique tel que :

$$E(P_{i,k}^{reel}(t) | P_k^{prot}) = B_k^P \times P_k^{prot} \quad (10)$$

et pour lequel on considère deux structures :

- $B_k^P = B^P, \quad \forall k$
- $B_k^P = B_{C(k)}^P, \quad \forall k \in C(k)$

Désormais, on s'intéresse aux paramètres discrets, kVp, début et fin de la zone d'exploration. Notons $L_{i,k}^{reel}(t)$ le paramètre discret réellement utilisé lors de l'examen de type k du patient i au temps t , considéré comme une variable latente, et L_k^{prot} le paramètre recommandé dans le protocole (ou issu de la littérature) pour un examen du type k . On modélise la divergence entre le paramètre réel et inconnu $L_{i,k}^{reel}(t)$ et le paramètre recommandé L_k^{prot} à l'aide d'une matrice de probabilités de classification :

$$p_{x,y}^L = P(L_{i,k}^{reel}(t) = y \mid L_k^{prot} = x), \quad \forall x, y \in 1, \dots, X \quad (11)$$

où X représente le nombre de valeurs possibles pour le paramètre L .

1.6 Inférence bayésienne

Dans un premier temps, pour inférer le modèle hiérarchique dans le cadre bayésien, des distributions a priori faiblement informatives ont été choisies pour tous les paramètres inconnus. Dans un second temps, des données externes ont été utilisées pour spécifier des lois a priori informatives. En effet, l'information contenue dans les données pour l'estimation du risque est faible. Inclure de l'information a priori permet alors de réduire l'incertitude de l'estimation des paramètres du modèle de maladie. Pour construire des lois a priori informatives pour les coefficients de risque, on utilise une autre cohorte européenne qui permet l'étude de l'association entre le risque de cancer et l'exposition aux examens scanner pendant l'enfance. De plus, dans les données de la cohorte *Enfant-Scanner*, il n'y a aucune information qui permette l'estimation des sous-modèles de mesure. En effet, on ne connaît ni les paramètres techniques réellement utilisés lors de l'acquisition des images, ni l'estimation de la dose qui prend en compte le poids et la taille des patients. Il apparaît donc indispensable de spécifier des distributions a priori informatives basées sur un autre jeu de données qui est supposé partager les mêmes caractéristiques que les données originales. Pour atteindre cet objectif, nous utilisons de l'apprentissage par transfert (Launay et al. (2015)) qui consiste à estimer un modèle sur des données externes et d'utiliser les estimations résultantes comme information a priori. Plus précisément, nous utilisons un échantillon de données du PACS françaises et espagnoles. Pour chaque examen enregistré dans les données du PACS, on a accès aux paramètres techniques utilisés pour la réalisation de l'image. De plus, on utilise des courbes de croissance pour associer chaque examen du PACS à différentes morphologies selon l'âge du patient (Heude et al. (2019)) et comparer les estimations de doses basées sur l'âge et sur la morphologie. Ainsi, les paramètres inconnus des sous-modèles de mesure sont estimés simultanément sur les données du PACS et les données de la cohorte.

Un algorithme HMC (Betancourt (2017), Monnahan et al. (2017)) implémenté dans Stan avec le package R `rstan` a été utilisé pour échantillonner dans la loi a posteriori jointe des paramètres inconnus et des variables latentes du modèle hiérarchique présenté ci-dessus.

1.7 Résultats et discussion

L'objectif de cette analyse était de prendre en compte les incertitudes dosimétriques dans l'estimation du risque de cancer dans la cohorte *Enfant Scanner*. Les structures d'erreur considérées sont complexes, avec de multiples variables possiblement erronées, des biais systématiques et des variances d'erreurs hétéroscédastiques. Quand on ne prend pas en compte les incertitudes dosimétriques, on ne met pas en évidence d'augmentations significatives des risques de tumeurs du SNC et de leucémie quand les doses au cerveau ou à la moelle osseuse augmentent de 10 mGy. Après avoir considéré différentes sources d'incertitude dosimétrique, une association positive statistiquement significative est mise en évidence entre l'exposition aux rayonnements et le risque de leucémie. De plus, le modèle de Cox exhibe de meilleures performances prédictives que le modèle en EHR. Le rapport de risque instantané (HR) de leucémie corrigé associé à la dose cumulée à la moelle osseuse a été estimé, avec un modèle de Cox, à 1,15 pour 10 mGy (IC à 95% : [1,02 ; 1,22]). Toutefois, compte-tenu

des hypothèses de modélisation faites dans le modèle hiérarchique, aucun impact notable des différentes sources d'incertitude considérées sur les estimations de doses n'a été mis en évidence sur le risque de tumeurs du SNC. Ainsi l'association entre le risque de tumeurs du SNC et la dose cumulée au cerveau reste statistiquement non significative après prise en compte des incertitudes dosimétriques, avec un HR égal à 1,04 pour 10 mGy (IC à 95% : [1,00 ; 1,06]). En outre, il a été montré que les résultats obtenus sont robustes aux différents choix de modélisation considérés. Aucune modification substantielle de l'HR estimé n'a été observée en faisant varier les hypothèses de modélisation des erreurs de mesure, excepté lorsque l'existence d'un biais systématique a été supposée, menant à une diminution de l'incertitude associée à l'estimation du risque de leucémie.

Pour évaluer l'influence des hypothèses de modélisation sur les estimation du risque de cancer, nous avons mené une étude de simulations à partir des données d'exposition de la cohorte *Enfant Scanner*. Ainsi nous montrons qu'une mauvaise spécification du modèle de maladie mène à un biais dans les estimations du risque. Néanmoins, l'inférence d'un modèle de maladie seul sur des données qui présentent des erreurs de mesure est correcte. Des problèmes peuvent tout de même survenir quand la structure des erreurs est complexe - variance d'erreur et biais systématique qui dépendent de la catégorie de l'examen - est que les hypothèses de modélisation des erreurs de mesure ne sont pas adéquates. De plus, l'étude de simulations nous a permis d'évaluer les performances du LOOIC dans la sélection de modèles. Malgré de bons résultats dans la comparaison des modèles de Cox et EHR quand la vraie valeur de l'association entre l'exposition et l'incidence de cancer est positive, le LOOIC ne réussit pas à hiérarchiser les modèles - Cox, EHR et absence de risque - quand le vrai risque est nul. De la même manière, le LOOIC semblait instable sur les données réelles et ne permettait pas de comparer les structures latentes des modèles d'erreurs de mesure.

Bibliographie

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) (2008), Sources and Effects of Ionizing Radiation, Volume I: Report to the General Assembly. Annex A: Medical radiation exposures, *UNSCEAR 2008 Report*.

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) (2013), Sources and Effects of Ionizing Radiation, Volume II: Scientific findings on effects of radiation exposure of children. Annex B: Effects of radiation exposure of children, *UNSCEAR 2013 Report*.

Little, M. P. (2009), Cancer and non-cancer effects in Japanese atomic bomb survivors, *Journal of Radiological Protection*, 29.2A, A43.

Ron, E. (2003), Cancer risks from medical radiation, *Health physics*, 85.1, pp. 47–59.

Roch, P. and Aubert B. (2013), French diagnostic reference levels in diagnostic radiology, computed tomography and nuclear medicine: 2004–2008 review, *Radiation protection dosimetry*, 154(1), pp. 52–75.

- Journy, J. et al. (2018), Individual radiation exposure from computed tomography: a survey of paediatric practice in French university hospitals, 2010–2013, *European Radiology*, 28(2), pp. 630–641.
- Lee, C. et al. (2015), NCICT: a computational solution to estimate organ doses for pediatric and adult patients undergoing CT scans, *Journal of Radiological Protection*, 35(4), p. 891.
- Menzel, H. G. and Clement, C. and DeLuca, P. (2009), ICRP Publication 110. Realistic reference phantoms: an ICRP/ICRU joint effort. A report of adult reference computational phantoms, *Annals of the ICRP*, 39(2), pp. 1–164.
- Bolch, W. E. et al. (2020), ICRP Publication 143: paediatric reference computational phantoms, *Annals of the ICRP*, 49(1), pp. 5–297.
- Carroll, R. J. (1998), Measurement error in epidemiologic studies, *Encyclopedia of biostatistics*, 3, pp. 2491–2519.
- Carroll, R. J. and Ruppert, D. and Stefanski, L. A. and Crainiceanu, C. M. (2006), Measurement error in nonlinear models: a modern perspective. 2nd Edition, *Chapman Hall*.
- Lacour, B. et al. (2010), Incidence of childhood cancer in France, *European Journal of Cancer Prevention*, 19.3, pp. 173–181.
- Pearce, M. S. et al. (2012), Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study, *The Lancet*, 380(9840), pp. 499–505.
- Brasme, J. F. et al. (2012), Delays in diagnosis of paediatric cancers: a systematic review and comparison with expert testimony in lawsuits, *The lancet oncology*, 13(10), e445–e459.
- Il Idrissi, M. and Chabridon, V. and Iooss, B. (2021), Developments and applications of Shapley effects to reliability-oriented sensitivity analysis with correlated inputs, *Environmental Modelling Software*, 143, p. 105115.
- Launay, T. and Philippe, A. and Lamarche, S. (2015), Construction of an informative hierarchical prior for a small sample with the help of historical data and application to electricity load forecasting, *Test*, 24(2), pp. 361–385.
- Heude, B. et al. (2019), A big-data approach to producing descriptive anthropometric references: a feasibility and validation study of paediatric growth charts, *The Lancet Digital Health*, 1(8), e413–e423.
- Betancourt, M. (2017), A conceptual introduction to Hamiltonian Monte Carlo, *arXiv preprint*, 1701.02434.
- Monnahan, C. C. and Thorson, J. T. and Branch, T. A. (2017), Faster estimation of Bayesian models in ecology using Hamiltonian Monte Carlo, *Methods in Ecology and Evolution*, 8(3), pp. 339–348.