

Exposition aux procédures de cardiologie interventionnelle pendant l'enfance et risque de cancer : Etude COCCINELLE

Kossi D Abalo¹, Serge Dreuil², Sophie Malekzadeh-Milani³, Sébastien Hascoët⁴, Sarah Cohen⁴, Claire Dauphin⁵, Sylvie Di Filippo⁶, Stéphanie Douchin⁷, François Godart⁸, Patrice Guérin⁹, Pauline Helms¹⁰, Clément Karsenty¹¹, Bruno Lefort¹², Pierre Mauran¹³, Caroline Ovaert¹⁴, Jean-François Piéchaud¹⁵, Jean-Benoît Thambo¹⁶, Tiphaine Feuillet¹⁷, Klervi Leuraud¹, Damien Bonnet³, Marie-Odile Bernier¹, Estelle Rage¹.

ORGANISMES D'APPARTENANCE

1. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), PSE-SANTE/SESANE/Laboratoire d'Epidémiologie (LEPID), BP 17, 92262 Fontenay-aux-Roses, France
2. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), PSE-SANTE/SER/UEM, BP 17, 92262 Fontenay-aux-Roses, France
3. M3C-Necker, Hôpital universitaire Necker-Enfants malades, Université de Paris, Paris, France
4. Département de Cardiologie, Hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis Robinson, France
5. Département de Cardiologie, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
6. Département de cardiologie pédiatrique et de cardiologie congénitale, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France.
7. Service de cardiopédiatrie, hôpital couple enfant, CHU Grenoble Alpes, 38043 Grenoble cedex 9, France
8. Service de Cardiologie Infantile et Congénitale, Institut Cœur Poumon, 59037 Lille Cedex France
9. CHU Nantes, INSERM, Nantes Université, Clinique Cardiologique et des Maladies Vasculaires, CIC 1413, Institut du Thorax, Nantes, France.
10. Unité de cardiopédiatrie, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France
11. Département de cardiologie pédiatrique et congénitale, Hôpital enfant et INSERM U1048, I2MC, Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, Université de Toulouse, France
12. Institut des Cardiopathies Congénitales, CHRU Tours, 49 boulevard Béranger, 37000 Tours, France
13. Unité de cardiologie pédiatrique et congénitale, American Memorial Hospital, CHU de Reims, 47 rue Cognacq-Jay, 51092 Reims Cedex, France
14. Cardiologie pédiatrique et congénitale, Timone enfants, AP-HM et INSERM 1251, Aix-Marseille Université, Marseille France
15. Institut Hospitalier Jacques-Cartier, 91300 Massy, France.

16. Département de cardiologie pédiatrique et adulte, Centre Hospitalier et Universitaire de Bordeaux, 33600 Pessac, France

17. AMAREXIA, 11 rue Claude Chahu, 75116 Paris, France

Adresse

Kossi Abalo, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), PSE-SANTE/SESANE/Laboratoire d'Epidémiologie (LEPID), BP 17, 92262 Fontenay-aux-Roses, France. Email: kossi.abalo@irsn.fr, tel: +33 (0)1 58 35 72 25.

Introduction

L'utilisation des rayonnements ionisants (RI) dans les pratiques médicales a permis des avancées notables dans la prise en charge des patients. Grâce aux progrès technologiques et médicaux, les procédures de cardiologie interventionnelle (PCI) permettent aujourd'hui le diagnostic et le traitement des cardiopathies congénitales qui autrefois nécessitaient une chirurgie lourde, avec des risques de complication.

L'utilisation des PCI est en augmentation depuis les années 1990 (Lucas et al. 2006; Yang et al. 2015; Beauséjour Ladouceur et al. 2016). Cette augmentation peut donner lieu à des expositions relativement élevées aux RI notamment pour les procédures complexes (Koenig, Mettler, et Wagner 2001; Wagner 2007; Mercuri et al. 2008). En outre, les recherches ont montré que les enfants sont plus sensibles aux RI (Preston et al. 2007; Hsu et al. 2013).

Le risque de cancer chez les patients porteurs de cardiopathie congénitale exposés aux RI lors des PCI a été relativement peu documenté (Bjørge et al. 2008; Fisher et al. 2012; Harbron et al. 2018; Lee et al. 2015; McLaughlin et al. 1993; Modan et al. 2000). Chez les patients pédiatriques, certaines études ont rapporté un risque élevé de cancer (Harbron et al. 2018; Modan et al. 2000), tandis que d'autres n'ont pas mis en évidence de risque significatif (McLaughlin et al. 1993). L'étude COCCINELLE (COhorte sur le risque de Cancer après Cardiologie INterventionNELLE) vise à évaluer le risque de cancer après exposition aux RI lors des PCI pendant l'enfance en France. L'objectif de la présente étude est de décrire la cohorte et d'analyser l'incidence des cancers dans cette population par rapport à la population générale.

Matériels et Méthodes

La cohorte COCCINELLE est une cohorte nationale multicentrique rétrospective. Elle a inclus des patients ayant reçu au moins une PCI avant l'âge de 15 ans entre 2000 et 2013 dans l'un des 15 centres participant à l'étude. Les patients sont suivis depuis la date de la première PCI enregistrée jusqu'à la date de sortie, c'est-à-dire la date du décès, la date du premier diagnostic de cancer, la date du 18^{ème} anniversaire ou le 31 décembre 2015. La cohorte a été croisée avec le Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (Insee) afin d'obtenir le statut vital de chaque participant et avec le Registre National des Cancers de l'Enfant afin d'identifier les cas de cancer survenus dans la cohorte. Les cas de cancer ont été classés selon la Classification Internationale des Cancers de l'Enfant 3^{ème} version (International Classification of Childhood Cancer, third version (ICCC3)) (Steliarova-Foucher et al. 2005).

Une comparaison externe de l'incidence de cancer dans la cohorte avec celle de la population générale en France a été effectuée. Des ratios d'incidence standardisée (SIR) ont été estimés en faisant le rapport entre le nombre de cas observés dans la cohorte et le nombre de cas attendus, sur la base des taux d'incidence nationaux. La standardisation a porté sur l'âge à la

fin du suivi (0-1 an, 1-5 ans, 5-10 ans et 10-15 ans), sur l'année calendaire (2000-2005, 2005-2010 et 2010-2015) et sur le sexe (hommes et femmes). L'approximation de Breslow et Day (Breslow et Day 1987) a été utilisée pour estimer les intervalles de confiance (IC) à 95% des SIR. Les estimations des SIR ont porté sur cinq groupes de cancer : cancers tous les sites confondus (c'est-à-dire tous les sites tumoraux ICCC3 : I - XII), les leucémies (ICCC3 : Ia, Ib, Id, Ie), les lymphomes (ICCC3 : IIa-IIc), les tumeurs du système nerveux central (SNC) (ICCC3 : IIIb, IIIc, IIIe, IIIf) et les cancers solides (ICCC3 : IV, VI, VIII - XII) en excluant les tumeurs du SNC. Des estimations des SIR en fonction du degré d'exposition défini selon le nombre de PCI reçue (1, 2 et ≥ 3) ont été réalisées.

Résultats

La cohorte entière était composée de 17 104 sujets, dont 51 % de sexe masculin. Le suivi médian était de 5,9 ans (intervalle inter quartile (IQR) 6,4 ans) avec un total de 110 335 personnes-années. Les patients âgés de moins d'un an à leur première PCI représentaient 38,7 % de l'ensemble de la cohorte. L'âge médian à la sortie de la cohorte était de 10,8 ans (IQR 9,3 ans).

Au total, 22 227 PCI ont été enregistrées dans la cohorte. Le nombre de procédures reçues par patient variait de 1 à 14 ; environ 82 % des sujets de l'étude n'ont reçu qu'une seule procédure. Les procédures diagnostiques représentaient 8 931 (40,2 %) de toutes les procédures effectuées.

Cinquante-neuf cas de cancer ont été enregistrés entre 2000 et 2015, dont 34 (57,6 %) concernaient des sujets de sexe masculin. L'âge médian au moment du diagnostic du cancer était de 7,4 ans (IQR 10,4 ans). Trente-quatre des 59 cancers ont été diagnostiqués au moins deux ans après les premières PCI, avec 13 (38,2%) lymphomes, 7 (20,6%) leucémies et 14 (41,2%) cancers solides. Les SIR étaient élevés pour tous les sites de cancers confondus (SIR = 3,8 [2,9 - 4,9]), les leucémies (SIR = 3,3 [2,0 - 5,4]), les lymphomes (SIR = 14,9 [9,9 - 22,5]) et les cancers solides à l'exclusion des tumeurs du SNC (SIR = 3,3 [2,0 - 5,5]) comparés à la population générale. Les SIR étaient élevés quel que soit le nombre de PCI reçues (1, 2 ou ≥ 3) : $SIR_{1 \text{ procédure}} = 3,7 [2,7 - 4,9]$, $SIR_{2 \text{ procédures}} = 3,2 [1,5 - 6,8]$ et $SIR_{\geq 3 \text{ procédures}} = 6,1 [3,0 - 12,1]$ (p-value de tendance 0,2).

Discussion et conclusion

Les résultats de la présente étude sont cohérents avec ceux déjà rapportés dans la littérature (Harbron et al. 2018; Modan et al. 2000). Modan et al. ont examiné les dossiers de 674 enfants qui avaient reçu une PCI entre 1950 et 1970 et ont mis en évidence des incidences élevées de cancer, toutes causes confondues (SIR = 2,3 [1,2 - 4,1]) et des lymphomes (SIR = 6,3 [1,7 - 16,2]) (Modan et al. 2000). Une autre étude de cohorte de 11 270 enfants ayant reçu une PCI avant l'âge de 22 ans au Royaume-Uni, a montré que les incidences des cancers tous les sites confondus (SIR = 2,32 [1,65 - 3,17]) et des lymphomes (SIR = 8,34 [5,22 - 12,61]) étaient plus élevées dans la cohorte que dans la population générale ; mais après censure des sujets transplantés, l'incidence pour tout cancer n'était plus élevée (SIR = 0,90 [0,49 - 1,49]) (Harbron et al. 2018). A l'opposé de ces études, McLaughlin a étudié 3 915 enfants canadiens qui avaient subi au moins une PCI avant l'âge de 18 ans entre 1950 et 1965 et qui ont été suivis jusqu'en 1986. Les résultats de cette étude ont montré que l'incidence des cancers n'était pas significativement élevée dans la cohorte comparée à la population générale (SIR = 0,75 [0,4 - 1,2]) pour tous les sites de cancers confondus (McLaughlin et al. 1993). Une étude conduite chez les adultes présentant une cardiopathie congénitale a mis en évidence des incidences élevées de cancer toutes causes confondues, avec une augmentation du risque lorsque le nombre de procédures reçues augmentait (Cohen et al. 2018).

Cependant il est important de souligner que la présente étude ne permet pas de discriminer l'impact d'un contexte génétique ou médical particulier, de celui des RI sur cette augmentation

d'incidence. Des estimations de doses pour les PCI réalisées sont actuellement en cours afin de fournir des données dosimétriques précises pour chaque patient de l'étude. Les doses cumulées aux organes seront utilisées dans les analyses dose-réponse du risque de cancer. En outre, les patients pédiatriques porteurs de cardiopathie peuvent recevoir d'autres procédures diagnostiques telles que la scanographie, la radiographie et la médecine nucléaire. Il est important de prendre en compte ces différentes sources d'exposition car elles peuvent contribuer de manière significative à la dose cumulée totale délivrée aux organes. Des analyses complémentaires de la cohorte aborderont cette question dans les modèles d'estimation des risques.

En conclusion, cette analyse montre des incidences élevées pour tous les sites de cancers confondus, les leucémies, les lymphomes et les cancers solides (à l'exclusion des tumeurs du SNC) dans la cohorte COCCINELLE par rapport à la population générale, mais ces résultats doivent être complétés par une analyse dose-réponse évaluant la relation entre les doses de RI reçus lors des PCI et l'occurrence de cancer dans le suivi des patients.

Références

- Beauséjour Ladouceur, Virginie, Patrick R Lawler, Michelle Gurvitz, Louise Pilote, Mark J Eisenberg, Raluca Ionescu-Ittu, Liming Guo, et Ariane J Marelli. 2016. « 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* 133 (1): 12-20.
- Bjørge, Tone, Sven Cnattingius, Rolv Terje Lie, Steinar Tretli, et Anders Engeland. 2008. « 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 Epidemiology and Prevention Biomarkers* 17 (3): 500-506.
- Breslow, N E, et N E Day. 1987. *Statistical Methods in Cancer Research Volume II: The Design and Analysis of Cohort Studies*. IARC Scientific Publication. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.: IARC Scientific Publication No. 82. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Statistical-Methods-In-Cancer-Research-Volume-II-The-Design-And-Analysis-Of-Cohort-Studies-1986>.
- Cohen, Sarah, Aihua Liu, Michelle Gurvitz, Liming Guo, Judith Therrien, Claudie Laprise, Jay S Kaufman, Michal Abrahamowicz, et Ariane J Marelli. 2018. « Exposure to low-dose ionizing radiation from cardiac procedures and malignancy risk in adults with congenital heart disease ». *Circulation* 137 (13): 1334-45.
- Fisher, Paul Graham, Peggy Reynolds, Julie Von Behren, Suzan L Carmichael, Sonja A Rasmussen, et Gary M Shaw. 2012. « Cancer in children with nonchromosomal birth defects ». *The Journal of pediatrics* 160 (6): 978- 83.
- Harbron, Richard W., Claire-Louise Chapple, John J. O'Sullivan, Choonsik Lee, Kieran McHugh, Manuel Higuera, et Mark S. Pearce. 2018. « Cancer incidence among children and young adults who have undergone x-ray guided cardiac catheterization procedures ». *European Journal of Epidemiology* 33 (4): 393-401. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0357-0>.
- Hsu, Wan-Ling, Dale L Preston, Midori Soda, Hiromi Sugiyama, Sachiyo Funamoto, Kazunori Kodama, Akiro Kimura, Nanao Kamada, Hiroo Dohy, et Masao Tomonaga. 2013. « The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950–2001 ». *Radiation research* 179 (3): 361-82.
- Koenig, Titus R, Fred A Mettler, et Louis K Wagner. 2001. « Skin injuries from fluoroscopically guided procedures: part 2, review of 73 cases and recommendations for minimizing dose delivered to patient ». *American Journal of Roentgenology* 177 (1): 13-20.
- Lee, Yu-Sheng, Yung-Tai Chen, Mei-Jy Jeng, Pei-Chen Tsao, Hsiu-Ju Yen, Pi-Chang Lee, Szu-Yuan Li, Chia-Jen Liu, Tzeng-Ji Chen, et Pesus Chou. 2015. « The risk of cancer in patients with congenital heart disease: a nationwide population-based cohort study in Taiwan ». *PLoS One* 10 (2): e0116844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116844>.
- Lucas, F Lee, Michael A DeLorenzo, Andrea E Siewers, et David E Wennberg. 2006. « Temporal trends in the utilization of diagnostic testing and treatments for cardiovascular disease in the United States, 1993–2001 ». *Circulation* 113 (3): 374-79.
- McLaughlin, John R, Nancy Kreiger, M Peggy Sloan, Leland N Benson, Shelly Hilditch, et E AILEEN Clarke. 1993. « An historical cohort study of cardiac catheterization during childhood and the risk of cancer ». *International journal of epidemiology* 22 (4): 584-91.
- Mercuri, M, GR Moran, L Gauthier, T Sheth, JL Velianou, et MK Natarajan. 2008. « Radiation dose in interventional cardiology procedures: urgent need for monitoring dose and establishing diagnostic reference levels. » *Healthcare quarterly (Toronto, Ont.)* 11 (1): 76-83.

- Modan, Baruch, Lital Keinan, Tzvia Blumstein, et Siegal Sadetzki. 2000. « Cancer following cardiac catheterization in childhood ». *International journal of epidemiology* 29 (3): 424-28.
- Preston, DL, E Ron, S Tokuoka, S Funamoto, N Nishi, M Soda, K Mabuchi, et K Kodama. 2007. « Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998 ». *Radiation research* 168 (1): 1-64.
- Steliarova- Foucher, Eva, Charles Stiller, Brigitte Lacour, et Peter Kaatsch. 2005. « International classification of childhood cancer ». *Cancer* 103 (7): 1457-67.
- Wagner, LK. 2007. « Radiation injury is a potentially serious complication to fluoroscopically-guided complex interventions ». *Biomedical imaging and intervention journal* 3 (2).
- Yang, Justin Cheng-Ta, Ming-Tai Lin, Fu-Shan Jaw, Shyh-Jye Chen, Jou-Kou Wang, Tiffany Ting-Fang Shih, Mei-Hwan Wu, et Yiu-Wah Li. 2015. « Trends in the utilization of computed tomography and cardiac catheterization among children with congenital heart disease ». *Journal of the Formosan Medical Association* 114 (11): 1061-68.