

## **RISQUE D'ARYTHMIE CARDIAQUE APRES RADIOTHERAPIE POUR UN CANCER DU SEIN : ETUDE A PARTIR DES DONNEES MEDICO-ADMINISTRATIVES DE L'ECHANTILLON GENERALISTE DES BENEFICIAIRES (EGB) DU SYSTEME NATIONAL DES DONNEES DE SANTE**

**Mohamed Yassir ERRAHMANI <sup>1,2</sup>, Serge BOVEDA <sup>3</sup>, Juliette THARIAT <sup>4</sup>, Jean FERRIERES <sup>5</sup>, Marie-Odile BERNIER <sup>1</sup>, Sophie JACOB <sup>1</sup>**

<sup>1</sup> IRSN, PSE-SANTE, Laboratoire d'Epidémiologie, Fontenay-aux-Roses ;

<sup>2</sup> Université Paris-Saclay, Gif-sur-Yvette ;

<sup>3</sup> Clinique Pasteur, Rythmologie, Toulouse ;

<sup>4</sup> Centre de Lutte Contre le Cancer A. Baclesse, Caen ;

<sup>5</sup> INSERM, UMR 1295 - CERPOP Centre d'Epidémiologie et de Recherche en santé des POPulations, Toulouse

[med.yassir.errahmani@gmail.com](mailto:med.yassir.errahmani@gmail.com)

### **Contexte:**

Le cancer du sein est le type de cancer le plus fréquent chez les femmes, avec près de 60 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année en France. Pour de nombreux cancers du sein, la radiothérapie est actuellement un standard dans leur prise en charge. Cependant, le cœur, en raison de sa position anatomique partiellement dans le champ d'irradiation, est un organe à risque (Taylor et al., 2007). Il est aujourd'hui connu que la radiothérapie, éventuellement combinée à certains traitements anti-cancéreux, peut entraîner un risque accru de complications cardiaques à plus ou moins long terme (>5-10 ans) (Darby et al, 2013).

Parmi les complications cardiaques tardives, les complications coronariennes sont actuellement les plus décrites et les mieux connues. Mais d'autres complications tardives ont pu être observées post-radiothérapie, au niveau péricardique, valvulaire ou encore rythmique. De nombreux cas d'arythmies survenant plusieurs années après traitement par radiothérapie du cancer du sein ont été rapportés, mais il existe peu d'études et de données spécifiques concernant les arythmies cardiaques et troubles de la conduction (Rehammar et al. 2017), justifiant que des études complémentaires soient réalisées.

### **Objectif:**

Dans ce contexte, nous avons mis en place une étude à partir des données médico-administratives de l'assurance maladie, dont le but était d'évaluer si le recours à la radiothérapie, dans le cadre d'un traitement pour un cancer du sein, est associé à un risque accru d'arythmie cardiaque caractérisé par l'implantation d'un simulateur cardiaque (pacemaker - PM), en s'appuyant sur deux approches complémentaires :

1. Evaluer le risque d'implantation de pacemaker dans la population des femmes traitées pour un cancer du sein par rapport à la population générale féminine, à partir des données d'incidence annuelles (approche par comparaison externe) ;
2. Evaluer le risque d'implantation de pacemaker chez les femmes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein par rapport aux femmes traitées sans radiothérapie, à partir du suivi longitudinal des données de l'assurance maladie (approche par comparaison interne).

### **Matériel et méthode:**

Notre étude s'est basée sur l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB), l'échantillon aléatoire au 1/97e de la base de données nationale de l'assurance maladie (SNDS).

La population de patientes traitées pour un cancer du sein incluse dans cette étude était constituée des femmes adultes, affiliées au régime général de la sécurité sociale sur une période d'au moins 4 ans, prises en charge pour un primo cancer du sein entre 2008 et 2016, sans antécédent d'implantation de PM et suivies jusqu'en 2018. L'identification des primo cancers du sein s'est faite à partir des déclarations d'affections de longue durée (ALD) et des hospitalisations liées au cancer, sur la base des prestations et du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Pour chaque année de 2008 à 2018, la population générale de référence comprenait toutes les femmes présentes dans l'EGB, affiliées au régime général, sans antécédents de PM ni de cancer du sein. Dans les deux populations, les implantations de PM ont été identifiées avec les codes ad hoc dans la classification commune des actes médicaux (CCAM).

Pour comparer l'incidence d'implantation de PM dans la population des patientes traitées pour un cancer du sein par rapport celle de la population générale de référence, nous avons comparé le nombre de cas de PM observés dans la population des patientes traitées pour un cancer du sein au nombre de cas attendus dans cette population obtenu en lui en appliquant les taux d'incidence d'implantation de PM évalués dans chaque classe d'âge de la population de référence. Le rapport nombre de cas observés sur nombre de cas attendus a ainsi fourni une estimation du rapport standardisé d'incidence (SIR) et un intervalle de confiance à 95% (IC 95%) a été calculé.

Dans un deuxième temps, une analyse des données longitudinales de suivi de la population de patientes traitées pour un cancer du sein a été réalisée pour évaluer le risque de survenue d'implantation d'un PM dans le groupe des patientes traitées avec de la radiothérapie (éventuellement combinée à un autre traitement tel que chimiothérapie, hormonothérapie, etc.) par rapport au groupe des patientes traitées sans radiothérapie. Chaque patiente était suivie de la date de diagnostic de son cancer du sein jusqu'à la survenue de l'implantation d'un PM (événement étudié), le décès ou la fin du suivi au 31/12/2018. Le décès en cours de suivi, événement relativement fréquent dans notre population d'étude, constitue une censure informative dans l'estimation du risque d'implantation de PM, puisque le fait de décéder rend de fait la probabilité d'avoir un PM nulle. Afin de prendre en compte la survenue d'un décès comme événement compétitif à l'implantation d'un PM et limiter ainsi le biais d'estimation par rapport à une approche classique d'analyse de survie (estimation de Kaplan-Meier et modèles de Cox), l'approche des risques compétitifs par modèle de Fine & Gray a été retenue pour l'estimation des incidences cumulées d'implantation de PM (Latouche et al. 2013), ainsi que l'estimation du risque lié à la radiothérapie évalué en analyse univariée (cause-specific Hazard Ratio – cs\_HR) et en analyse multivariée après ajustement sur l'âge, l'année de diagnostic du cancer et la réalisation d'une chirurgie préalable au traitement (SubDistribution Hazard Ratio – sd\_HR).

### Résultats:

Entre 2008 et 2016, la population de référence était composée chaque année de plus de 200 000 femmes. La population des femmes traitées pour un cancer du sein comprenait 3853 patientes, dont 2973 (77%) avaient été traitées avec de la radiothérapie (seule ou combinée à une chimiothérapie). L'âge moyen au diagnostic était de  $61,5 \pm 14,0$  ans et le suivi moyen était de 69 mois ( $\pm 32$  mois). Dans cette population, 565 décès (15%) ont été observés avec un délai moyen après le diagnostic de cancer d'en moyenne 46 mois ( $\pm 27$ ). Le nombre de PM implantés observés dans la population des patientes traitées pour un cancer du sein était de 35 implantations de PM, soit 0,91 % de la population, avec une durée moyenne de suivi jusqu'à l'implantation de 47 mois. Parmi les patientes ayant reçu de la radiothérapie, 28 (0,94%) implantations de PM ont été observées.

Le nombre de cas d'implantations de PM attendus dans la population des patientes traitées pour un cancer du sein était de 19,85 cas par rapport aux 35 cas observés, donnant un SIR de 1,56 (IC 95 % : 0,92-2,47). Le nombre de PM attendus dans le sous-groupe des patientes ayant reçu de la radiothérapie était de 12,86 cas par rapport aux 28 cas observés, donnant un

SIR de 2,18 (IC 95 % : 1,45-3,06), indiquant une incidence de PM significativement supérieure dans le groupe des patientes traitées par radiothérapie (seule ou combinée à la chimiothérapie) par rapport à la population générale. Pour le sous-groupe des 880 patientes n'ayant pas reçu de radiothérapie pour leur cancer du sein, 7 cas d'implantation de PM ont été observés par rapport aux 6,98 attendus, donnant un SIR de 1,01 (IC 95 % : 0,40-1,91).

La comparaison des incidences cumulées d'implantation de PM à 5 ans et 10 ans de suivi entre le groupe ayant reçu de la radiothérapie pour le traitement de leur cancer et le groupe n'ayant pas reçu de radiothérapie a montré une incidence cumulée d'implantation légèrement supérieure dans le groupe radiothérapie (0,8% versus 0,7% à 5 ans et 2,0% versus 1,5% à 10 ans ;  $p=0,63$ ). Dans l'estimation du risque de survenue de PM lié à la radiothérapie, l'analyse univariée a montré que le traitement par radiothérapie était associé à une légère augmentation non significative du risque de survenue d'implantation du PM par rapport au groupe sans radiothérapie ( $cs\_HR=1,23$  ;  $p=0,63$ ). En analyse multivariée, après ajustement sur l'âge au diagnostic de cancer, l'année du cancer et le recours à une chirurgie, ce risque persistait, mais le résultat était toujours statistiquement non significatif ( $sd\_HR=1,85$  ;  $p=0,14$ ).

### **Conclusion et Perspectives:**

Ces résultats, sur près de 4000 femmes avec un cancer du sein suivies en moyenne 5 années, montrent que les patientes traitées avec de la radiothérapie présentent une fréquence accrue d'implantation de PM par rapport à la population générale féminine française. Parmi les patientes traitées pour un cancer du sein, le traitement par radiothérapie pourrait être associé à un risque accru d'implantation de PM par rapport à l'absence de radiothérapie, mais à ce stade les résultats ne sont pas significatifs. Des analyses complémentaires à partir des données médico-administratives d'une cohorte plus grande de près de 200 000 patientes traitées pour un cancer du sein (Cohorte Cancer de l'InCA) devraient permettre de préciser l'impact de la radiothérapie sur la survenue de l'implantation d'un PM en prenant également en compte les antécédents des maladies cardiovasculaires.

### **Références:**

- Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B et al., 2013: Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *The New England journal of medicine*, 368(11):987-998.
- Latouche, A., Allignol, A., Beyersmann, J., Labopin, M., Fine, J.P., 2013. A competing risks analysis should report results on all cause-specific hazards and cumulative incidence functions. *Journal of Clinical Epidemiology* 66, 648–653.
- Rehammar JC, Johansen JB, Jensen MB, Videbaek L, Jorgensen OD, Lorenzen E, Ewertz M., 2017: Risk of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator after radiotherapy for early-stage breast cancer in Denmark, 1982-2005. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 122(1):60-65.
- Taylor, C.W., Nisbet, A., McGale, P., Darby, S.C., 2007. Cardiac Exposures in Breast Cancer Radiotherapy: 1950s–1990s. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 69, 1484-1495.