

# RISQUE D'HEMOPATHIE MALIGNE APRES EXPOSITION MEDICALE AUX RAYONNEMENTS IONISANTS DANS LE CADRE DE CATHETERISME CARDIAQUE DURANT L'ENFANCE : COHORTE COCCINELLE

E. Rage\*, S. Malekzadeh-Milani, S. Hascoët, K.D Abalo, S. Dreuil, C. Damon, H. Bouvaist, I. Bouzguenda, S. Cohen, C. Dauphin, S. Di Filippo, S. Douchin, F. Godart, P. Guérin, P. Helms, C. Karsenty, B. Lefort, P. Mauran, C. Ovaert, J-F Piéchaud, J-B Thambo, C. Lee, M.P. Little, D. Bonnet, M-O. Bernier

\* IRSN/PSE-SANTE/SESANE/Laboratoire d'épidémiologie

## INTRODUCTION (1)

### Cardiopathies congénitales (CC)

[European Platform on Rare Disease Registration [2021]

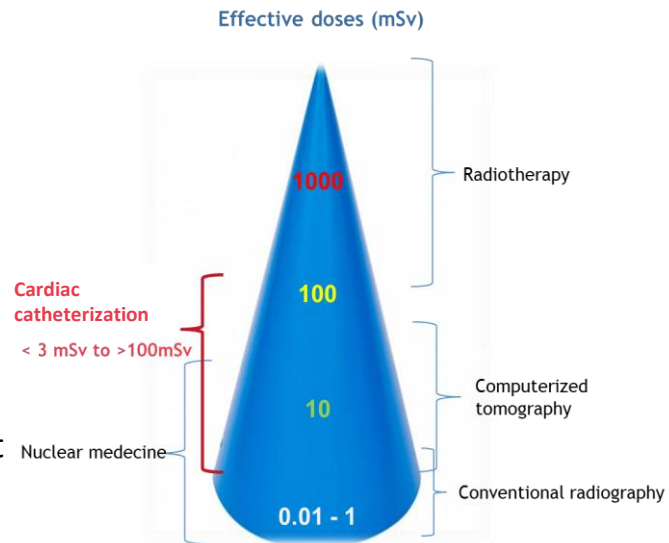
- Prévalence des naissances en Europe avec cardiop. congénitale estimée à 7,7 pour 1000 naissances vivantes / an
- Nombre de naissances vivantes avec cardiopathie congénitale: 5000 au Royaume Uni ; 6500 à 8000 en France

### Procédures de Cathétérisme Cardiaque (PCC)

- Amélioration des diagnostics / traitements depuis plusieurs décennies
- Réalisées sous guidage radiologique (rayons X)
- Doses de rayonnements ionisants (RI) faibles à modérées.

### Choix de la population pédiatrique

- Radiosensibilité plus élevée que les adultes
- Espérance de vie plus longue permettant d'observer le développement à long terme de cancer radio-induit



- Besoin de mieux comprendre les effets sanitaires à long terme d'une exposition aux PCC
- Optimiser les pratiques de cathétérisme cardiaque et réduire les risques d'effets secondaires à long terme

## INTRODUCTION (2)

### ■ Risque de cancer après exposition aux PCC durant l'enfance : études épidémiologiques

- Peu d'études épidémiologiques
- Etudes d'incidence
  - Etude canadienne : n=4 891 enfants, cathétérisme cardiaque entre 1946-1968
    - Pas d'excès tout cancer mis en évidence  
(Standardized Incidence Ratio (SIR) : n=13, SIR=0.75 [0.4; 1.2])

*[MacLaughlin et al, Intern J Epidemiol 1993]*

- Etude israélienne : n=674 enfants, cathétérisme cardiaque entre 1950-1970
  - excès tout cancer (n=11, SIR= 2.3 [1.2 ; 4.1] )
  - excès de lymphoma (n=4, SIR= 6.3 [1.7 ; 16.2])

*[Modan et al, Intern J Epidemiol 2000]*

➡ Mais absence de donnée dosimétrique → pas d'estimation de la relation dose-réponse

## INTRODUCTION (3)

### ■ Risque de cancer après exposition aux PCC durant l'enfance : études épidémiologiques

#### ▪ Etude de la relation dose - réponse

- Etude britannique : n=11 270 enfants/jeunes adultes, cathétérisme cardiaque < 22 ans
  - ✓ Analyses d'incidence : excès de risque significatif pour
    - tout cancer n=74, SIR = 2,32 [1,65 ; 3,17]
    - lymphome n=23, SIR = 8,34 [5,22, 12,61]
    - leucémie n=7, SIR = 2,11 [0,82 ; 4,42]
  - ✓ Pas d'excès de cancer après exclusion des patients transplantés : SIR = 0,90 (0,49 ; 1,49)
  - ✓ Estimation de la dose à la moelle osseuse provenant des PCC
  - ✓ Analyses dose-réponse → estimation des Excès de Risque Relatif (ERR) par mGy
    - Hémopathies malignes: n=44, ERR = 0,54 [0,10 ; 1,81]
    - Après prise en compte du statut transplantés: ERR = 0,018 [-0,002; 0,096]

*[Harbron et al, Eur J Epidemiol 2018]*

## OBJECTIF

- **Estimer le risque d'hémopathies malignes associé à l'exposition aux rayonnements ionisants issus des procédures de cathétérisme cardiaque (PCC) durant l'enfance**
  - Dans une **cohorte française** incluant des enfants diagnostiqués ou traités par des PCC
  - Analyses externes : **comparaison de l'incidence** des cancers observés dans la cohorte avec l'incidence des cancers observés dans la population générale
  - **Analyses de la relation dose-réponse** dans la cohorte

## METHODES: PROTOCOLE

### Cohorte COCCINELLE

#### Cohorte sur le risque de Cancer après Cardiologie Interventionnelle

- Etude rétrospective et multicentrique
- 15 centres hospitaliers de France métropolitaine (service de cardiologie pédiatrique)
- Critères d'inclusion :
  - Au moins 1 procédure de cathétérisme cardiaque
  - Entre 01/01/2000 et 31/12/2013
  - âge < 16 ans à la première PCC
- Enfants identifiés à partir des fichiers patients des services de cardiologie pédiatrique

[Baysson et al. BMC Public Health 2013; Baysson et al., Radiat Prot Dosimetry 2015]

### Suivi

- Début du suivi : à la date de la première PCC
- Fin du suivi au 31 décembre 2015 ou défini en fonction des événements suivants :
  - 18<sup>ème</sup> anniversaire
  - Date de diagnostique de cancer
  - Date de décès



## METHODES: RECUEIL DES DONNEES

### Données collectées dans les centres participants

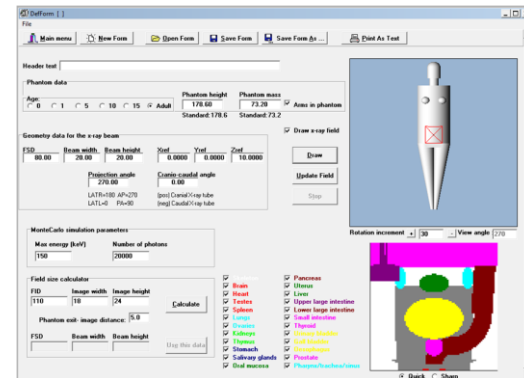
- **Données démographiques** : nom, sexe, date de naissance
- **Procédures de cathétérisme cardiaque (PCC)**: date et type de procédure
- **Données dosimétriques** : temps de scopie, produit dose surface, paramètres dosimétriques issus des PACS ou DACS (Picture or Dose Archiving and Communication Systems)
- **Facteurs de risque** : diagnostics associés, scanners (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI))

### Croisement avec les registres nationaux

- Registre National des Cancers de l'Enfant (RNCE) → **diagnostic de cancer**
- Registre National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP) → **statut vital**
- Système National des Données de Santé (SNDS) → **facteurs de prédisposition au cancer, scanners**

## Estimation de la dose à la moelle osseuse

- Estimation de la dose à la moelle osseuse avec le logiciel PCXMC
  - basée sur des paramètres associés aux PCC
  - plus de 100 types différents de PCC entre 2000 et 2013
  - seulement quelques informations dosimétriques détaillées disponibles
  - seulement 32% des PCC avec le produit dose-surface disponible
- Nécessité de créer des scénarios pour estimer les doses aux organes
  - types de PCC
  - par catégories d'âge
- Classification des PCC en 15 familles de procédures
  - Basée sur 1139 PCC du centre de Necker (période 2010-2013) avec des données dosimétriques détaillées (intensité et tension du tube, angles primaires et secondaires, nombre d'acquisitions par seconde, produit dose surface, ...)





### Analyses d'incidence : Ratio d'Incidence Standardisé (SIR)

- Comparaison du nombre de cancers diagnostiqués dans la cohorte avec le nombre de cancers diagnostiqués dans une population de référence (population française)
- Stratification sur le sexe, l'âge atteint et la période calendaire

$$SIR = \frac{\sum \text{nombre de cancers observés}}{\sum \text{nombre de cancers attendus}}$$

### Analyses Dose-Réponse

- Modèle de régression de Poisson
- Délai de latence : 2 ans
- Estimation des Risques Relatifs (RR) par la méthode du maximum de vraisemblance

$$\lambda(a, g, pf, d) = \lambda(a, g, pf) e^{\beta d}$$

$d$ : dose cumulée à la moelle osseuse (mGy) avec un lag de 2 ans

$\beta$ : logarithme du RR

$\lambda(a, g, pf)$ : taux de base avec sexe ( $g$ ), âge atteint ( $a$ ), facteurs de prédisposition aux cancers ( $pf$ )

# RESULTATS:

## RESULTATS DESCRIPTIFS

---

<b>cohorte COCCINELLE</b>	
<b>N</b>	<b>17 104</b>
Homme, N (%)	8 736 (51,1)
Âge à l'entrée, m (sd), années	4,5 (4,8)
Âge atteint, m (sd), années	<b>10,7 (5,4)</b>
<b>Procédure de Cathétérisme Cardiaque (PCC), N</b>	<b>22 227</b>
Patients avec 1 PCC, N (%)	<b>13 929 (82)</b>
Patients avec 2 PCC, N (%)	2 021 (12)
Patients avec ≥ 3 PCC, N (%)	1 095 (6)
<b>Facteurs de prédisposition au cancer (FP)</b>	
information manquante, N (%)	7 571 (44)
Information disponible, N (%)	<b>9 533(56)</b>
Oui, N (%)	<b>593 (6)</b>
Non, N (%)	8 940 (94)
Age à la 1 <sup>ère</sup> PCC, m (sd), années	4,5 (4,8)
Age au diagnostic de cancer, m (sd), années	<b>9,1 (5,7)</b>
<b>Cancer</b>	
Tout site, N	<b>59</b>
Hémopathies malignes, N (%)	38 (64,4)
Lymphomes, N (%)	23 (39,0)
Leucémies, N (%)	15 (25,4)

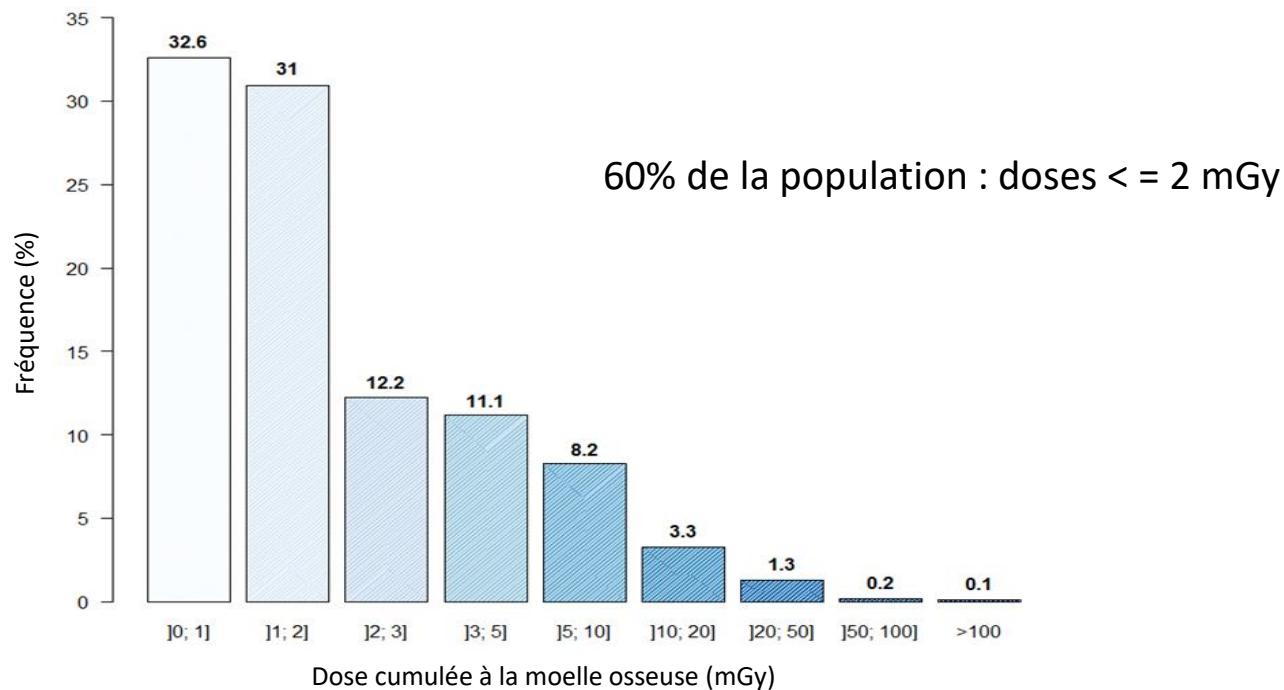
---

*m: moyenne; (sd): écart-type*

## RESULTATS: RESULTATS DESCRIPTIFS

### Doses à la moelle osseuse

- Distribution de la population selon les catégories de dose cumulée issues des PCC (in mGy)



## RESULTATS: ANALYSES D'INCIDENCE

	SIR (IC 95%)
<b>Tout cancer</b>	3,4 [2,4 ; 4,7]
<b>Sexe</b>	
Homme	3,7 [2,4 ; 5,7]
Femme	3,0 (1,7 ; 5,1)
<b>Types de cancer</b>	
Leucémie	2,3 [1,1; 4,9]
Lymphome	10,8 [6,3; 18,7]
<b>Population des enfants avec des données disponibles sur les FP</b>	
<b>Tout cancer</b>	2,9 [1,9 ; 4,2]
<b>Enfants sans FP</b>	1,3 [0,6 ; 2,7]
Enfants avec FP	28,2 [15,2 ; 52,4]

[Abalo et al., BMJ Open 2021]

SIR (IC 95%): Ratio d'Incidence Standardisé (Intervalle de confiance à 95%); FP : Facteurs de prédisposition aux cancers

- Augmentation significative de l'incidence des cancers dans la cohorte COCCINELLE en comparaison avec la population générale
- Pas d'augmentation significative de l'incidence des cancers parmi les enfants sans facteur de prédisposition

## RESULTATS: ANALYSE DE LA RELATION DOSE-REPONSE

	Hémopathies malignes			Lymphomes		
	Cas (N)	Brut RR (IC95%)	Ajusté RR (IC95%) *	Cas (N)	Brut RR (IC95%)	Ajusté RR (IC95%) *
<b>Dose</b>	38	1,03 (0,90; 1,14) **	1,00 (0,88; 1,10) **	23	1,12 (0,99; 1,20) **	1,03 (0,90; 1,14) **
<b>Sexe</b>						
<b>Homme</b>	25	Référence	Référence	16	Référence	Référence
<b>Femme</b>	13	0,56 (0,28; 1,07)	0,56 (0,28; 1,08)	7	0,47 (0,18; 1,10)	0,48 (0,19; 1,14)
<b>Age atteint</b>						
<b>&lt; 5 ans</b>	14	Référence	Référence	3	Référence	Référence
<b>5 - 10 ans</b>	5	0,35 (0,11; 0,91)	0,36 (0,11; 0,93)	2	0,65 (0,09; 3,92)	0,61 (0,08; 3,71)
<b>≥ 10 ans</b>	19	1,30 (0,66; 2,65)	1,24 (0,61; 2,57)	18	5,77 (1,95; 24,62)	4,60 (1,52; 19,94)
<b>Facteurs de prédisposition</b>						
<b>Non</b>	11	Référence	Référence	8	Référence	Référence
<b>Oui</b>	15	21,07 (9,73; 47,06)	20,25 (9,34; 45,30)	7	28,97 (9,71; 80,34)	18,81 (6,08; 54,13)
<b>Inconnu</b>	12	1,59 (0,7; 3,67)	1,58 (0,69; 3,64)	8	1,35 (0,51; 3,54)	1,24 (0,46; 3,25)

RR: Risque Relatif, IC95% : intervalle de confiance à 95%, \*: Ajusté sur le sexe, l'âge atteint et les facteurs de prédisposition au cancer, \*\*: RR / mGy de dose à la moelle osseuse

→ Pas d'↗ significative du risque d'hémopathie maligne et de lymphome associé à la dose à la moelle osseuse

→ Pas d'impact majeur des facteurs de prédisposition au cancer sur la relation dose-réponse

→ Pas d'estimation du risque de leucémie (problème de convergence du modèle)

→ Résultats similaires après prise en compte de la dose issue des scanners

[Abalo et al, Eur J Epidemiol (accepted)]

## DISCUSSION

### ➤ **Forces de l'étude**

- Collaboration étroite avec les cardiologues et les dosimétristes
- Estimation des doses à l'organe → estimation de la relation dose-réponse
- Information sur les facteurs de prédisposition au cancer et l'exposition au scanner

### ➤ **Limites**

- Puissance statistique limitée
- Incertitude sur l'estimation des doses à l'organe
- Pas d'estimation du risque de leucémie

### ➤ **Résultats cohérents** avec ceux issus de l'étude britannique [Harbron et al, Eur J Epidemiol 2018]

## PERSPECTIVES

### ➤ Etude COCCINELLE

- Prolongation du suivi jusqu'en 2020
- Extension de l'inclusion entre 2014 et 2020



### ➤ **Projet HARMONIC** : Health effects of cArDiac fluoRoscOpy and MOderN radlOtherapy in paediatricS (Euratom research et training programme 2014-2018 under grant agreement No. 847707)

- Période 2019-2024
- Objectif : mieux comprendre les effets sanitaires à long terme de l'exposition médicale aux rayonnements ionisants chez les enfants, spécifiquement chez ceux qui reçoivent une radiothérapie pour cancer ou chez ceux qui bénéficient d'une imagerie guidée sous rayons X en cardiologie interventionnelle
- Mise en place d'une cohorte européenne d'enfants ayant bénéficié d'une PCC à partir de 7 cohortes nationales → 90 000 enfants

Merci pour votre attention

