

PROJET HARMONIC : MISE EN PLACE D'UNE COHORTE CONJOINTE EUROPÉENNE POUR ÉTUDIER LE RISQUE DE CANCER ASSOCIÉ À L'EXPOSITION À DES PROCÉDURES DE FLUOROSCOPIE CARDIAQUE PENDANT L'ENFANCE

MARIE-ODILE BERNIER¹, NICOLAS MINIER¹, ESTELLE RAGE¹, MARIA GRAZIA ANDREASSI², JONICA CAMPOLO², JÉRÉMIE DABIN³, SEHAJPREET GILL^{4,7}, HAJO ZEEB^{4,7}, STEFFEN DREGER⁴, ADAM ERRINGTON⁵, RICHARD HARDY⁵, SUSMITA AFROZ⁶, TRUDE EIDE ROBESHAM⁶, UTHEYA THEVATHAS⁶, OLERUD HILDE, RICHARD MC NALLY⁵, ISABELLE THIERRY-CHEF⁸.

¹LABORATOIRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE (LEPID), AUTORITÉ DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE ET DE RADIOPROTECTION (ASNR), FONTENAY-AUX-ROSES, FRANCE

²INSTITUTO DI FISILOGIA CLINICA DEL CNR, PISA, ITALY

³BELGIAN NUCLEAR RESEARCH CENTRE, (SCK CEN), MOL, BELGIUM

⁴LEIBNIZ INSTITUTE FOR PREVENTION RESEARCH AND EPIDEMIOLOGY (BIPS), BREMEN, GERMANY

⁵POPULATION HEALTH SCIENCES INSTITUTE, NEWCASTLE UNIVERSITY (UNEW), NEWCASTLE UPON TYNE, UK

⁶CANCER REGISTRY OF NORWAY, NORWEGIAN INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH, OSLO, NORWAY

⁷HEALTH SCIENCES BREMEN, UNIVERSITY OF BREMEN, BREMEN, GERMANY

⁸BARCELONA INSTITUTE FOR GLOBAL HEALTH, (ISGLOBAL), BARCELONA, SPAIN

CONGRÈS SFRP JUIN 2025, LA BAULE



This project has received funding from the Euratom research and training programme 2014-2018 under grant agreement No. 847707

❖ Projet européen

- financé par la CEE
- Coordonné par Isabelle Thierry-Chef, IsGlobal, Espagne

❖ Juin 2019- novembre 2024

❖ 23 instituts de recherche inclus



ISGlobal
Barcelona
Institute for
Global Health

Inserm

Universitätsklinikum Essen

IRSN
INSTITUT
DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

**Newcastle
University**

SCK·CEN

**Stockholm
University**

**AARHUS
UNIVERSITY**

Aarhus University Hospital

**LEIXNERBOSS
INSTITUTE OF SCIENCE
AND TECHNOLOGY** **LIST**

**Centre
Francois
Baclesse**
Centre de
radiation
thérapeutique
de
Normandie - CTR

**Oranges
m&uma
centrum**

**GUSTAVE
ROUSSY**
CANCER CAMPUS
SVOIN POISSY

BIPS
Bioinformatics
in
Practice

KU LEUVEN

**Consiglio Nazionale
delle Ricerche**

**Universität
Zürich**

**UNICAEN
UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE**

NRCM
National Research Centre
for Medical and Biological
Research

wpe

umcg

**Oslo
University Hospital**

cea

ISN University of
South-Eastern Norway

OBJECTIFS

Mieux comprendre les effets à long terme de l'exposition médicale aux rayonnements ionisants dans l'enfance



METHODES

Mise en place de deux cohortes d'enfants exposés aux rayonnements ionisants

- ❖ Patients atteints de cancer traités par des modalités modernes de radiothérapie, notamment par proton therapie
- ❖ Patients atteints de cardiopathie nécessitant une approche par cardiologie interventionnelle

Pour étudier / établir :



Les effets à long terme des rayonnements ionisants chez les enfants

Cancer et non-cancer



Outils pour le suivi à long terme des enfants exposés



Doses délivrées aux organes dans le champs d'irradiation

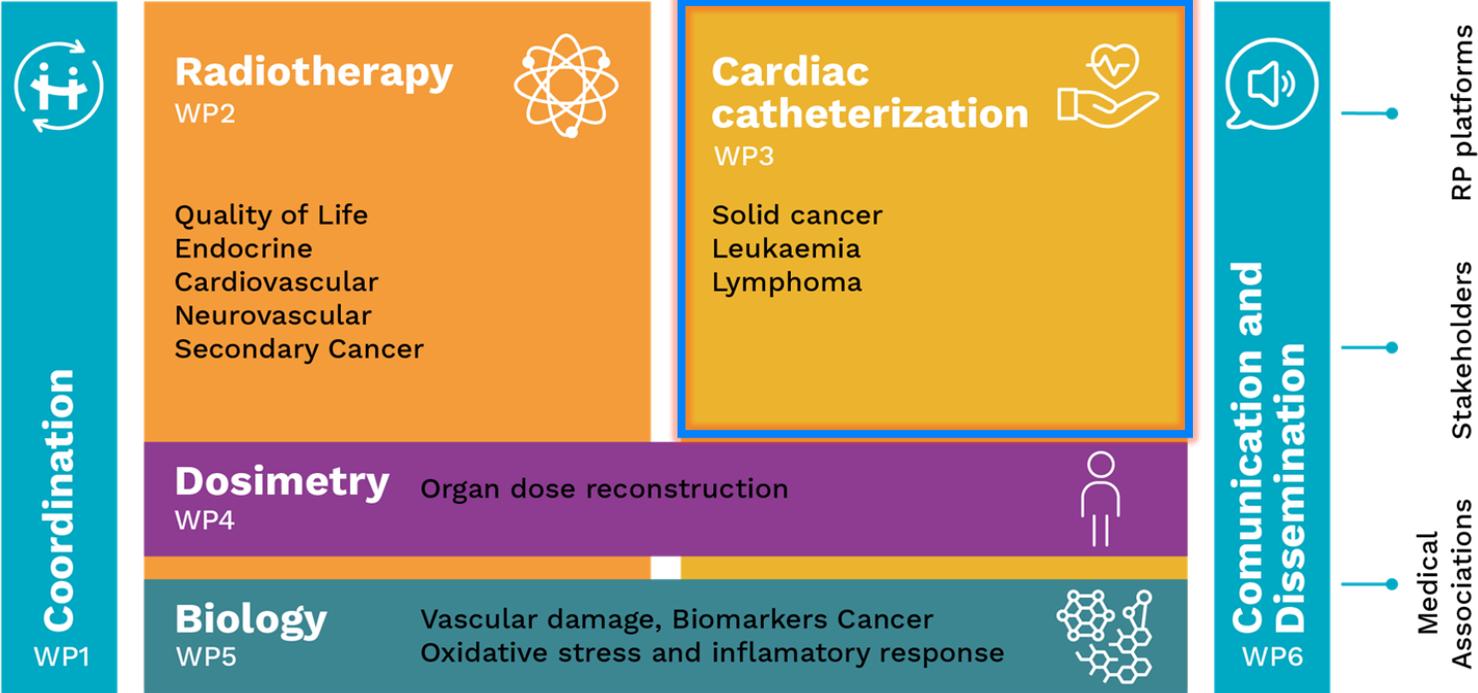
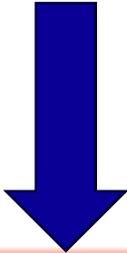


Mécanismes biologiques impliqués



Recommandations pour optimiser les techniques et réduire les doses délivrées

ORGANISATION DU CONSORTIUM



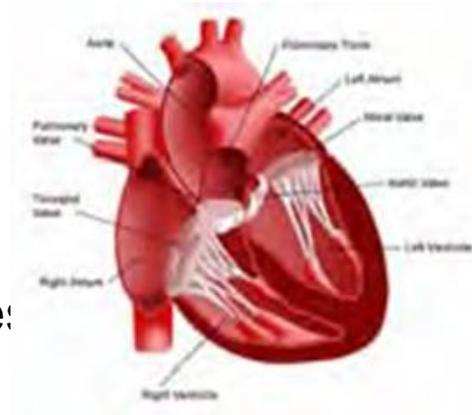
CONTEXTE

Catheterisme cardiaque (CC)

- ❖ Guide un catheter dans la circulation vasculaire sous contrôle radiologique:
 - Informations hémodynamiques et/ou anatomiques
 - Traitement des malformations cardiaques

- ❖ Intêret des CC
 - Evite la chirurgie plus lourde et les complications post-op

- ❖ Questions de radioprotection
 - Expositions répétées ou complexes >> dose scanners
 - Risque radio-induit observé pour des doses similaires délivrées par scanner (EPICT): tumeurs SNC (Hauptmann et al, 2023) et hémopathies malignes (Bosch de Basea et al, 2023)
 - Espérance de vie longue : conséquences à long terme



CONTEXTE

Etudes épidémiologiques sur le risque de cancer après CC

- ❖ Etudes anciennes sans dosimétrie avec résultats discordants (MAC LAUGHLIN ET AL, 1993, CANADA. MODAN ET AL, 2000 , ISRAEL)
- ❖ Etudes récentes avec dosimétrie
 - ❖ Harbron et al, 2018 (UK)
 - **11 270** patients (moins 18 ans) soumis à 17 000 CC **entre 1991 et 2011**
 - Evénement étudié : hémopathie maligne (lymphome et leucémie)
 - Dose à la moelle osseuse (MO) : **8,4 mGy** en moyenne (DS 12,8)
 - RR per mGy à la MO = **1,018** (IC à 95% 0,998; 1,096) après ajustement sur transplantation
 - ❖ Abalo et al, 2022 (France)
 - **17 104** patients (moins 16 ans) soumis à 22 000 CC **entre 2000 et 2013**
 - Evénement étudié : hémopathie maligne (lymphome et leucémie)
 - Dose à la MO : **3 mGy** en moyenne (DS 6.5)
 - RR per mGy à la MO = **1,00** (IC à 95% 0,88; 1,10) après ajustement sur les facteurs de prédisposition au cancer

OBJECTIFS DU PROJET HARMONIC CARDIO

- ❖ Construire une large cohorte d'enfants exposés à des CC pour augmenter la puissance statistique des études nationales
- ❖ Etude complémentaire aux études scanner
- ❖ Objectifs spécifiques
 - Création de nouvelles cohortes en Allemagne, Belgique, Espagne, Italie et Norvège
 - Soutenir l'extension des cohortes britannique et française
 - Protocole commun pour la cohorte conjointe
 - Estimation de la relation dose réponse entre la dose reçue à la MO et le risque d'hémopathie maligne

DONNÉES COLLECTÉES

Origine: dossiers médicaux, registres hospitaliers, données assurance-maladie, registres nationaux (statut vital et cancer)

- ❖ Données démographiques : nom, date de naissance, lieu de naissance
- ❖ CC: date et nom de la procédure, PDS (produit dose surface), temps de fluoroscopie
- ❖ Plus de détails dosimétriques pour un large échantillon des procédures
- ❖ Autres examens radiologiques : scanners, médecine nucléaire
- ❖ Facteurs de prédisposition au cancer : transplantation, syndromes génétiques
- ❖ Cancers

RECONSTRUCTION DES DOSES AUX ORGANES DES CC

- ❖ Environ 80 000 procédures à considérer
 - Très nombreux types de procédures (une centaine en France)
 - Nom des procédures variable selon le pays et le centre
 - De nombreux paramètres d'exposition impactent la dose

→ Nécessité d'une approche rapide et flexible

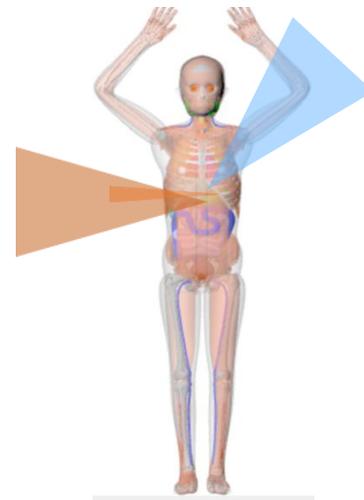
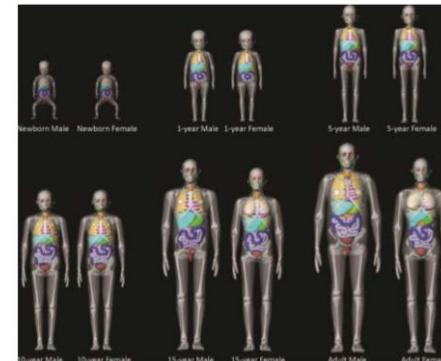


- ❖ Regroupement des procédures par type irradiation: **15 procédures principales**
- ❖ Bibliothèque de coefficients **k** de conversion en dose aux organes basés sur les paramètres d'exposition définis pour un scénario :

Pour chaque scénario: DOSE À L'ORGANE= K* PDS

Scenarios dependent des données disponibles

1. CC sans nom
2. CC avec nom
3. Temps de fluoroscopie seulement
4. PDS
5. Rapports de dose simples
6. Rapports de dose détaillés



RESULTATS

	Belgium	France	Germany	Italy	Norway	Spain	The UK	Total
	N=2,582	N=23,312	N=14,041	N=547	N=6,152	N=1,454	N=11,270	N=59,358
Sex, n (%)								
Male	1,344 (52.0)	11,630 (49.9)	7,446 (53.0)	302 (55.2)	3,095 (50.3)	833 (57.3)	5,612 (50.0)	29,986 (50.5)
Female	1,237 (48.0)	11,530 (49.5)	6,595 (47.0)	245 (44.8)	3,057 (49.7)	621 (42.7)	5,118 (45.0)	28,174 (47.5)
Missing	1 (0.0)	152 (0.6)	0	0	0	0	540 (05.0)	644 (1.1)
Median (Q1, Q3) age, in years, at first cardiac catheterization								
Median (Q1, Q3)	NA	2.0 (0.3, 8.0)	5 (1.0, 13.0)	1.0 (0.1, 8.0)	0.93 (0.1, 3.9)	9.5 (4.4, 14.0)	3.2 (0.1, 15.5)	NA
Age at first cardiac catheterization, n (%)								
< 1 years	NA	6,534 (28.0)	3,279 (23.4)	239 (43.7)	3,128 (50.9)	179 (12.3)	3,476 (30.9)	16,835 (29.7)
1-4 years	NA	7,836 (33.6)	3,346 (23.8)	101 (18.5)	1,707 (27.8)	220 (15.2)	3,136 (27.8)	16,346 (28.8)
5-9 years	NA	4,613 (19.8)	2,465 (17.6)	102 (18.6)	751 (12.2)	354 (24.4)	1,619 (14.4)	9,904 (17.4)
10-14 years	NA	3,342 (14.3)	2,447 (17.4)	68 (12.4)	407 (6.6)	446 (30.7)	1,734 (15.4)	8,444 (14,9)
15-19 years	NA	984 (4.2)	2,504 (17.8)	26 (4.8)	159 (2.6)	245 (16.9)	1,144 (10.2)	5,062 (8.9)
>= 20 years	NA	/	NA	11 (2.0)	0 (0.0)	10 (0.7)	157 (1.4)	178 (0.3)

Près de 60%
exposés
avant 5 ans

RESULTATS

	France	Allemagne	Italie	Norvège	Espagne	Total
Total procedures	N=31 222	N=23 716	N=1 142	N=26 591	N=1 756	N=84 427
Procédures diagnostiques	11 165	7 852	567	20 832	129	40 545
Angiographie coronaire	959	3 574	74	116	129	4 852
Diagnostique coeur droit	7 719	2 526	296	13 272	0	23 813
Diagnostique coeur gauche	478	778	54	7,436	0	8 746
Autres	2 009	974	143	8	0	3 134

RESULTATS

Total procédures	France N=31 222	Allemagne N=23 716	Italie N=1 142	Norvège N=26 591	Espagne N=1 756	Total N=84 427
Procédures interventionnelles	17 203	10 442	469	4 764	563	33 441
Fermeture de CIA	2 879	2 124	47	672	145	5 867
Fermeture du canal artériel	4 877	1 827	69	904	124	7 801
Valvuloplastie aortique	3 005	1 175	76	717	68	5 041
Dilatation de l'artère pulmonaire	2 129	2 360	109	772	62	5 432
Réparation coarctation de l'aorte	1 032	1 213	78	232	49	2 604
Remplacement valvulaire	186	0	0	136	7	329
Septostomie atriale	1 510	10	58	549	21	2 148
Autres	1 585	1 733	32	782	87	4 219

RESULTATS

	Belgique				France				Norvège				Grande Bretagne			
	Exp	Obs	SIR	95% CI	Exp	Obs	SIR	95% CI	Exp	Obs	SIR	95% CI	Exp	Obs	SIR	95% CI
tous cancers	3,01	9	2,99	1,33 5,76	29,76	57	1,92	1,44 2,49	50,05	39	0,78	0,55 1,07	15,80	40	2,53	1,79 3,47
Cancers solides	1,22	9	7,39	3,28 14,22	12,70	17	1,34	0,77 2,16	40,80	23	0,56	0,35 0,85	9,35	10	1,07	0,50 1,99
Hémopathies malignes	1,79	0	nc		17,06	40	2,34	1,66 3,21	9,25	16	1,73	0,97 2,84	6,56	30	4,58	3,06 6,58
Leucémies	1,19	0	nc		10,10	16	1,58	0,89 2,60	4,28	7	1,64	0,63 3,43	3,53	7	1,98	0,77 4,15
Lymphome Hodgkin	0,27	0	nc		3,83	9	2,35	1,05 4,53	2,35	5	2,13	0,65 5,07	1,64	4	2,44	0,61 6,39
Lymphome non Hod	0,33	0	nc		3,12	15	4,80	2,64 8,00	2,25	4	1,78	0,44 4,65	1,26	19	15,09	8,96 23,78

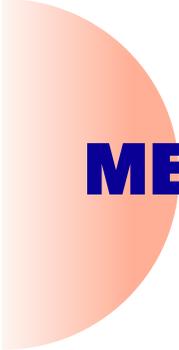
Cohorte conjointe					
	Exp	Obs	SIR	CI 95%	
Tous cancers	54,64	145	2,65	2,23	3,13
Cancers solides	28,32	59	2,08	1,58	2,70
Hémopathies malignes	26,43	86	3,25	2,59	4,04
Leucémies	15,27	30	1,96	1,31	2,82
Lymphome Hodgkin	5,06	38	7,51	5,27	10,37
Lymphome non Hodgkin	5,88	18	3,06	1,79	4,88

RESULTATS

	Exp	Obs	SIR	95% CI
Tous cancers				
patients avec FP	3.62	40	11.06	(7.84; 15.15)
patients sans FP	46.41	66	1.42	(1.09; 1.82)
Hémopathies malignes				
patients avec FP	1.66	35	21.14	(14.60; 29.60)
patients sans FP	24.21	35	1.45	(1.00; 2.02)
Lymphome non Hodgkin				
patients avec FP	0.31	19	60.35	(35.83; 95.11)
patients sans FP	4.59	15	3.27	(1.80; 5.45)
Lymphome Hodgkin				
patients avec FP	0.39	4	10.24	(2.56; 26.80)
patients sans FP	5.49	9	1.64	(0.73; 3.15)
Leucémie				
patients avec FP	0.95	12	12.64	(6.40; 22.35)
patients sans FP	14.19	11	0.78	(0.38; 1.40)
Cancers solides				
patients avec FP	1.96	5	2.55	(0.78; 6.07)
patients sans FP	22.21	31	1.40	(0.94; 2.00)

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

- ▶ Mise en place d'une cohorte conjointe de 60 000 enfants exposés à des CC.
- ▶ Près de 85 000 CC considérées avec reconstitution des doses aux organes
- ▶ Description des pratiques, élaboration de NRD en cardiologie interventionnelle pédiatrique
- ▶ Risque de cancer augmenté par rapport à la population générale
 - En partie lié à des syndromes génétiques ou maladies sous-jacentes
 - Analyse dose réponse permettra d'analyser un éventuel lien causal
- ▶ Sensibilisation des professionnels médicaux à la radioprotection



MERCI
