

Titre :

Arythmie cardiaque après traitement pour un cancer du sein, en particulier radiothérapie : étude exploratoire à partir des données médico-administratives de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) du Système National des Données de Santé (SNDS)

Contexte :

Le cancer du sein est le type de cancer le plus fréquent chez les femmes, avec près de 50 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année en France. Il est aujourd'hui connu que la radiothérapie, éventuellement combinée à une chimiothérapie, peut entraîner des complications cardiaques avec notamment un risque accru à long terme (>5-10 ans)¹ d'insuffisance cardiaque, de maladies coronariennes ou d'infarctus du myocarde. Néanmoins, les arythmies cardiaques (tachycardie, bradycardie, fibrillation auriculaire ou autre arythmie) sont quasiment absentes de la recherche dans le domaine des complications cardiaques post radiothérapie. Pourtant de nombreuses études de cas (« case report ») ont rapporté des cas d'arythmies sévères, survenant plusieurs années après un traitement par radiothérapie chez des patientes atteintes de cancer du sein^{2 3}. Mais ces études ne sont pas suffisantes pour établir un lien de causalité. L'association entre traitement pour un cancer du sein, en particulier une radiothérapie, et arythmies cardiaques n'est toujours pas claire et nécessite que d'autres études soient réalisées.

En France, le Système National des Données de Santé (SNDS) constitue une source d'information considérable pour une étude sur les arythmies cardiaques après cancer du sein, puisqu'il permet, grâce au couplage des données de remboursement de l'Assurance Maladie (bases SNIIRAM) et des données des hôpitaux (bases PMSI), d'obtenir des données médico-administratives exploitables pour ce type d'étude avec en premier lieu l'accès simplifié à l'Echantillon généraliste des bénéficiaires (EGB), échantillon représentatif permanent au 1 / 97ème de la population couverte par le Système d'assurance français incluant près de 600 000 individus depuis 2006.

Objectif du stage :

Le but de cette étude exploratoire basée sur les données de l'EGB est d'évaluer si le recours à un traitement pour le cancer du sein, en particulier la radiothérapie, est associé à un risque accru d'arythmie cardiaque caractérisé l'implantation d'un stimulateur cardiaque (PM) ou d'un défibrillateur (DEF) ou une hospitalisation pour trouble du rythme éventuellement associée à un traitement anti-arythmique invasif (TT anti-arythmique).

Matériel et Méthodes

Dans un premier temps, le stagiaire devra se familiariser avec les données disponibles dans les bases de données de l'EGB. Une cohorte rétrospective, dite *cohorte initiale*, sera constituée à partir des femmes âgées de 18 à 80 ans présentes dans l'EGB entre 2006 et 2013 et suivies jusqu'en 2018 (environ 200 000 femmes). Au sein de cette cohorte, nous identifierons les femmes atteintes d'un primo cancer du sein survenu au cours de leur suivi (*sous-cohorte cancer du sein, environ 4 000 femmes*). Cette étape nécessitera de développer un algorithme d'identification des primo cancer de sein combinant des informations sur les

¹ Darby et al. NEJM 2013 14;368(11):987-98.

² Messina et al. Int J Cardiol, 2016 202 :5-6

³ Rehammar et al. Radiotherapy & Oncology. 2017, 122 :60-65

affections longues durées ainsi que sur les hospitalisations avec radiothérapie, traitement par chimiothérapie etc.

Un second algorithme d'identification des primo arythmies cardiaques caractérisées par l'implantation d'un PM, d'un DEF ou d'un TT anti-arythmique sera développé afin d'identifier les cas d'arythmies cardiaques survenus au cours du suivi pour la *cohorte initiale* et au moins un an après le cancer du sein pour la *sous-cohorte cancer du sein*. Cette algorithme combinera les informations concernant les hospitalisations avec implantation de pacemaker, de défibrillateur ou traitements ablatifs à partir des codes classification commune des actes médicaux (CCAM) disponibles dans les bases du PMSI (pour les établissements publics) et dans les tables de prestations (pour les établissements privés).

Pour comparer l'incidence de l'arythmie dans la sous-cohorte cancer du sein par rapport à la population de référence de la cohorte initiale, nous utiliserons, une méthode de standardisation indirecte qui consistera à comparer le nombre de cas attendus dans la population des femmes atteintes d'un cancer du sein si on lui applique les taux existant dans chaque classe d'âge de la cohorte initiale, au nombre de cas observés dans cette population cancer du sein. Le rapport nombre de cas observés sur le nombre de cas attendus est appelé ratio standardisé d'incidence, ou "SIR" (Standardized Incidence Ratio). Il s'agit d'une grandeur qui exprimera la relation entre fréquence d'arythmie dans chacune des deux populations comparées, grandeur adaptée pour une étude à visée explicative.

A partir de ces données longitudinales, nous poursuivrons les analyses par une analyse de survie (courbes de Kaplan Meier, modèles de survie et estimation des Hazard Ratios) afin d'analyser plus précisément le risque de survenue d'arythmies dans la cohorte initiale et le sous-groupe cancer du sein en prenant en compte des facteurs de risque tels que les antécédents de maladies cardiovasculaires etc (notamment à partir des codes médicaments selon la classification ATC). Une analyse séparée par type d'arythmie pourra être effectuée ainsi que par type de traitement du cancer du sein (chirurgie seule/radiothérapie/chimiothérapie/hormonothérapie) si les effectifs sont suffisants.

Logiciels, Programmation : L'accès aux données de l'EGB se fait sur un serveur sécurisé via *SAS Enterprise Guide*. Le travail de data-management pour la constitution des cohortes et création des algorithmes d'identification des pathologies nécessite des connaissances en programmation SQL. Les analyses statistiques seront à réaliser en programmation SAS. Si besoin une formation à *SAS Enterprise Guide* pourrait être réalisée en début de stage.

Encadrant : **Sophie Jacob**, PhD, épidémiologiste IRSN, en poste à Toulouse.

Ce stage sera encadré par S Jacob, chercheuse de l'IRSN travaillant au sein d'une équipe INSERM d'épidémiologie cardiovasculaire à Toulouse (INSERM UMR 1027, 37 allées Jules Guesde, TOULOUSE)

Contact : Sophie Jacob, IRSN, sophie.jacob@irsn.fr, 05 61 14 56 08

Période du stage : Février/Mars à Juillet/Aout 2020

Perspectives : Ce stage pourra être poursuivi par une thèse de Santé Publique / Epidémiologie sur ce sujet

Lieu du stage : TOULOUSE, dans les locaux de l'INSERM UMR 1027, Equipe Epidémiologie Cardiovasculaire, 37 allées Jules Guesde, 31000 TOULOUSE

Rémunération : gratification de 1200€/mois

Candidature : envoyer CV + lettre de motivation à Sophie Jacob sophie.jacob@irsn.fr