

English version following the French version.

TITRE DU PROJET : Risque potentiel de cancer lié au tatouage (CRABAT)

RESPONSABLE : Joachim Schüz - Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), Branche Epidémiologie de l'environnement et du mode de vie, Lyon

RÉSUMÉ

Contexte

Malgré la forte prévalence des tatouages dans la population (18% en France, tendance à la hausse), les connaissances sur les conséquences sanitaires des tatouages sont rares et les tatouages sont généralement considérés comme inoffensifs pour la santé.

Des recherches antérieures ont montré que les pigments des tatouages peuvent contenir des substances toxiques et migrer de la peau dans l'organisme, en premier lieu dans les ganglions lymphatiques. Selon la couleur et l'origine des encres de tatouage, les encres peuvent contenir des métaux, des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et des amines aromatiques primaires (AAP). Ces substances sont connues pour être cancérigènes pour l'homme, et il a été démontré qu'elles provoquent des cancers par exposition orale ou respiratoire. Leur exposition sous-cutanée, comme dans le cas des tatouages, reste largement inexplorée. On peut supposer que l'exposition de la peau et des ganglions lymphatiques est la plus élevée, mais la formation de cancers dans d'autres organes peut également être envisagée, car les pigments de tatouage, souvent de la taille de nanoparticules, peuvent passer des ganglions lymphatiques à d'autres organes (par exemple les reins, le foie, la rate, le cerveau) ou, sous l'effet des rayons UV, se cliver en AAP, affectant particulièrement la vessie.

Bien que l'Agence européenne de la chimie (ECHA) ait récemment proposé une nouvelle restriction pour les ingrédients des encres de tatouage, il n'existe pas à ce jour de données épidémiologiques longitudinales sur l'exposition au tatouage pour évaluer un risque potentiel de cancer induit par le tatouage et informer cette politique.

Objectifs

La présente application CRABAT propose une évaluation détaillée de l'exposition au tatouage au niveau de la population dans le but d'étudier le risque potentiel de cancer lié au tatouage. La même approche est suivie au sein de la cohorte nationale allemande afin d'effectuer une analyse groupée des données. Les résultats primaires sont les lymphomes non hodgkiniens et les cancers de la peau. Les résultats secondaires comprennent le cancer d'organes vraisemblablement (moins) exposés (rein, foie, cerveau et vessie) ainsi que les effets sur la santé liés à la formation du cancer, notamment les pathologies immunitaires et les résultats en matière de reproduction. Le rôle des tatouages dans le diagnostic du cancer de la peau sera également exploré.

Méthodes

Après accord avec les IPs, l'exposition brute au tatouage a été collectée dans le questionnaire annuel 2020 de Constances via la question "Avez-vous des tatouages ?". Tous les participants à Constances qui ont répondu à cette question par "oui" sont invités à participer à CRABAT. Sur la base des données préliminaires, nous estimons le nombre de tatoués parmi les participants à Constances ayant répondu au suivi 2020 à environ 22 000. Ce groupe "exposé" (tatoué) recevra un questionnaire sur l'exposition au tatouage qui demandera des informations détaillées sur les tatouages des participants. Du point de vue des destinataires du questionnaire, l'étude est présentée comme une étude distincte, mais menée

dans le cadre de Constances. Une lettre d'introduction est envoyée à tous les participants tatoués de Constances, signée par les investigateurs principaux de Constances et CRABAT. Les noms, adresses et numéros d'étude Constances sont fournis à une société de routage, tiers de confiance du CIRC, par le tiers de confiance de l'équipe Constances, dépositaire de ces informations. Chacun d'entre eux recevra une lettre d'invitation, personnalisée à son nom, présentant l'objectif de l'étude. Ce courrier sera accompagné du formulaire de consentement à être contacté pour des études de suivi sur les tatouages. Selon les préférences du participant, l'auto-questionnaire CRABAT sera disponible en ligne ou sur papier. Il comprend, entre autres, des questions sur la taille et la couleur des tatouages, la surface corporelle tatouée, l'emplacement du tatouage, l'âge depuis le premier tatouage et les problèmes de santé liés au(x) tatouage(s). Ces sujets sont directement liés à l'exposition au tatouage et à l'estimation de son risque et l'objectif de ces questions spécifiques est clairement indiqué dans la lettre d'introduction. Deux lettres de rappel sera envoyée aux participants qui n'ont pas répondu.

Les données sur les résultats seront obtenues de différentes sources tous les 5 ans. Les données de suivi autodéclarées par Constances, le diagnostic validé par les dossiers médicaux par le tiers de confiance de Constances et les données du SNIIRAM accessibles via le serveur sécurisé du CASD. Les variables recueillies par Constances, nécessaires à l'estimation de l'incidence et à l'ajustement des facteurs de confusion, sont communiquées en fonction des besoins d'analyse de l'étude CRABAT. La liste de ces variables est décidée d'un commun accord.

L'analyse principale consistera à estimer les ratios de taux d'incidence des LNH et l'incidence des cancers de la peau pour les membres de la cohorte tatoués par rapport aux membres non tatoués, répétés par intervalles de 5 ans à partir de 3 ans après la collecte des données (ce qui correspond à 5 ans après le suivi de 2020). En outre, les rapports de risque pour plusieurs paramètres d'exposition au tatouage seront calculés en tenant compte des facteurs liés au tatouage susceptibles de modifier la force de l'exposition. Pour identifier les facteurs de confusion, une analyse descriptive explorera les relations potentielles entre les facteurs sociodémographiques et le mode de vie et l'exposition au tatouage. Toutes les analyses seront menées deux fois, une fois avec les données collectées dans Constances uniquement et une fois dans une analyse groupée avec les données collectées dans la cohorte nationale allemande NAKO.

Jusqu'à ce que le nombre requis de cas de cancer soit atteint, les analyses informatives se concentreront sur les résultats potentiellement liés aux tatouages et au cancer, tels que les résultats immunologiques (par exemple, la sarcoïdose) ou les résultats reproductifs (la plupart des substances cancérigènes contenues dans les encres de tatouage sont également reprotoxiques). En outre, le stade du diagnostic du cancer de la peau sera analysé selon que le cancer de la peau est apparu sur une peau tatouée ou non tatouée.

Perspectives

L'étude vise à évaluer les risques potentiels pour la santé, notamment le cancer, attribuables au mode de vie du tatouage. Les résultats possibles peuvent informer les décideurs politiques, les fabricants d'encre de tatouage, les tatoueurs et les clients également.

TITLE OF THE PROJECT: Cancer Risk Attributable to the Body Art of Tattooing (CRABAT)

HEAD OF THE TEAM: Joachim Schüz - International Agency for Research on Cancer (IARC), Environment and Lifestyle Epidemiology Branch, Lyon (France)

SUMMARY

Context

Despite the high population prevalence of tattoos (18% in France, upward trend), knowledge on health consequences of tattoos is scarce and tattoos are generally regarded as harmless to health.

Previous research showed that tattoo pigments can contain toxic substances and migrate from the skin into the body, first the lymph nodes. Depending on color and origin of the tattoo inks, inks might contain metals, polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) and primary aromatic amines (PAA). These substances are known to be carcinogenic to humans, and have shown to cause cancer through oral or respiratory exposure. Their subcutaneous exposure, as in the case of tattoos, remains largely unexplored. It can be assumed that exposure in skin and lymph nodes is highest, but cancer formation in other organs may also be hypothesized as tattoo pigments, often of nanoparticle size, may commute from lymph nodes to other organs (e.g. kidney, liver, spleen, brain) or upon UV-radiation, cleave into PAAs, particularly affecting the bladder.

While the European Chemistry Agency (ECHA) recently proposed a new restriction for tattoo ink ingredients, up to today, there is no epidemiological longitudinal data on tattoo exposure to assess a potential tattoo-induced cancer risk and inform this policy.

Objectives

The present CRABAT application proposes a detailed assessment of tattoo exposure at population level with the aim to study the potential tattoo-related cancer risk. The same approach is followed within the German national cohort in order to conduct pooled data analysis. Primary outcomes are Non-Hodgkin Lymphomas and skin cancers. Secondary outcomes include cancer of presumably (less) exposed organs (kidney, liver, brain and bladder) as well as health effects related to cancer formation, notably immune-related pathologies and reproductive outcomes. Also, the role of tattoos in skin cancer diagnosis will be explored.

Methods

Upon agreement with the PIs, the raw tattoo exposure was collected in the annual Constances questionnaire 2020 via the question "Do you have any tattoos?". All participants in Constances who responded to this question with "yes" are invited to participate in CRABAT. Based on preliminary data we estimate the tattooed number of Constances participants who answered to the 2020 follow-up at approximately 22,000. This "exposed" (tattooed) group will receive a tattoo exposure questionnaire which will enquire about the participants tattoos in detail. From the point of view of the questionnaire recipients, the study is presented as a separate study, but conducted in the framework of Constances. An introductory letter is sent to all tattooed participants in Constances, signed by the principal investigators of Constances and CRABAT. The names, addresses and Constances study numbers are provided to a routing company, trusted third party of IARC, by the trusted third party of the Constances team, custodian of this information. Each of them will receive an invitation letter, personalized with their name, presenting the objective of the study. This letter will be accompanied by the consent form to be contacted for follow-up studies on tattoos. Depending on the participant's preferences, the CRABAT self-questionnaire will be available online or on paper. It includes, amongst others, questions about size and colors of tattoos, tattooed body surface, tattoo location, age since first tattoo and

health complaints in relation to the tattoo(s). These topics are directly relevant to the tattoo exposure and their risk estimation and the purpose of these specific questions is clearly stated in the introductory letter. A reminder letter will be sent to participants who have not responded.

The outcome data will be obtained from different sources each 5 years. The Constances self-reported follow-up data, the diagnosis validated by medical records by the trusted third party of Constances and the SNIIRAM data accessed via the secure CASD server. The variables collected by Constances, necessary to estimate the incidence and to adjust for confounding factors, are communicated according to the analysis needs of the CRABAT study. The list of these variables is decided by mutual agreement.

The main analysis will be to estimate the incidence rate ratios of NHLs and skin cancer incidence for tattooed vs non-tattooed cohort members, repeated in 5 years intervals starting 3 years after data collection (corresponding to 5 years after the 2020 follow-up). Also, hazard ratios for several tattoo exposure metrics will be calculated taking into account tattoo factors potentially modifying the exposure strength. To identify confounders, descriptive analysis will explore potential relationships in between socio-demographic and lifestyle factors and tattoo exposure. All analysis will be conducted twice, once with the data collected in Constances only and once in a pooled analysis with the data collected in the German national cohort NAKO.

Until the required number of cancer cases is reached, informative analyses will focus on outcomes potentially related to tattoos and cancer such as immunological outcomes (e.g. sarcoidosis) or reproductive outcomes (most carcinogenic substances in tattoo inks are also reprotoxic). Further, the stage of skin cancer diagnosis will be analyzed depending on whether the skin cancer appeared on tattooed or untattooed skin.

Perspectives

The study aims on evaluating potential health risks, particularly cancer, attributable to the lifestyle of tattooing. Possible results may inform policy makers, tattoo ink manufacturers, tattoo artists and customers likewise.