



HAL
open science

EPIDEMIOLOGIE DE LA RADIOCARCINOGENESE

Dossier de candidature à l'habilitation à diriger des recherches

Université Paris, X I Septembre, Institut Gustave Roussy, Florent de Vathaire

► **To cite this version:**

Université Paris, X I Septembre, Institut Gustave Roussy, Florent de Vathaire. EPIDEMIOLOGIE DE LA RADIOCARCINOGENESE Dossier de candidature à l'habilitation à diriger des recherches. Sciences de l'Homme et Société. Université Paris Sud, 1998. tel-04249889

HAL Id: tel-04249889

<https://hal.science/tel-04249889>

Submitted on 19 Oct 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

EPIDEMIOLOGIE DE LA RADIOCARCINOGENESE

Dossier de candidature à l'habilitation à diriger des recherches

Université Paris XI

SEPTEMBRE 1997

Florent de Vathaire
Unité 351 INSERM
Institut Gustave Roussy
Rue Camille Desmoulins
94805 Villejuif Cedex

Proposition de jury pour la soutenance d'Habilitation à Diriger les Recherches

Florent de Vathaire

Soutenance le mardi 5 mai 1998 à 9h30

Université Paris Sud

Faculté de médecine

**Composition du jury pour la soutenance d'Habilitation à Diriger les
Recherches**

Florent de Vathaire

Soutenance le mardi 5 mai 1998 à 9h30

Pr Alfred Spira

Université Paris XI
Chef de l'Unité 292 de l'INSERM
Hôpital Bicêtre
82 rue du Général Leclerc
94276 Le Kremlin Bicêtre

Pr Martin Schlumberger

Université Paris XI
Chef de l'Unité de Médecine Nucléaire
Institut Gustave Roussy
Rue Camille Desmoulins
94805 Villejuif Cedex

Pr Claude Parmentier

Université Paris XI
Chef du Laboratoire de Radioprotection
Institut Gustave Roussy
Rue Camille Desmoulins
94805 Villejuif Cedex

Pr Alain Jacques Valleron

Université Paris IV
Unité 444 INSERM
CHU Cochin-Port-Royal
27 rue du Fb Saint-Jacques
75674 Paris Cedex 14

Pr François Gremy

Université Montpellier I

Adresse actuelle :

Départ de Biostatistique et d'Epidémiologie

Institut Gustave Roussy

Rue Camille Desmoulins

94805 Villejuif Cedex

Pr Maurice Tubiana

Centre Antoine Bécclère

Faculté de Médecine

45 rue des Saints pères

75006 Paris

Mr Denis Hémon

Directeur de l'Unité INSERM U170

Hôpital Paul Brousse

Bâtiment INSERM

16 av. Paul Vaillant Couturier

94807 Villejuif Cedex

Sommaire

1. TITRES ET FONCTIONS	7
1.1 TITRES.....	7
1.2 DISTINCTIONS.....	7
1.3 FONCTIONS.....	7
2. TRAVAUX DE RECHERCHE.....	8
2.1 INTRODUCTION.....	8
2.2 IRRADIATION MEDICALE	9
2.2.1 Cohortes.....	10
2.2.2 Cancer de la thyroïde après irradiation dans l'enfance.....	14
2.2.3 Ostéosarcomes et sarcomes des tissus mous.....	16
2.2.4 Interaction génétique - rayonnements ionisants	18
2.2.5 Variation dans le temps du risque de cancer radio-induit.....	22
2.2.6 Effets du débit de dose	23
2.3 IRRADIATION D'ORIGINE ENVIRONNEMENTALE OU PROFESSIONNELLE	26
2.3.1 Incidence et Mortalité par cancer en Polynésie Française	26
2.3.2 Mortalité par cancer autour du site industriel ORFLAM à Pargny sur Saulx	27
2.3.3 Incidence des cancers de la thyroïde autour de la centrale nucléaire de Chooz.....	28
2.3.4 Entreprises contractantes de l'industrie nucléaire.....	28
2.4 AUTRES TRAVAUX.....	29
2.4.1 Incidence des cancers en France entre 1983 et 1987.....	29
2.4.2 Mortalité par leucémie dans les villes nouvelles en France	29
2.4.3 Autres effets iatrogènes de la chimiothérapie et de la radiothérapie	30
2.4.4 Recherche clinique et méthodologique	30
2.5 CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	30
3. EQUIPE ET COLLABORATEURS	31
3.1 EQUIPE	31
3.2 COLLABORATEURS	32
3.2.1 Dosimétrie.....	32
3.2.2 Cancérologie et Epidémiologie.....	33
3.3 FINANCEMENT DES RECHERCHES.....	35
4. ENCADREMENT ET ENSEIGNEMENT.....	36
4.1 DEA ET AUTRES MEMOIRES.....	36

4.2	AUTRES JEUNES CHERCHEURS OU STAGIAIRES ETRANGERS	37
4.3	ENSEIGNEMENT	38
5.	ACTIVITES D'EXPERT	38
6.	CONCLUSION.....	39
7.	PUBLICATIONS	40

1. Titres et fonctions

1.1 Titres

1981 : Diplôme du Centre d'Enseignement de la Statistique Appliquée à la Médecine et à la Biologie Médicale - Méthodologie Statistique, Pr. D. Schwartz, Université Paris VI - XI.

1981 : Diplôme d'Etudes Approfondies de Biomathématiques (mention Bien), laboratoire de Biomathématiques et Biostatistiques, Pr. A.J. Valleron, Université Paris VII.

1984 : Thèse de doctorat à l'Ecole Pratique des Hautes Etudes, section Biologie. Directeur Pr. B. Salvat.

1984 : Thèse de doctorat de 3^o cycle en Biomathématiques, Université Paris VII. Directeur Pr. A.J. Valleron.

1991 : Diplôme d'Etudes Approfondies de Radiobiologie et Radiopathologie (mention bien). Université Paris XI.

1.2 Distinctions

1990 : Prix de Recherche Clinique. Fondation pour la Recherche Médicale.

1993 : Prix Epidaure "Environnement et Santé" . Le Quotidien du Médecin.

1996 : Lauréat de l'Académie Nationale de Médecine.

1.3 Fonctions

1981 - 1984 : Stagiaire de troisième cycle. Lieux de stages :

Laboratoire de Biomathématiques, Université Paris 7. Prof A.J. Valleron.

Laboratoire d'Ecologie, Ecole Normale Supérieure . Prof J. Lamotte.

Laboratoire de Biologie Marine et de Malacologie, Ecole Pratique des Hautes Etudes, Prof B. Salvat.

1984 - 1989 : Résident dans le Département de Statistique Médicale de l'Institut Gustave Roussy (39 rue Camille Desmoulins 94805 Villejuif).

1989 - 1997 : Chargé de recherches (CR2 puis CR1). Unité de recherche en Epidémiologie des Cancers de l'INSERM (U287 puis U351, Directeur Catherine Bonaïti) : Responsable de l'équipe "Effets cancérigènes des rayonnements ionisants".

2. Travaux de recherche

2.1 Introduction

Depuis 1984, date à laquelle je suis entré à l'Institut Gustave Roussy (IGR) comme résident en statistique, ma thématique principale est centrée sur l'épidémiologie de la radiocarcinogenèse chez l'homme.

Mes recherches portent sur l'étude des effets cancérigènes de l'irradiation d'origine médicale, et sur une approche de type "radioprotection" qui concerne la population générale ou les travailleurs de l'industrie du secteur nucléaire.

Pour quantifier les effets cancérigènes des rayonnements ionisants chez l'homme, ma priorité a été de mettre au point des bases de données adéquates.

Dans le cadre français et européen, ces bases de données ne pouvaient venir que des cohortes de sujets irradiés pour des raisons médicales, des mineurs d'uranium, ou, dans une moindre mesure, des habitants des régions contaminées par les retombées de Chernobyl.

L'IGR offrait un lieu unique en France pour initier des études de cohorte sur des sujets irradiés pour lesquels une estimation individuelle des doses de rayonnements était réalisable. En effet l'IGR a un rôle prépondérant en radiophysique, radiothérapie, médecine nucléaire et épidémiologie. En outre, il dispose d'une activité médicale importante et d'archives de très bonne qualité.

Les travaux que j'ai initiés à l'IGR m'ont permis d'aborder trois sujets pour lesquels des incertitudes importantes subsistent :

- la prédisposition à la radiosensibilité,
- le risque à long terme après irradiation dans l'enfance,
- l'effet du débit de dose.

L'étude des sujets irradiés pour des raisons médicales est particulièrement bien adaptée pour répondre à ces 3 questions, car elle concerne des doses de radiations et des risques cancérogènes de niveaux très variables. Dans le cadre de cette recherche, je décrirai d'abord les études de cohorte que j'ai organisées, puis je résumerai les résultats concernant les cancers de la thyroïde, des os et des tissus mous. J'aborderai ensuite l'étude de l'interaction entre les effets des rayonnements ionisants et les facteurs génétiques, puis l'évolution du risque de cancer radio-induit en fonction du temps et en fonction du débit de dose.

La seconde partie de mes travaux concerne l'irradiation d'origine environnementale et professionnelle. Je développerai principalement les travaux portant sur les taux d'incidence et de mortalité en Polynésie Française, et sur les variations de ces taux en fonction de la proximité des atolls de Moruroa et Fangataufa, sur lesquels la France a réalisé 44 tests nucléaires entre 1966 et 1974. J'aborderai aussi mes travaux sur la variation de la mortalité par cancer autour d'un site industriel utilisant du Thorium, et la variation de l'incidence du cancer de la thyroïde autour de la centrale nucléaire de Chooz, dans les Ardennes.

La troisième partie de cet exposé portera sur les recherches concernant d'autres domaines de l'épidémiologie et la cancérologie, les autres effets iatrogènes de la radiothérapie et de la chimiothérapie, et certaines applications faisant appel à la méthodologie statistique.

2.2 Irradiation médicale

A côté des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki, les cohortes de sujets irradiés pour des raisons médicales sont la principale source d'information épidémiologique sur les effets cancérogènes des rayonnements ionisants chez l'homme.

En 1989, une quarantaine de cohortes de plus de 1000 sujets irradiés, avec estimation individuelle des doses de radiation sur au moins un organe, avait été publiée dans le monde, dont une trentaine aux Etats-Unis et une seule en France : une cohorte de mineurs d'uranium de la COGEMA.

Cette situation était une aberration au regard de la place de l'industrie nucléaire française dans le monde. Elle explique en grande partie l'influence prédominante des américains et des anglais dans les organismes internationaux proposant des normes pour la radioprotection à la Commission Internationale de Protection Radiologique. En effet, en l'absence de bases de données nationales, la France ne dispose pas d'expert capable de faire état d'une expérience personnelle spécifique sur des cohortes de sujets irradiés. Ce qui n'est pas le cas pour les intervenants des principaux pays disposant d'une industrie nucléaire.

J'ai été impliqué dans cette recherche depuis 1985, date à laquelle je me suis vu confier la coordination, la gestion et l'analyse d'une étude sur les seconds cancers après cancer de l'enfant, initiée par Robert Flamant, Odile Schweisguth, Andrée Dutreix et Maurice Tubiana (*1988-A-2, 1988-A-4, 1989-A-1, 1989-A-2*). A la suite de cette étude, j'ai décidé d'organiser de nouvelles études de cohortes de sujets irradiés, ayant des effectifs suffisants pour être comparables à ceux des grandes bases de données internationales sur les irradiations médicales. Cependant, face à l'impossibilité de rivaliser avec les américains sur le terrain quantitatif, j'ai décidé de faire porter l'effort sur la qualité de la dosimétrie. Ce choix était favorisé par la qualité des dossiers médicaux et des dossiers techniques de radiothérapie de l'IGR (chapitre 3.2).

2.2.1 Cohortes

Depuis 1989, j'ai concentré mes efforts sur 4 cohortes. Les trois premières sont achevées et en cours d'analyse, la dernière est en cours de réalisation et a déjà donné lieu à une analyse intermédiaire :

- une cohorte de 4571 sujets ayant survécu au moins 2 ans à un cancer traité dans l'enfance, entre 1942 et 1985 dans 8 centres en France et en Grande Bretagne, et dont 70% ont reçu de la radiothérapie.

- une cohorte de 7711 femmes traitées entre 1954 et 1983 à l'IGR pour un cancer du sein, dont 78% ont reçu de la radiothérapie.
- une cohorte de 3500 sujets traités pour un cancer de la thyroïde dans 3 centres en France et en Italie, parmi lesquels 70% ont reçu de l'iode 131 à visée thérapeutique.
- une cohorte de 8000 sujets traités entre 1945 et 1973 à l'IGR pour un hémangiome, et dont 85% ont reçu de la radiothérapie.

L'estimation des doses de radiation délivrées dans et à distance des champs d'irradiation, ainsi qu'à distance des sources de curiethérapie, a été réalisée par un groupe de recherche en dosimétrie pour les études épidémiologiques. J'ai initié ce groupe, et j'en assure son financement depuis 1990 (Chapitre 3.2).

2.2.1.1 Cancers dans l'enfance

A la suite d'une étude préliminaire dont la réalisation à l'IGR m'avait été confié entre 1985 et 1989 (*1988-A-2, 1988-A-4, 1989-A-1, 1989-A-2*), j'ai initié une étude de cohorte de 4571 enfants traités entre 1942 et 1985 dans 8 centres en France et en Grande Bretagne.

Les informations médicales concernant les cancers, ainsi que celles concernant les traitements des cancers ont été recueillies par des médecins pour tous les sujets de la cohorte. Parmi ceux-ci, 3256 ont reçu de la radiothérapie, principalement externe. Le Tableau 2.2.1 présente les caractéristiques de la cohorte et l'état des travaux au 1/7/97.

L'estimation des doses délivrées par la radiothérapie externe a été effectuée à l'aide d'un programme spécialement développé par Emmanuel Grimaud, anciennement au Service de Physique de l'IGR (Chapitre 3.2). Les doses reçues à 151 points du corps par les enfants ayant reçu de la radiothérapie ont été estimées pour chaque cure, à partir des conditions réelles d'irradiation. Ceci a nécessité une adaptation du programme d'estimation des doses pour 80 appareils de radiothérapie différents.

Tableau 2.2.1 : Cohorte de sujets traités pour un cancer dans l'enfance : état au 1/7/97

Caractéristiques générales	
Patients	4571
Sexe féminin (%)	45
Age au diagnostic (moyenne, min, max)	6 ans (0-16)
Date de traitement (médiane, min, max)	1974 (1942-1985)
Traitement	
Ni radiothérapie, ni chimiothérapie	413 (9%)
Radiothérapie seule	1072 (23%)
Chimiothérapie seule	902 (20%)
Radiothérapie + chimiothérapie	2184 (48%)
Etat actuel de l'estimation des doses	
Electrons et photons: fait	2960 (91 %)
impossible	198 (6%)
Curiethérapie: en cours	98 (3%)
Suivi (moyenne, min, max)	14 ans (2 à 48)

L'analyse de cette cohorte a commencé il y a plus d'un an et la plupart des résultats présentés dans ce rapport en sont extraits.

Parmi ces 4571 enfants, 649 ont été inclus dans une enquête familiale organisée par C. Bonaïti de l'U351 de l'INSERM et par le Département de Pédiatrie de l'IGR.

2.2.1.2 Cancer du sein

Une cohorte de 7712 femmes traitées à l'IGR pour un cancer du sein entre 1954 et 1983 a été constituée par le Dr Monique Lê de l'U351 INSERM. Le suivi de cette cohorte est d'une qualité exceptionnelle pour une pathologie de l'adulte. Le Tableau 2.2.2 présente les caractéristiques de la cohorte, et l'état des travaux au 1/7/97.

Tableau 2.2.2 : Cohorte de femmes traitées pour une cancer du sien : état au 1/7/97

Caractéristiques	
Patientes	7712
Age au diagnostic (moyenne, min, max)	55 ans (13-94)
Date de traitement (médiane, min, max)	1972 (1954-1983)
Suivi (moyenne, min, max)	10 ans (1 à 40)
Seconds cancers	383

En collaboration avec Monique Lê, j'ai encadré en 1990 Alphonse Taghian, chercheur étranger, qui a réalisé une étude préliminaire sur l'incidence des sarcomes secondaires dans cette cohorte.

J'ai également réalisé une enquête cas témoins portant sur 274 cas de second cancer (après exclusion des cancers de la peau, baso ou spinocellulaires) et 605 témoins . Les informations sur les chimiothérapies ont été recueillies pour les cas et les témoins par des médecins. L'estimation des doses de rayonnements délivrées à 151 sièges anatomiques durant la radiothérapie externe est achevée. Seules 2 femmes de l'enquête cas-témoins avaient reçu de la curiethérapie.

L'analyse de la cohorte et de l'enquête cas-témoins a commencé en mars 1997. Elle est réalisée, sous ma responsabilité, par Carole Rubino (interne en Santé Publique), et Danielle Chmelewsky (statisticienne étrangère sous contrat).

2.2.1.3 Cancer de la thyroïde

J'ai initié, et réalisé en collaboration avec Martin Schlumberger de l'Unité de Médecine Nucléaire de l'IGR, Marie Joëlle Delisle du Service de Médecine Nucléaire de l'Institut Jean Godinot, et Claudia Ceccarelli de l'Université de Pise, une cohorte de 3561 sujets traités pour un cancer de la thyroïde (Tableau 2.2.3). Pour tous les sujets, les informations médicales, et les activités d'iode 131 administrées ont été recueillies dans les dossiers médicaux par des médecins. Un interrogatoire familial a été réalisé pour tous les sujets qui ont pu être contactés.

Tableau 2.2.3 : Cohorte de sujets traités pour un cancer différencié de la thyroïde : état au 1/7/97

Caractéristiques	
Patients	3561
Sexe féminin (%)	77
Age au diagnostic (moyenne, min, max)	42 ans (2-90)
Date de traitement (médiane, min, max)	1981 (1950-1989)
Suivi (moyenne, min, max)	8 ans (1 à 54)
Seconds cancers	283
Nombre de grossesses chez les femmes	2181

Une première estimation dosimétrique a été réalisée à partir des activités administrées et fixées d'iode 131, à partir des tables standard du MIRD. Une analyse complète de la cohorte, basée sur cette dosimétrie, a été réalisée.

Une nouvelle estimation dosimétrique sera réalisée quand un nouveau programme d'estimation des doses de radiation délivrées par l'iode 131 sera achevé (Chapitre 3.2).

2.2.1.4 Angiomes dans l'enfance.

Je réalise en collaboration avec Marie-Françoise Avril du Département de Dermatologie de l'IGR et Philippe Fragu de l'INSERM, une étude de cohorte d'environ 8000 sujets traités à l'IGR pour un hémangiome, dont 95% avant l'âge de 3 ans (Tableau 2.2.4). Actuellement l'essentiel du travail porte sur la dosimétrie de ces sujets, qui a nécessité la mise au point d'un programme d'estimation des doses de radiation délivrées à distance des sources de curiethérapie.

Tableau 2.2.4 : Cohorte de sujets traités pour un hémangiome à l'IGR : état au 1/7/97

Caractéristiques	
Patients	Environ 8000
Sexe féminin (%)	68
Age au traitement (moyenne, min, max)	1 an (0-86)
Date de traitement (médiane, min, max)	1967 (1960-1973)
Estimation achevée des doses	1460 sujets
Radiothérapie	85%
Localisation : tête et cou / tronc / membres	68% / 13% / 19%
Type* : 226Ra / Rayons X / 32P / 90Sr / 90Yr	32% / 11% / 19% / 37% / 10%

* 9% des sujets ont été traités avec plusieurs appareils.

Ra : radium ; P : phosphore ; Sr : strontium ; Yr Yttrium.

Une étude préliminaire, sur environ 400 de ces sujets, a été réalisée en 1992. Deux années de travail sont encore nécessaires pour terminer l'estimation des doses pour l'ensemble de la cohorte.

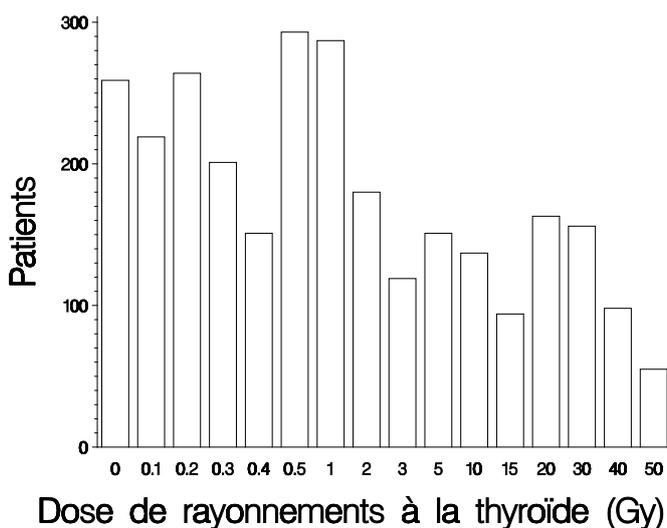
2.2.2 Cancer de la thyroïde après irradiation dans l'enfance

Le risque de cancer de la thyroïde après irradiation dans l'enfance est maintenant bien documenté. Des incertitudes très importantes subsistent cependant, faute de données, sur les effets du fractionnement de la dose et de son débit, ainsi que sur le

risque associé aux fortes doses. De plus, il faut se souvenir qu'après l'accident de Chernobyl, la rapidité d'apparition des cancers de la thyroïde chez l'enfant était totalement imprévue.

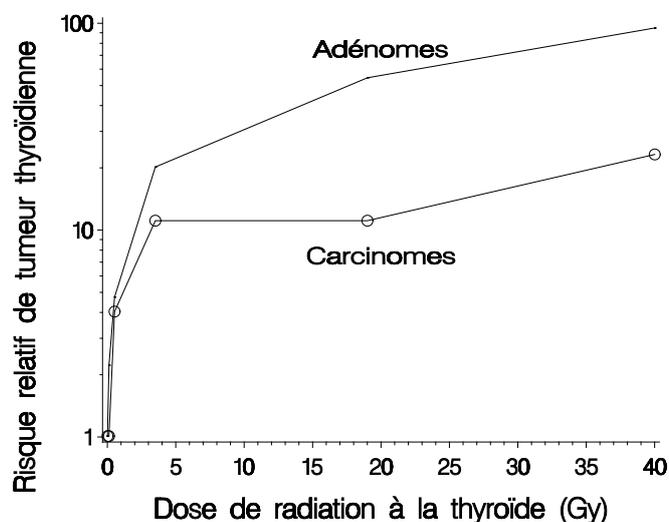
J'ai étudié de manière approfondie la relation entre la dose d'irradiation externe reçue sur la thyroïde durant l'enfance et le risque de tumeur thyroïdienne ultérieure. Ceci a été effectué à partir de 58 tumeurs différenciées de la thyroïde (14 carcinomes et 44 adénomes) survenues dans la cohorte d'enfants traités pour un premier cancer (chapitre 2.2.1.1). Cette cohorte est particulièrement bien adaptée à cette étude car, dans aucune autre cohorte publiée à ce jour, la variation des doses reçus sur la thyroïde est aussi importante (Figure 2.2.2.1).

Figure 2.2.2.1 - Distribution de la dose moyenne de radiation reçue à la thyroïde (à partir de 3 points d'estimation) pour 2960 enfants traités par radiothérapie externe.



J'ai montré qu'il n'y avait pas de réduction du risque de tumeur thyroïdienne pour les très hautes doses reçues sur la thyroïde (Figure 2.2.2.2), mais seulement réduction de l'augmentation du risque. Il semble qu'il y ait équilibre entre les processus de mort cellulaire et de transformation cellulaire, même pour les fortes doses. Par ailleurs, l'aspect relativement régulier des relations dose-effet obtenues, contrairement à celles estimées dans les études américaines similaires, justifie a posteriori notre choix d'une estimation précise des doses.

Figure 2.2.2.2 - Risque relatif d'adénome et de carcinome de la thyroïde en fonction de la dose de radiation à la thyroïde.



J'ai estimé le risque de carcinome ou d'adénome de la thyroïde pour 1 Gy : ce risque était compris entre 5 et 10 selon les ajustements. Cette valeur était similaire à celle d'Elaine Ron, qui a estimé le risque à 7,8 par 1 Gy, sur un ensemble d'enfants irradiés en moins de 3 séances (survivants d'Hiroshima et Nagasaki, irradiation pour une teigne du cuir chevelu ou pour une hypertrophie du thymus). Or, dans notre cohorte, le nombre moyen de séances était de 29. Il semble donc que, pour les tumeurs thyroïdiennes radio-induites, l'effet du fractionnement de la dose chez les enfants soit négligeable. Ce résultat était renforcé par le fait que nous n'avons pu mettre en évidence aucun effet du fractionnement dans notre cohorte (*19XX-A-5*).

Enfin, à l'opposé de ce qui a été observé pour les leucémies secondaires, j'ai montré que la relation entre la dose de radiation et le risque de tumeur thyroïdienne n'était pas influencée par la splénectomie des patients ou par une dose de radiation élevée sur les organes ayant un rôle immunologique : rate, moelle osseuse ou thymus (*199X-A-5*).

2.2.3 Ostéosarcomes et sarcomes des tissus mous.

2.2.3.1 Adultes

En 1990, peu d'études avaient précisé la durée de l'excès de sarcomes osseux et des tissus mous après irradiation à faible transfert linéique d'énergie. En collaboration avec

Ariane Auquier du département de biostatistique de l'IGR, j'ai confié en 1990 à Alphonse Taghian, radiothérapeute étranger en stage à l'IGR, l'étude de l'incidence des sarcomes chez les femmes de la cohorte de Monique Lê (chapitre 2.2.1.2). Nous avons confirmé que l'excès de sarcomes après cancer du sein était limité aux 15 années suivant le traitement du cancer du sein (*1991-A-1*).

2.2.3.2 Enfants

En 1995, la connaissance des ostéosarcomes radio-induits survenant après traitement d'un cancer de l'enfant n'était documentée que par deux études, relativement anciennes. Celles-ci n'avaient pas permis d'approfondir le rôle de l'association de la chimiothérapie et de la radiothérapie. J'ai confié à Béatrice Le Vu l'étude des sarcomes osseux survenant après traitement d'un cancer dans l'enfance. Elle a présenté son mémoire de DEA d'Epidémiologie et de Santé Publique sur ce thème, sous ma responsabilité. Nous avons montré, sur 4401 enfants de la cohorte d'enfants traités pour un 1^{er} cancer (chapitre 2.2.1.1), que l'association entre la chimiothérapie et la radiothérapie était responsable de la quasi totalité des ostéosarcomes (Tableau 2.2.1) (*A-199X-3*).

Tableau 2.2.1- Nombres observés et attendus d'ostéosarcomes secondaires dans la cohorte en fonction du type de traitement.

Traitement	n	Ostéosarcomes		Incidence annuelle / 100.000 personnes		Observés / attendus (SIR)
		Observés	Attendus	Totale	Excès	
Chirurgie seule	390	0	0,05	0	-	-
Radiothérapie	991	3	0,13	20	19	23
Chimiothérapie	832	1	0,06	15	14	17
RX + CT	1848	22	0,19	109	108	116

Afin d'étudier le rôle de la dose de radiothérapie reçue au siège du second cancer, nous avons réalisé une enquête cas-témoins. Chaque cas d'ostéosarcome secondaire a été apparié à 5 témoins de la cohorte, de même sexe, traités au même âge, pour le même 1^{er} cancer, durant la même période calendaire, et n'ayant pas développé de second cancer après un intervalle de temps au moins égal au temps entre le 1^{er} cancer et l'ostéosarcome du cas auquel ils étaient appariés. La dose locale de radiation a été définie comme la dose reçue au siège de l'ostéosarcome pour les cas et au même siège que le cas pour les

témoins qui leur était apparié. Nous avons montré que la relation entre la dose locale de radiation et le risque d'ostéosarcome était linéaire pour les doses inférieures à 10 Gy. Ce résultat était en accord avec ceux des grands études sur les effets cancérigènes des radiations ionisantes à faible transfert linéique d'énergie chez les enfants (survivants d'Hiroshima et de Nagasaki, enfants traités pour un angiome), mais en désaccord avec ceux des deux autres études sur les ostéosarcomes secondaires à un 1^{er} cancer dans l'enfance qui concluaient à une relation de type linéaire quadratique. Nous pensons que ceci traduit l'imprécision de la dosimétrie de ces dernières études. Nous avons aussi confirmé le rôle très important des agents alkylants. Nous n'avons pas pu mettre en évidence d'interaction entre la dose locale de radiation et la chimiothérapie. Le produit des risques dus à ces deux cancérigènes suffisait donc à expliquer les résultats du Tableau 2.2.1 (*A-19XX-3*).

Comme pour les ostéosarcomes, j'ai montré que l'association de la chimiothérapie avec la radiothérapie était responsable de la plupart des sarcomes des tissus mous secondaires à un cancer de l'enfant (Tableau 2.2.2). Une enquête cas-témoins est en cours.

Tableau 2.2.2- Nombres observés et attendus de sarcomes secondaires des tissus mous dans la cohorte en fonction du type de traitement.

Traitement	n	Sarcomes des tissus mous		Incidence annuelle / 100.000 personnes		Observés / attendus (SIR)
		Observés	Attendus	Totale	Excès	
Chirurgie seule	390	0	0,04	0	-	0
Radiothérapie	991	3	0,11	17	16	26
Chimiothérapie	832	1	0,03	13	12	28
RX + CT	1848	16	0,13	66	65	124

2.2.4 Interaction génétique - rayonnements ionisants

2.2.4.1 Prédisposition familiale

Une grande incertitude règne encore actuellement sur l'importance quantitative de la prédisposition à une radiosensibilité accrue de certains sujets, dans l'estimation du risque cancérigène pour la population générale.

Nous avons pu étudier le rôle de la prédisposition familiale en croisant les données d'une étude familiale organisée à l'Institut Gustave Roussy par Catherine Bonaïti (Directeur de l'unité 351) et celles de la cohorte d'enfants traités pour un cancer (chapitre 2.2.1.1). Nous avons confié à Sabine Kony la réalisation d'une étude de cohorte sur 649 sujets ainsi qu'une enquête sur 25 cas et 96 témoins de la cohorte appariés sur le sexe, le type et l'extension du 1^{er} cancer, la période calendaire et l'âge. Ces témoins n'avaient pas développé de second cancer après une durée de suivi au moins égal à celle du cas. Sabine Kony a présenté son mémoire de DEA d'Epidémiologie et de Santé Publique sur ce thème, sous ma responsabilité, avec la collaboration de Catherine Bonaïti. Nous avons défini un index familial, dépendant du nombre de sujets atteints dans la famille, de leur proximité génétique, et du nombre attendu de cancers étant donné la taille de la famille. Cet index a été calculé pour chacun des enfants.

Nous avons montré que la survenue de cancers chez les sujets jeunes (avant 45 ans) de la famille des enfants traités pour un 1^{er} cancer était significativement liée à un risque accru de second cancer. Ce risque s'accroît avec la proximité génétique des cas dans la famille, et se maintient après prise en compte de la dose de radiation reçue au siège du second cancer, du type de premier cancer, de la chimiothérapie, et élimination des sujets ayant un syndrome familial connu prédisposant aux cancers multiples ou présentant des mutations constitutionnelles de la P53. La dose de radiation conserve cependant son rôle propre qui n'est pas modifié après ajustement sur l'index familial (Tableau 2.2.3). Il n'a pas été possible de mettre en évidence d'interaction entre les effets de la dose de radiation et ceux de l'index familial ($p=0,6$) (Tableau 2.2.4) (*1997-A-2*).

Tableau 2.2.3 : Risque relatif de second cancer en fonction de l'index d'agrégation familial et de la dose de radiation reçue localement au niveau du second cancer.

Facteurs	Risque relatif (IC95%)	p**
Index familial		
< 0	1*	
0 - 2	1,7 (0,1- 21)	0,01
2 or +	6,6 (1,5 - 29)	
Dose locale de radiation reçue sur le siège du second cancer		
< 0,5 Gy	1*	
0.5 - 10 Gy	3,4 (0,5-44)	0,2
> 10 Gy	3,9 (0,5-23)	

* catégorie de référence ** test de tendance

Tableau 2.2.4 : Risque relatif de second cancer en fonction de l'index d'agrégation familial et de la dose de radiation reçue localement au niveau du second cancer.

Facteurs	Risque relatif (IC95%)	p**
Index familial < 0 et dose < 0.5 Gy	1*	
Index familial >= 0 et dose < 0.5 Gy	8,3 (0,7-104)	0.1
Index familial < 0 et dose >= 0.5 Gy	4,1 (0,8-21,3)	0.1
Index familial >= 0 et dose >= 0.5 Gy	15,5 (2,1-114)	0.01

* Catégorie de référence ** tests d'hétérogénéité

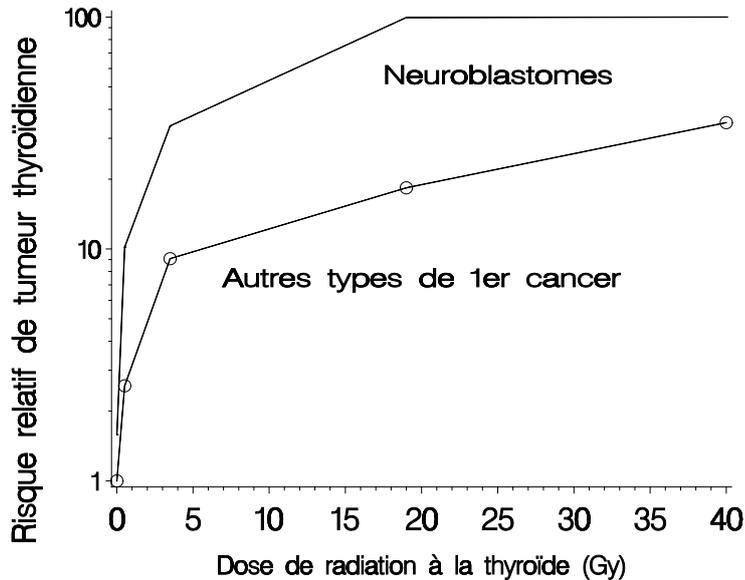
2.2.4.2 Susceptibilité individuelle

A coté d'une prédisposition très importante et bien documentée à développer certains seconds cancers après divers types de 1^{er} cancer (ostéosarcome après rétinoblastome familial, par exemple), il existe probablement des associations moins fortes, encore inconnues, qui ne peuvent être mises en évidence à l'intérieur d'une cohorte qu'après ajustement sur le traitement et sur la dose de radiation au siège du second cancer.

J'ai montré que les enfants traités pour un neuroblastome comme 1^{er} cancer avaient, à dose de radiation égale reçue sur la thyroïde, un risque 3 à 7 fois plus élevé de développer une tumeur de la thyroïde, adénome ou carcinome, que ceux ayant eu un autre type de 1^{er} cancer. La Figure 2.2.4.1 montre que cet accroissement du risque existe quelle que soit la dose de radiation reçue sur la thyroïde. La mise en évidence de ce phénomène constitue le premier exemple de radiosensibilité individuelle très importante découvert de façon imprévue dans une étude épidémiologique de ce type. J'avais déjà obtenu ce résultat à partir d'une enquête préliminaire sur 634 enfants traités pour un

cancer à l'IGR (*1988-A-1, 1992-A-2*), et je l'ai récemment confirmé sur la cohorte complète (chapitre 2.2.1.1) (*199X-A-2, 199X-A-5*).

Figure 2.2.4.1 : Risque relatif de tumeur thyroïdienne (adénome et carcinome) après irradiation pour un 1^{er} cancer en fonction de la dose de radiation reçue à la thyroïde et du type de premier cancer.



J'ai aussi montré que les enfants traités initialement pour une maladie de Hodgkin avaient, à dose égale de radiation reçue sur le sein et à chimiothérapie égale, un risque 3 à 7 fois plus élevé de développer un cancer du sein, que ceux traités pour un autre 1^{er} cancer (*199X-A-2*).

2.2.4.3 Conclusion

L'étude de l'interaction entre les effets des rayonnements ionisants et ceux de la prédisposition aux radiations prendra une place de plus en plus importante dans mes recherches. Par un tel mécanisme, la plus grande partie du risque collectif dû aux radiations pourrait être concentrée sur peu de sujets. Les deux résultats, nouveaux, auxquels nous sommes parvenus suggèrent une absence d'interaction. L'absence d'interaction, dans les modèles multiplicatifs utilisés par les épidémiologistes, sous-entend l'indépendance des effets. Mais il faut rappeler que l'estimation globale du risque s'obtient par le produit des deux risques évalués, c'est-à-dire, d'après nos résultats, un risque très élevé.

2.2.5 Variation dans le temps du risque de cancer radio-induit

En 1991, une nouvelle analyse des données sur les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki a montré, pour la première fois, que le risque relatif de cancer solide après irradiation n'était pas constant, mais au contraire diminuait après une période d'environ 20 ans. Ceci n'avait jamais été confirmé dans une autre cohorte, et en particulier dans les populations occidentales.

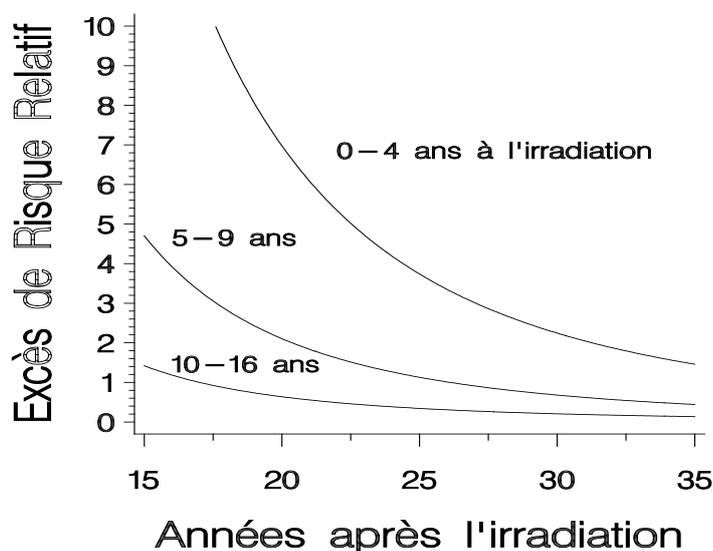
A partir de la cohorte sur les enfants traités pour un cancer (chapitre 2.2.1.1), j'ai montré en 1995 que le risque relatif de seconds cancers après radiothérapie seule décroissait au cours du temps suivant le traitement du 1^{er} cancer. Il s'ensuit que les risques relatifs très élevés observés dans les 15 ou 20 premières années suivant le 1^{er} cancer ne doivent pas être extrapolés tout au long de la vie future de l'enfant. Le Tableau 2.2.5 illustre ce résultat et présente les nombres observés et attendus de cancers secondaires après traitement par radiothérapie seule.

Tableau 2.2.5 : Seconds cancers solides en fonction du temps après radiothérapie seule : 26 seconds cancers solides chez 1080 patients.

Années après l'irradiation	Personnes-années	Seconds cancers solides		Incidence annuelle / 100.000 personnes		Observés / attendus (SIR)
		Observés	Attendus	Totale	Excès	
5-9	4575	3	0,53	66	54	5,7
10-14	3644	4	0,70	110	91	5,7
15-19	2676	7	0,87	262	229	8,1
20-24	1882	5	0,98	266	214	5,1
25-29	1196	4	1,02	334	249	3,9
≥ 30	843	3	1,29	360	203	2,3

Ce résultat a été confirmé après ajustement sur la dose de radiation reçue sur les principaux organes radiosensibles (sein, thyroïde, cerveau), le type du premier cancer, l'âge au premier cancer et la période de traitement (Figure 2.2.5.1). Il reste valable si on ne tient pas compte des sarcomes osseux et des tissus mous (pour lesquels il était prévisible), et si tous les enfants ayant des syndromes ou des types de 1^{er} cancer prédisposant aux seconds cancers (rétinoblastome bilatéral) sont exclus de l'analyse (1995-A-1, 1995-D-1, 19XX-A-2). Il a été de nouveau vérifié dans une méta-analyse internationale de 5 cohortes incluant la nôtre (1997-A-4).

Figure 2.2.5.1 : Excès de risque relatif de second cancer solide en fonction de l'âge à la radiothérapie et du délai depuis la radiothérapie



J'ai aussi montré que, d'une manière générale, la chimiothérapie augmentait le risque de second cancer, mais ne modifiait pas la forme du risque dans le temps (19XX-A-2).

2.2.6 Effets du débit de dose

2.2.6.1 Iode 131

La période effective de l'iode 131 chez les sujets traités pour un cancer de la thyroïde est de l'ordre de 3 à 6 jours. La comparaison de ses effets cancérogènes avec ceux obtenus pour la même dose avec la radiothérapie externe ou une irradiation flash permet d'aborder l'étude du débit de dose. En collaboration avec Martin Schlumberger de l'Unité de Médecine Nucléaire de l'IGR, j'ai étudié l'effet cancérogène de l'iode 131. A ce jour, l'analyse de la cohorte des sujets traités pour un cancer de la thyroïde (chapitre 2.2.1.3) a porté sur les 1771 patients qui avaient au moins 2 ans de suivi et n'avaient pas reçu de radiothérapie externe.

- Leucémies

Aucun cas de leucémie n'a été observé dans la cohorte. La dose moyenne de radiation reçue à la moelle osseuse active a été estimée à l'aide des tables du MIRD à 0,21 Sv. D'après les données de la population générale française et les coefficients dérivés des

survivants d'Hiroshima et de Nagasaki, 2,5 cas de leucémies étaient attendus dans la cohorte. Cette différence était à la limite de la signification statistique ($p=0,1$) (*A-1997-1*).

- Ensemble des cancers solides

Si on exclut les cancers colorectaux (voir plus loin), aucune augmentation du risque de l'ensemble des cancers solides n'a pu être mise en évidence. L'excès de risque relatif pour l'ensemble des cancers solides était de -0,18 par Sievert effectif reçu sur l'ensemble du corps, 5 ans ou plus avant la découverte du cancer (IC95% : -0,35 à 0,22, $p=0,6$). Ce résultat n'était pas modifié en fonction du sexe ou de l'âge à la 1^{ère} administration d'iode 131 (*A-1997-1*).

- Cancer colorectal

Le Tableau 2.2.6 indique le risque de cancer colorectal en fonction de l'activité cumulée d'iode 131 (*A-1997-1*). Nous pensons que ce résultat est dû au fait que les patients recevant des doses d'iode 131 pour le traitement de métastases ou d'un reliquat thyroïdien sont en hypothyroïdie et ont donc un transit intestinal ralenti. Il s'en suit une accumulation de l'iode 131 dans la lumière intestinale, et une dose locale très importante. D'où les risques estimés. Cependant, cette accumulation n'est pas prévue dans les tables du MIRD qui, dans notre cas, sont donc inutilisables pour estimer la dose délivrée au niveau du tractus intestinal. Nous n'avons donc pas pu exprimer le risque de cancer colorectal en fonction de la dose de rayonnements ionisants au côlon, mais seulement en fonction de l'activité cumulée d'iode 131

Tableau 2.2.6 - Risque relatif de cancer colorectal en fonction de l'activité d'iode 131 administrée 5 ans ou plus avant la découverte du cancer.

Iode 131 (Gb) reçu au moins 5 ans avant	Patients		Cancers colorectaux	
	(n)	(n)	Risque relatif et intervalle de confiance à 90%	
0 - 0,19	1051	6	1*	
> 0,19- 3,7	222	1	1,4 (0,2 ; 6,8)	
> 3,7-7,5	342	4	4,0 (1,3 ; 12,2)	
> 7,5	156	2	4,9 (1,2 ; 18,5)	

* Catégorie de référence

2.2.6.2 Curiethérapie dans l'enfance

En collaboration avec Philippe Fragu, du Département de Médecine Nucléaire de l'IGR, j'ai étudié l'effet du débit de dose sur le risque de nodule thyroïdien chez 396 sujets traités dans leur enfance par radiothérapie externe et/ou curiethérapie, pour un hémangiome. Il s'agissait d'une partie de la cohorte 2.1.4. Certains enfants ayant été irradiés avec plusieurs appareils, et chaque appareil pouvant avoir été utilisé pendant plusieurs séances avec des durées variables, il n'était pas possible de résumer l'irradiation individuelle par deux paramètres simples : débit de dose et étalement. J'ai donc regroupé les traitements en fonction de leur étalement : de 30 minutes à plusieurs heures (^{226}Ra , ^{192}Ir , ^{90}Y , ^{32}P), d'une part, et de quelques secondes à quelques minutes (^{90}Sr , contactthérapie, téléradiothérapie et par rayons X de 200 kV) d'autre part. La taille de la cohorte étant insuffisante pour analyser la fonction caractérisant la relation dose-effet, j'ai choisi la fonction linéaire, communément utilisée pour la thyroïde. J'ai montré que l'excès de risque de nodule thyroïdien augmentait avec la dose. J'ai aussi montré un effet de l'étalement de la dose : l'effet de la dose totale était entièrement expliqué par la dose délivrée avec le débit de dose le plus élevé. La dose délivrée avec le débit de dose le plus faible n'avait pas d'effet significatif.

Bien qu'effectuée sur un faible nombre de sujets, cette étude suggère que le risque de nodule thyroïdien pour une même dose totale à la thyroïde augmente avec l'augmentation du débit de dose (*1992-A-2, 1993-A-1, 1993-B-1*).

2.2.6.3 Conclusion

Les deux résultats présentés ici vont dans le sens d'une réduction du risque cancérigène et leucémogène avec une réduction du débit de dose, pour une même dose de radiation. Ils doivent cependant être abordés avec prudence et être vérifiés sur des cohortes plus importantes. De plus, ils sont en apparente contradiction avec nos résultats sur l'absence d'effet du fractionnement de la dose sur le risque de tumeur thyroïdienne (chapitre 2.2.2). L'explication de ces différences nécessite d'approfondir nos recherches.

2.3 Irradiation d'origine environnementale ou professionnelle

2.3.1 Incidence et Mortalité par cancer en Polynésie Française

En 1994, aucune étude de l'incidence ou de la mortalité par cancer en Polynésie Française n'avait jamais encore été réalisée. En collaboration avec Béatrice Le Vu, alors interne en santé publique, j'ai initié une étude de la mortalité par cancer entre 1984 et 1992 autour des sites d'expérimentation nucléaire en Polynésie Française. Cette étude a été réalisée à partir des recensements de la population et des causes de décès en Polynésie Française, que j'avais collectés dès 1990. Nous avons montré que la mortalité par cancer en Polynésie Française était similaire à celle des autres populations Maoris de cette région du Pacifique. L'analyse site par site a révélé que la mortalité par cancer de la thyroïde y était toutefois supérieure. Il y a cependant peu de chance que la cause de cet excès soit liée aux 44 tirs nucléaires atmosphériques réalisés par la France entre 1966 et 1974 à Moruroa et Fangatofa. En effet, tous les sujets décédés d'un cancer de la thyroïde avaient plus de 20 ans au début des tirs et étaient nés à plus de 950 km des sites d'expérimentation (*1996-A-1, 199X-A-1*).

Cette étude de mortalité était cependant très peu puissante. En particulier pour les cancers de bon pronostic, comme le cancer de la thyroïde où seulement 14 décès avaient été enregistrés. C'est pourquoi, j'ai initié une étude d'incidence sur la période 1984-1996. Cette étude fait l'objet d'une convention entre l'INSERM, la Direction des Centres d'Expérimentation Nucléaire (DIRCEN) et l'Office de Protection Contre les Rayonnements Ionisants (OPRI).

A l'aide des archives médicales françaises et étrangères et de tous les documents médicaux (assurances sociales, évacuations sanitaires) existant sur place, nous avons expertisé un registre d'incidence des cancers déjà existant en Polynésie Française depuis 1984. Durant un séjour de 6 mois en Polynésie Française, nous avons répertorié plus de 1000 nouveaux cas de cancers non enregistrés. La base actuelle porte sur 4500 cas de cancer. Un interrogatoire de tous les sujets ayant développé un cancer de la thyroïde, des os, des tissus mous, une leucémie, un lymphome ou n'importe quel cancer de l'enfant, est en cours. Il porte principalement sur les lieux d'habitation successifs de ces sujets. Dans une première étape, nous allons étudier la relation entre le taux de cancer et la position des lieux de résidence par rapport aux atolls de Moruroa et de Fangataufa, principalement durant l'enfance. Cette première phase sera achevée fin 1997. En 1998, nous réaliserons une étude cas-témoins sur les leucémies de l'enfant. Enfin une étude cas-témoins sur les cancers de la thyroïde sera réalisée en 1998 et 1999.

2.3.2 Mortalité par cancer autour du site industriel ORFLAM à Pargny sur Saulx

A la suite de la liquidation judiciaire de l'usine "ORFLAM" située à Pargny sur Saulx, des déchets thoriés ont été mis en évidence en mai 1997 sur le site industriel. Etant donné la possible exposition des travailleurs de ce site au thorium et à ses descendants, en particulier le thoron, l'Office de Protection Contre les Rayonnements Ionisants (OPRI) m'a proposé de conduire la réalisation d'une étude sur la mortalité par cancers et leucémies dans cette commune, de 1968 à 1994. J'ai proposé ce sujet de recherche à Jacques Ropers, statisticien sous contrat à l'IGR, et à Annie Mollié, maître de conférence à l'Université Paris X. Nous avons mis en évidence un excès de mortalité par cancer du poumon et de la vessie dans la commune de Pargny sur Saulx (Tableau 2.3.1) (*19XX-A-6*). Ces résultats pourraient représenter les effets d'une contamination des travailleurs de ce site industriel.

Tableau 2.3.1 : Nombres observés et attendus de décès par cancer du poumon et par cancer de la vessie, et taux de mortalité standardisé, durant la période 1968 - 1994, selon la distance par rapport à la commune de Pargny sur Saulx.

Km de Pargny sur Saulx	Décès par cancer du poumon (ICD-9 : 162-163)				Décès par cancer de la Vessie (ICD-9 : 188)			
	Hommes		Femmes		Hommes		Femmes	
	Obs	SMR* (95CI)	Obs	SMR (95CI)	Obs	SMR (95CI)	Obs	SMR (95CI)
0 - 5 km	45	1,53 (1,11-2,04)	5	1,18 (0,38-2,75)	11	2,29 (1,14 - 4,10)	2	1,28 (0,16-4,64)
5 - 10 km	92	1,36 (1,10-1,67)	10	1,04 (0,50-1,91)	16	1,35 (0,77 - 2,19)	7	1,88 (0,76-3,72)
10 - 13 km	83	1,22 (0,97 - 1,52)	10	1,03 (0,49-1,89)	13	1,11 (0,59 - 1,91)	5	1,34 (0,43-3,12)
13 - 16 km	44	0,77 (0,56 - 1,04)	6	0,80 (0,29-1,73)	7	0,74 (0,30 - 1,53)	2	0,73 (0,09-2,62)

* rapport standardisé de mortalité, comparé à la France métropolitaine.

L'interprétation de ces résultats est cependant difficile en l'absence de renseignements individuels sur les autres facteurs de risque, en particulier la consommation tabagique, en général plus importante chez les ouvriers que chez les agriculteurs. A la suite de cette étude, une enquête épidémiologique approfondie de type cas-témoins a été décidée, et un questionnaire a été envoyé à tous les anciens travailleurs d'ORFLAM, ou à leur famille s'ils sont décédés.

2.3.3 Incidence des cancers de la thyroïde autour de la centrale nucléaire de Chooz.

L'existence dans les départements de la Marne et des Ardennes d'un registre d'incidence des cancers de la thyroïde, dirigé par le Dr Marie Joëlle Delisle de l'Institut Jean Godinot, et de la plus ancienne des centrales nucléaires françaises, celle de Chooz, procurait une occasion unique de réaliser une étude géographique. J'ai proposé ce sujet comme stage de DEA d'épidémiologie et de santé publique de l'université Paris XI à Claire Rekacewicz. Nous avons réalisé une étude géographique, qui n'a pas permis de mettre en évidence d'augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde autour de la centrale nucléaire de Chooz (1993-A-3).

2.3.4 Entreprises contractantes de l'industrie nucléaire

Depuis 1996, j'ai la responsabilité scientifique et j'assure la réalisation d'une étude sur la mortalité par cancer chez les travailleurs des entreprises contractantes de l'industrie nucléaire française. Cette étude doit inclure 10 entreprises et un peu plus de 10.000 travailleurs ayant porté au moins une fois un dosimètre. Elle est réalisée en collaboration

avec Catherine Hill, chef du département de biostatistique de l'IGR, et Alain Biau de l'Office de Protection Contre les Rayonnements Ionisants, qui est responsable de la partie dosimétrie de l'étude. Cette cohorte sera incluse dans une étude internationale réalisée par le Centre International de Recherche sur le Cancer.

2.4 Autres travaux

2.4.1 Incidence des cancers en France entre 1983 et 1987

L'épidémiologie des cancers radio-induits nécessite d'abord de connaître les données de bases de l'épidémiologie des cancers en France. A partir des données des registres d'incidence des cancers du Réseau FRANCIM, j'ai réalisé une estimation de l'incidence des cancers en France de 1983 à 1987. Cette estimation est basée sur l'incidence dans les départements couverts par un registre, et de la mortalité dans ces départements et en France. Entre les périodes 1978-1982 et 1983-1987, le nombre de nouveaux cas de cancer en France paraît avoir augmenté d'environ 17% chez les femmes et 20% chez les hommes. Une part de cette augmentation, environ 3% chez les femmes et 2% chez les hommes, est due au vieillissement de la population française. Mais il s'agissait surtout d'une augmentation réelle de l'incidence des cancers, à âge constant, puisque les taux standardisés sur la population européenne ont augmenté d'environ 14% chez les femmes et 18% chez les hommes. Entre les deux mêmes périodes, la mortalité attribuée aux cancers a baissé d'environ 2% chez les femmes et augmenté d'environ 2% chez les hommes. La couverture de l'ouest du territoire français par les registres d'incidence des cancers doit être améliorée. En revanche, celle de l'est du territoire semble maintenant suffisante (*1996-C-1, 1997-A-3*).

2.4.2 Mortalité par leucémie dans les villes nouvelles en France

En collaboration avec Agnès Laplanche, du département de Biostatistique de l'IGR, j'ai réalisé une étude sur l'incidence des leucémies de l'enfant dans les communes françaises dont la population s'est accrue rapidement. Il s'agissait de vérifier l'hypothèse d'une composante virale dans les leucémies de l'enfant. Si une telle composante existe, un brassage important des populations augmenterait l'incidence des leucémies de

l'enfant car il accroît la fréquence des infections virales. Notre étude n'a pas permis de vérifier cette hypothèse *(1994-A-1, 1994-A-2)*.

2.4.3 Autres effets iatrogènes de la chimiothérapie et de la radiothérapie

La base de données, en particulier dosimétriques, créée pour l'étude sur les seconds cancers après cancer de l'enfant (chapitre 2.2.1.1) a également pour objectif d'étudier les autres conséquences iatrogènes des traitements anticancéreux. Elle a déjà permis d'évaluer les conséquences sur la fonction respiratoire et les effets sur la fertilité masculine de ces traitements.

La base de données créée pour l'étude sur les seconds cancers survenant après un cancer de la thyroïde (chapitre 2.2.1.3) a permis d'étudier les effets tératogènes de l'iode 131 sur les descendants de ces sujets *(1996-A-2, 1996-A-3)*.

2.4.4 Recherche clinique et méthodologique

Depuis 1985, j'ai contribué à différents travaux de recherche clinique, en apportant un soutien méthodologique aux oncologues et chercheurs de l'IGR. J'ai ainsi collaboré aux études de Martin Schlumberger de l'Unité de Médecine Nucléaire *(1985-D-1, 1985-D-2, 1986-A-2, 1986-B-2, 1987-A-1, 1987-B-1, 1988-A-2, 1990-A-1)*, Claude Parmentier du Laboratoire de Radioprotection *(1992-D-1, 1995-D-1)*, et Jean Bénard du Laboratoire de Pharmacologie Clinique et Moléculaire *(1989-A-5, 1990-B-3, 1991-A-2, 1991-D-1, 1991-D-2, 1993-A-4, 1993-D-1, 1994-D-4)*.

2.5 Conclusions et perspectives

Il y a 10 ans, une seule étude de cohorte sur les effets cancérigènes des radiations ionisantes avait été publiée en France : il s'agissait d'une étude de cohorte de mineurs d'uranium de la COGEMA. Cette situation était une aberration au regard de la place de l'industrie nucléaire française dans le monde.

Depuis 10 ans, mes études ont permis d'approfondir la connaissance épidémiologique des effets cancérigènes des rayonnements ionisants. Elles ont

nécessité l'obtention et la gestion d'importants moyens financiers et humains. J'ai donc initié et dirigé un grand nombre de recherches, et encadré de nombreux jeunes chercheurs.

Mon objectif à long terme reste d'approfondir la connaissance des effets cancérigènes et tératogènes des radiations ionisantes. L'analyse des bases de données déjà enregistrées constituera mon objectif principal pour les deux prochaines années.

A long terme, je compte développer ma coopération avec les épidémiologistes des autres pays. Ceci est indispensable car il n'est pas possible de créer au niveau d'un pays seul des bases de données de taille suffisante pour apporter une information utile dans le domaine de la radioprotection. Toutes les bases de données citées dans ce mémoire seront incluses dans des méta-analyses déjà conçues et préparées avec d'autres groupes européens .

Par ailleurs, je compte organiser une coopération avec les organismes directement impliqués dans la radioprotection : Office de Protection contre les Rayonnements Ionisants, Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire, Commissariat à l'Energie Atomique. Ces nouvelles coopérations devraient me permettre d'augmenter les moyens disponibles pour ces études afin d'être plus rapidement opérationnel.

3. Equipe et collaborateurs

3.1 Equipe

Depuis 8 ans j'ai créé, animé et assuré le financement, d'une équipe thématique sur l'épidémiologie de la radiocarcinogenèse. Cette équipe a toujours été composée de physiciens ou de jeunes chercheurs en formation, français ou étrangers. De ce fait, elle a connu une certaine mobilité au cours du temps. Je ne citerai donc que les personnes qui ont fait partie de cette équipe au cours des 3 dernières années.

- Béatrice Le Vu, médecin spécialiste en Santé Publique,
- Carole Rubino, interne en Santé Publique.
- Laurent Ligot, informaticien,

- Marta Guerra (Cuba), statisticienne, boursière de l'INSERM,
- Akthar Shamsaldin (Irak), physicienne,
- Ibrahima Diallo (Côte d'Ivoire), physicien,
- Elisabeth de la Genardière, technicienne de recherche.
- Danielle Chmelevsky, chercheur sous contrat.
- Françoise Doyon. Ingénieur de Recherche INSERM
- Ali Rezvani, Ingénieur de Recherche INSERM
- Annie Mollié. Maître de Conférence. Université Paris X.

3.2 Collaborateurs

3.2.1 Dosimétrie

Trois types principaux de radiothérapie sont utilisés dans les études que nous réalisons : la radiothérapie externe, la curiethérapie, et l'iode 131.

Durant les années 1990 à 1994, un programme différent avait été développé pour chacune de ces techniques. Le programme pour la radiothérapie externe et celui pour la curiethérapie étaient développés par le Service de Physique de l'IGR (*1988-A-4, 1988-B-4*). J'ai contribué à ce programme par l'analyse des paramètres auxologiques nécessaires au fantôme(*1988-A-4*). Le programme pour l'iode 131 fut le fruit d'une coopération avec ce même service, et j'en ai assuré les principaux choix informatiques (*1994-B-4*).

Il s'est avéré, en 1994, que les techniques utilisées pour le développement des programmes utilisés pour la curiethérapie et l'iode 131 étaient devenues obsolètes car elles ne géraient que des distances entre sources et cibles, sans qu'il soit possible de connaître la nature des tissus traversés par les rayonnements de la source à la cible. La puissance actuelle de l'informatique permet de réaliser des fantômes humains en 3 dimensions, à partir d'assemblages de voxels et d'affecter à chaque voxel, outre ses coordonnées, des caractéristiques spécifiques en fonction du tissu qu'il représente. Cette nouvelle démarche permet de réaliser des programmes plus précis.

En collaboration avec Jean Chavaudra, nous avons donc décidé de commencer deux nouveaux programmes, dont le fantôme, à base d'un vrai corps humain scannérisé et voxéliné. Ces programmes ont été rendus totalement cohérents avec celui qui avait été développé pour la radiothérapie externe (aux mêmes coordonnées correspondent les mêmes organes). Pour ce faire, nous avons créé un groupe de recherche en dosimétrie médicale pour études épidémiologiques. Durant la période 1994-1996, ce groupe était formé de 2 physiciens, et d'un informaticien. Le service de physique de l'IGR (Pr J Chavaudra et B. Aubert) assure l'encadrement scientifique du groupe pour la partie physique. J'en assure l'encadrement informatique et logistique, ainsi que les choix stratégiques. J'assure à partir de mes propres contrats le financement de cette équipe. Ce groupe a réalisé des publications et commence à être reconnu (*1996-A-4, 199X-A-4*).

3.2.2 Cancérologie et Epidémiologie

L'étude sur les seconds cancers après cancer de l'enfant est réalisée en collaboration avec :

- le département de Pédiatrie de l'IGR (O Oberlin, C de Cervens, A Suarez, M Raquin, J Lemerle),
- le service de Radiophysique de l'IGR (E Grimaud, A Shamshaldim, I Diallo, C Hardiman, P Jan, N Rumeau, P Pons, J Chavaudra),
- le département de Radiothérapie de l'IGR (F Eschwège),
- le département de Pédiatrie de l'Institut Curie (E Bessa, et JM Zucker),
- le département de Radiophysique de l'Institut Claudius Régaud, à Toulouse (N Daly-Scheitzer, P François),
- le département de Radiothérapie du centre Antoine Lacassagne à Nice (JL Lagrange),
- le département de Radiophysique de l'Institut Jean Godinot à Reims (X Panis et JY Schlienger),
- le "Childhood Cancer Research Group" d'Oxford (M Hawkins),
- le National Radiation Protection Board (UK) (M Little),
- le "Thames Cancer Registry" (UK) (JM Bell, S Campbell).

L'étude sur les seconds cancers après cancer thyroïdien est réalisée en collaboration avec :

- l'unité de Médecine Nucléaire de l'IGR (M Schlumberger),
- le département de Radiophysique de l'IGR (B Aubert, J Chavaudra),
- l'unité de Médecine Nucléaire de l'IGR (C Parmentier),
- l'unité de Médecine Nucléaire de l'Institut Jean Godinot (MJ Delisles),
- l'université de Pize (Claudia Ceccareli).

L'étude sur les seconds cancer après cancer du sein est réalisée en collaboration avec :

- l'unité 351 de l'INSERM (Monique Lè),
- le département de Biostatistique de l'IGR (Ariane Auquier),
- le service de Radiophysique de l'IGR (E Grimaud, A Shamsaldin, I Diallo, J Chavaudra),
- le département de Radiothérapie de l'IGR (F Eschwège).

L'étude sur les enfants irradiés pour le traitement d'un hémangiome est réalisée en collaboration avec :

- le service de Radiophysique de l'IGR (A Shamshaldim, I Diallo, B Aubert, J Chavaudra),
- le département de Radiothérapie de l'IGR (F Eschwège),
- l'unité de Médecine Nucléaire de l'IGR (Ph Fragu, C Parmentier),
- le département de Dermatologie de l'IGR (Mr Avril),
- l'université de Munich (Pr A Kellerer),
- le Radiumhemmet de Stockholm (Pr LE Holm),
- le National Radiation Protection Board de Grande Bretagne (Dr C. Muirhead and Dr M Little).

L'étude de la mortalité et de l'incidence des cancers en Polynésie Française est réalisée en collaboration avec :

- l'Office de Protection contre les Rayonnements Ionisants (Dr C Challeton de Vathaire, Pr M Bourguignon, Dr R. Masse),
- le Laboratoire de biologie du centre hospitalier territorial de Mamao (Dr L Roda),
- la Direction de la santé publique de Polynésie Française (Dr F Laudon, Dr L Gleize, Dr Lhoumeau),
- les cliniciens du centre hospitalier territorial de Mamao,
- la clinique Cardella de Papeete (Dr Boschi),

- la clinique Paofai de Papeete (Dr Brizard),
- le Dr Boz, médecin anatomopathologiste à Papeete.

L'étude sur les travailleurs des entreprises contractantes de l'industrie nucléaire française est réalisée en collaboration avec :

- l'Office de Protection contre les Rayonnements Ionisants (A Biau, Dr R. Masse),
- le Département de Biostatistique et d'Epidémiologie de l'IGR (C Hill),
- les médecins du travail et les responsables de la radioprotection de 10 entreprises contractantes de l'industrie nucléaire,
- le Centre International de Recherche sur le Cancer (Dr E Cardiz).

3.3 Financement des recherches

Depuis 1989, j'ai obtenu, seul ou en groupe, une trentaine de contrats de recherche ou de subventions. Je les ai demandé, géré, et justifié. Ils ont été principalement affectés à la rémunération de mes collaborateurs directs non statutaires (physiciens, médecins, informaticiens, techniciens de recherche clinique, enquêteurs).

Organisme	Thèmes	Date	Montant
CEE (Europe Against Cancer)	Effets cancérigènes de l'iode 31	89-91	700 KF
ARC	Effets cancérigènes de l'iode 31	90-91	240 KF
EDF	Seconds cancers après cancer de l'enfant	90-93	600 KF
ARC	Seconds cancers après cancer de l'enfant	92-93	280 KF
CNAMTS	Seconds cancers après cancer de l'enfant	92-94	650 KF
CEE (Comité de Radioprotection)	Seconds cancers après cancer de l'enfant	92-95	1000 KF
COGEMA	Effets cancérigènes de l'iode 31	93	110 KF
FRAMATOME	Seconds cancers après cancer de l'enfant	93	150 KF
SNECMA	Seconds cancers après cancer de l'enfant	93	150 KF
LNCC (Ardennes)	Effets cancérigènes de l'iode 31	93	50 KF
LNCC (Essone)	Seconds cancers après cancer de l'enfant	93	100 KF
LNCC (Val d'Oise)	Effets cancérigènes de l'iode 31	94	90 KF
LNCC (Paris)	Effets cancérigènes de l'iode 31	94	90 KF
LNCC (Paris)	Seconds cancers après cancer de l'enfant	94	100 KF
DIRCEN	Cancers en Polynésie Française	94	100 KF

COGEMA	Effets cancérigènes de l'iode 31	94	100 KF
ARC	Seconds cancers après cancer du sein	94-95	200 KF
COGEMA	Effets cancérigènes de l'iode 31	95	100 KF
Fondation de France	Cancer après irradiation pour un angiome	95-96	180 KF
Ministère de la Recherche : ACSV	Cancer après irradiation pour un angiome	95-96	200 KF
IGR	Interaction génétique et radiation	96	150 KF
ARC	Effets cancérigènes de l'iode 31	96	200 KF
CEE (Comité de Radioprotection)	Cancer après irradiation pour un angiome	96-98	900 KF
DIRCEN	Cancers en Polynésie Française	96-97	900 KF
ARC	Effet leucémogène du VP16	97	80 KF
COGEMA	Effets cancérigènes de l'iode 31	97	100 KF

Par ailleurs, j'ai obtenu des bourses pour tous les étudiants en DEA que j'ai encadrés.

4. Encadrement et Enseignement

4.1 DEA et autres mémoires

Depuis 1989, j'ai dirigé les travaux des stagiaires suivants :

1989-1990

Antoine Alexis. Ecole Polytechnique. Stage de fin d'étude. Titre de mémoire : Estimation de l'incidence des cancers en France de 1950 à nos jours.

Sophie Briant. Institut Universitaire de Technologie de Vannes. Titre du mémoire : Mise au point d'un programme de visualisation de courbes de survie.

1990-1991

Henri Cassagnou. DEA de Biomathématiques de l'université Paris VII. Titre du mémoire : Choix d'un paramètre mesurant la dose reçue à la moelle osseuse dans les études sur les seconds cancers.

1991-1992

Claire Rekacevicz. DEA d'épidémiologie et de santé publique de l'université Paris XI. Titre du mémoire: Etude de l'incidence des cancers différenciés de la thyroïde autour de la centrale nucléaire de Chooz.

Odile Oberlin. Master de management médical de l'université Paris VIII. Titre du mémoire : Mortalité à long terme des enfants ayant survécu au moins 5 ans à un cancer.

1994-1995

Béatrice Le Vu. DEA d'épidémiologie et de santé publique de l'université Paris XI. Titre du mémoire : Etude des sarcomes osseux survenant après traitement pour un premier cancer dans l'enfance.

Sabine Kony. DEA d'épidémiologie et de santé publique de l'université Paris XI. Titre du mémoire : Etude de l'effet du traitement et des facteurs génétiques dans le risque de seconds cancers survenant après traitement pour un premier cancer dans l'enfance (en collaboration avec Catherine Bonaïti).

1995-1996

Dan Atlan. DEA d'épidémiologie et de santé publique de l'université Paris XI. Titre du mémoire : Modélisation du risque d'ostéosarcome en fonction des doses de radiothérapie dans l'enfance (En collaboration avec Caherine Hill et Ariane Auquier).

4.2 *Autres jeunes chercheurs ou stagiaires étrangers*

Par ailleurs, j'ai assuré l'encadrement des jeunes chercheurs suivants :

1989

Pierre André Cabanes (médecin spécialiste en santé publique). Sujet de recherche : facteurs pronostiques des cancers médullaires de la thyroïde.

1990

Alphonse Taghian (médecin spécialiste en Radiothérapie). Sujet de recherche : Incidence des sarcomes secondaires à l'irradiation pour un cancer du sein (*1991-A-1*).

Dominique Jeannel (docteur en biomathématiques). Sujet de recherche : analyse d'une enquête cas-témoins sur le rôle de la nourriture de l'enfant dans le risque ultérieur de cancer du nasopharynx (*1990-A-3*)

1993-1994

Serge Théoblald (médecin spécialiste en santé publique). Sujet de recherche : Effet du fractionnement de la dose de radiothérapie sur le risque de second cancer .

4.3 Enseignement

Je participe à plusieurs enseignements :

- depuis 1992, DEA de Radiobiologie et de Radiopathologie de l'Université Paris XI,
- depuis 1991, DES de Cancérologie de l'Université Paris XI,
- depuis 1995, DES de Médecine Nucléaire de l'Université Paris XI,
- depuis 1995, un module de l'Institut de Formation Supérieur Biomédicale,
- depuis 1995, cours d'épidémiologie du cancer dans 3 écoles d'infirmières,
- à partir de 1997, DES de Radiodiagnostic Ile de France de l'Université Paris V.

5. Activités d'expert

En 1995, j'ai été nommé membre de conseil scientifique de l'Office de Protection contre les Rayonnements Ionisants, représentant du Ministère de la Santé.

J'ai participé à la rédaction d'un rapport de l'Académie des Sciences sur les effets des radiations ionisantes (*1995-D-1*).

J'ai fait partie en 1995 et 1996, d'un groupe de 10 experts européens et 1 de 0 experts des USA, créé par le Comité de Radioprotection de la CEE et par l'Académie des Sciences des USA afin d'obtenir un consensus sur le nombre de cas de cancers et de décès par cancer qui résulteraient d'un accident survenant dans une centrale nucléaire située dans une zone peuplée d'Europe ou des USA.

Depuis 1995, j'ai réalisé 3 expertises en méthodologie statistique pour l'Agence du Médicament.

6. Conclusion

7. Publications

A) Revues à comité de lecture

- 1985-A-1** Pointier JP, Théron A, **de Vathaire F**. Corrélation entre la présence du mollusque *Biomphalaria Glabrata* et quelques paramètres du milieu dans les mares de la Grande Terre de Guadeloupe (Antilles françaises) *Malacological Review*, 1985; 18:37-49.
- 1986-A-1 de Vathaire F**, Hill C, Lipinski M, Parmentier C, Flamant R. Etude de la distribution des antigènes HLA dans une population et comparaison de deux populations. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 1986; 34:1-9.
- 1986-A-2** Schlumberger M, Tubiana M, **de Vathaire F**, Hill C, Gardet P, Travagli JP, Fragu P, Lumbroso J, Caillou B, Parmentier C. Long term results of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1986; 63:960-967.
- 1987-A-1** Schlumberger M, **de Vathaire F**, Travagli JP, Vassal G, Lemerle J, Parmentier C, Tubiana M. Differentiated thyroid carcinoma in childhood : long term follow-up of 72 patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1987; 65:1088-1094.
- 1988-A-1 de Vathaire F**, Blanchon S, Schlumberger M. Thyroglobulin level helps to predict recurrence after lobo-isthmectomy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Lancet*, 1988; i:52-53.
- 1988-A-2 de Vathaire F**, François P, Schweisguth O, Oberlin O, Lê MG. Irradiated neuroblastoma in childhood as a potential risk factor for subsequent thyroid tumour. *Lancet*, 1988; ii:455.
- 1988-A-3 de Vathaire F**, Sancho-Garnier H, Schwaab G, Ho JHC, Ellouz R, de Thé H, Pieddeloup C, Micheau C, Cammoun M, Cachin Y, de Thé G. Prognostic value of EBV markers in the clinical management of nasopharyngeal carcinoma (NPC) : A multicenter follow-up study. *International Journal of Cancer*, 1988; 42:176-81.
- 1988-A-4** François P, Beurtheret C, Dutreix A, **de Vathaire F**. A mathematical child phantom for the calculation of dose to the organs at risk. *Medical physics*, 1988; 15:328-333.
- 1989-A-1 de Vathaire F**, Schweisguth O, Rodary C, François P, Sarrazin D, Oberlin O, Hill C, Raquin MA, Dutreix A, Flamant R. Long term risk of second malignant neoplasm after cancer in childhood. *British Journal of Cancer*, 1989; 59:448-452.
- 1989-A-2 de Vathaire F**, François P, Hill C, Schweisguth O, Rodary C, Sarrazin D, Oberlin O, Beurtheret C, Dutreix A, Flamant R. Role of radiotherapy and chemotherapy in the overall risk of second malignant neoplasms after childhood cancer. *British Journal of Cancer*, 1989; 59:792-796.
- 1989-A-3 de Vathaire F**, Pointier JP, Meyer JA, Valleron AJ. Modélisation de l'infestation de *Biomphalaria glabrata* par *Schistosoma mansoni*, agent de la schistosomose intestinale en Guadeloupe (Antilles Françaises). *Archives Françaises de Parasitologie*, 1989; 64:442-455.
- 1989-A-4** Thomas C, **de Vathaire F**, Lartigau E, Malaise EP, Guichard M. Effect of a new high O₂ carrying perfluorochemical emulsion and/or carbogen on the reaction of the lip mucosa on anesthetized mices to irradiation. *Radiation Research*, 1989; 118:476-487.

- 1989-A-5** Bettan-Renaud L, **de Vathaire F**, Benard J, Morardet N, Pauzie N, Bayet S, Hartmann O, Parmentier C. In vitro eradication of neuroblastoma cells from bone marrow : potential therapeutic role of cisplatinum. *British Journal of Cancer*, 1989; 60:529-532.
- 1989-A-6** Klijanienko J, Micheau C, Azli N, Cvitkovic E, Eschwege F, Marandas P, Armand JP, Casiraghi O, Schwaab G, **de Vathaire F**. Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type of Tonsil. *Achives of Otolaryngological head and Neck Surgery*, 1989; 115:731-734.
- 1990-A-1** Schlumberger M, Sebach M, **de Vathaire F**, Bayle C, Fragu P, Parmentier C. Thyroid Iodine Content and Serum Thyroglobulin level following external irradiation to the neck for Hodgkin's disease. *Journal of Endocrinological Investigation*, 1990 13, 3:197-203..
- 1990-A-2** Lê GM, Arriagada R, **de Vathaire F**, Dewar J, Fontaine F, Lacour J, Contesso G, Tubiana M. Can internal mammary chain treatment decrease the risk of death for patients with mediastinal breast cancers and positive auxillary lymph nodes. *Cancer*; 1990; 60:2313-2318.
- 1990-A-3** Jeannel D, Hubert A, **de Vathaire F**, Camoun M, Ben Salem M, Sancho-Garnier H, de Thé G. Diet living conditions and nasopharyngeal carcinoma in Tunisia : A case-control study. *International Journal of Cancer*, 1990, 46, 421-425
- 1991-A-1** Taghian A, **de Vathaire F**, Terrier P, Lê MG, Auquier A, Mouriesse H, Grimaud E, Sarrazin D, Tubiana M. Long term risk of sarcoma following radiation treatment for breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics*, 1991; 21:361-367.
- 1991-A-2** Bourhis J, **de Vathaire F**, Wilson GD, Hartmann O, Terrier-Lacoumbe MJ, Boccon-Gibod L, McNally NJ, Lemerle J, Riou G, Benard J. Combinated analysis of DNA ploidy index and N-myc genomic content in neuroblastoma. *Cancer Research*, 1991; 51:33-36.
- 1991-A-3** Recondo G, Armand JP, Tellez-Bernal E, Belehradek M, Benhamed M, **de Vathaire F**, Domenge C, Apchin A, Wibault P, Richard JM, Luboinsky B, Cvitkovic E. Recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. A clinical, univariate and multivariate analysis of response and survival with cisplatin based chemotherapy. *Laryngoscopy*, 1991, 101,5.
- 1992-A-1** **de Vathaire F**, François, P, Schlumberger M, Schweisguth O, Hardiman C, Grimaud E, Oberlin O, Hill C, Lemerle J, Flamant R. Epidemiological evidence for a common mechanism for neuroblastoma and differentiated thyroid tumour. *British Journal of Cancer* 1992 , 65:425-428.
- 1992-A-2** **de Vathaire F**, Fragu P, François P, Benhamou S, Grimault E, Parmentier C, Sancho-Garnier H. Influence de l'étalement de la dose sur les effets cancérigènes des radiations ionisantes à faible transfert linéique d'énergie sur le tissu thyroïdien. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences de Paris*, 1992; 314, série III:505-508.
- 1993-A-1** **de Vathaire F**, Fragu P, François P, Benhamou S, Ward P, Benhamou E, Avril MF, Grimaud E, Sancho-Garnier H, Parmentier E. Long term effects on the thyroid of radiation for skin angiomas in childhood. *Radiation Research*, 1993, 133;381-386.
- 1993-A-2** **de Vathaire F**, Arriagada R, deThé H, Tarayre M, Ruffié P, Chomy P, de Crémoux H, Sancho-Garnier H, Le Chevalier T. Dose intensity of initial chemotherapy may have an impact on survival in limited small lung carcinoma. *Lung Cancer*, 1993; 8:301-308.
- 1993-A-3** Rekacewicz C, **de Vathaire F**, Delisle MJ. Differentiated thyroid carcinoma incidence around the French nuclear power plant in Chooz. *Lancet*, 1993, 341:493.

- 1993-A-4** Bénard J, Bourhis J, Hartman O, Terrier-Lacombe MJ, Brugières L, **de Vathaire F**, Lemerle J, Riou G. Biological prognostic factors in neuroblastoma : experience of the Gustave Roussy Institute. *Clinical Chemistry Communications*, 1993;5:321-325.
- 1994-A-1** Laplanche A, **de Vathaire F**, Leukaemia mortality in French communes with a large and rapid population increase. *British Journal of Cancer*, 1994, 69:110-113.
- 1994-A-2** Laplanche A, **de Vathaire F**, Leukaemia mortality in French communes with a large and rapid population increase : reply to letter from Dr Kinlen. *British Journal of Cancer*, 1994, 70:181.
- 1994-A-3** Dhainaut J.F., Tenaillon A., Le Tulzo Y., Schlemmer B., Solet J.P., Wolf M., Holzapfel L., Zeni F., Dreyfuss D., Mira J.P., **de Vathaire F.**, Guinot P., Platelet-activating factor receptor antagonist BN 52021 in the treatment of severe sepsis : a randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Critical Care Medicine*, 1994, 22:1720-1728.
- 1994-A-4** Schwartz L, Ozahin M., Ni Zhang G., Touboul E., **de Vathaire F.**, Andolenko P., Lacau-Saint-Guilly J., Laugier A., Schlienger M. Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. *Cancer*, 1994, 74:1933-1938.
- 1995-A-1 de Vathaire F**, Shamsaldin A., Grimaud E, Campbell S, Guerra M, Raquin M, Bessa E, Hardiman C, Jan P, Rumeau N, Diallo I, Nicolazic G, Lamon A; Oberlin O, de Cervens C, Suarez A, Meresse V, Hawkins M, Bell J, Schlienger JY, Lagrange JL, Gaboriaud G, Daly-Schweitzer N, Panis X, Zucker JM, Lemerle J, Eschwege F, Sancho-Garnier H, Chavaudra J. Solid malignant neoplasms after childhood irradiation : decrease of the relative risk with time after irradiation. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences de Paris*. 1995 ; 318:483-490.
- 1995-A-2** Challeton C, Du Villard J.A, Caillou B, **de Vathaire F**, Monier R, Schlumberger M, Suarez HG. Pattern of Ras and Gsp oncogene mutations in radiation-associated human thyroid tumour. *Oncogene*, 1995 ; 11:601-603.
- 1996-A-1 de Vathaire F**, Le Vu, B. Cancer mortality in French Polynesia from 1984 to 1992. *British Journal of Cancer*, 1996, 74 ; 1680-1681.
- 1996-A-2** Schlumberger M, **de Vathaire F**, Cekarreli C, Delisle MJ, Francese C, Couette JR, Pinchera A, Parmentier C. Exposure to radio-iodine did not exclude pregnancy in thyroid cancer patients. *The Journal of Nuclear Medicine*. 1996, 37 : 606-611.
- 1996-A-3** Schlumberger M, Challeton C, **de Vathaire F**, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, Francese C, Fontaine F, Parmentier C. Role of radioactive iodine treatment and of external radiotherapy in 394 patients with lung and bone metastasis from thyroid carcinoma. *The Journal of Nuclear Medicine*, 1996, 37 : 612-615.
- 1996-A-4** Diallo I, Lamon A, Shamsaldin A, Grimaud E, **de Vathaire F**, Chavaudra J. Estimation of the radiation dose delivered at any point in the body for individual patient in external beam radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 1996 ;38 :269-278.
- 1997-A-1 de Vathaire F**, Schlumberger M, Delisle MJ, Francese C, Challeton C, de la Genardière E, Meunier F, Parmentier C, Hill C, Sancho-Garnier H. Leukaemias and cancers following ¹³¹I administration for a thyroid cancer. *British Journal of Cancer*, 1997, 75 :734-739.

- 1997-A-2** Kony S, **de Vathaire F**, Chompret A, Shamsaldim A, Grimaud E, Raquin MA, Oberlin O, Brugières L, Feunteun J, Eschwège F, Chavaudra J, Lemerle J, Bonaïti-Pellié C. Radiation and genetic factors in the risk of second malignant neoplasm after a first cancer in childhood. *Lancet*, 1997, 350 :91-95.
- 1997-A-3** Faivre J., Grosclaude P, Launoy G, Arveux P, Raverdy N, Ménégoz F, Pienkowski P, Shaffer P, Daures JP, **de Vathaire F**. Les cancers digestifs en France : Distribution géographique et estimation de l'incidence nationale. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*, 1997 ; 21: 174-180.
- 1997-A-4** Little MP, **de Vathaire F**, Charles MW, Hawkins. MM, Muirhead CR., Variation with time and age of the relative risk of solid cancers incidence after radiation exposure. *International Journal of Radioprotection* - in-press.

Soumis

- 199X-A-1 De Vathaire F**, Le-Vu B, Challeton-de Vathaire C, Cassagnou H. Overall and cancer mortality in French Polynesia between 1984 and 1992.
- 199X-A-2 De Vathaire F**, Hawkins M, Campbell S, Oberlin O, Raquin MA, Schlienger JY, Shamsaldim A, Bell J, Hardiman C, Lagrange JL, Daly-Schweitzer N, Panis X, Zucher JM, Sancho-Garnier H, Eschwège F, Chavaudra J, Lemerle J. Second malignant neoplasms after a first cancer in childhood : temporal pattern of risk according to type of treatment.
- 199X-A-3** Le Vu B, **de Vathaire F**, Shamsaldin A, Hawkins MM, Grimaud E, Hardiman C, Diallo I, Vassal G, Bessa E, Campbell S, Panis X, Daly-Schweitzer N, Lagrange JL, Zucker JM, Eschwège F, Chavaudra J, Lemerle J. Radiation dose, chemotherapy and risk of bone sarcoma after cancer in childhood.
- 199X-A-4** Shamsaldim A, Grimaud E, Diallo I, Hardiman C, **de Vathaire F**, Chavaudra J. Estimated radiation doses to any site among patients treated for brain tumour and retinoblastoma with external beam radiotherapy.
- 199X-A-5 de Vathaire F**, Hardiman C, Shamsaldin A, Grimaud E, Campbell S, Hawkins M, Diallo I, Zucker JM, Panis X, Lagrange JL, Diallo-Schweitzer N, Lemerle J, Chavaudra J, Schlumberger M, Bonaïti C. Thyroid tumours following fractionated irradiation in childhood.
- 199X-A-6** Mollié A, Challeton de Vathaire C, Ropers J, **de Vathaire F**. Cancer Mortality in the commune of Pargny sur Saulx in France.

B) Autres publications

- 1987-B-1** Schlumberger M, **de Vathaire F**, Wu-Ahouju G, Comoy E, Fragu C, Parmentier C. Apport du dosage ultra-sensible de la TSH à la surveillance des épithéliomas thyroïdiens différenciés. *La Presse médicale* 1987, 16: 1791-1793.
- 1990-B-3** Bourhis J, Benard J, **de Vathaire F**, Wilson G, Hartmann O, Lemerle J, Riou G. Valeur pronostique de la mesure de l'index ploïque et de l'amplification de l'oncogène N-myc dans les neuroblastomes. *Bulletin du Cancer*, 1990, 77 : 547.

- 1991-B-1 de Vathaire F** Schlumberger M. Cancers secondaires aux Irradiations pendant l'enfance. *La Revue du Praticien*, 1991, 14 : 1284-1287.
- 1992-B-1 de Vathaire F.** Etudes de cohorte pour l'estimation des risques cancérigènes des radiations ionisantes. *La lettre du Cancérologue*, 1992, 1:34-40.
- 1992-B-2 de Vathaire F.** Les cancers après irradiation thérapeutique chez l'enfant. *Bulletin du Cancer*, 1992, 79:379-382.
- 1992-B-3 Schlumberger M. de Vathaire F,** Challeton C, Parmentier C. Effets cancérigènes de l'iode 131. *La lettre du cancérologue*, 1992, 2:86-92.
- 1993-B-1 Fragu P. de Vathaire F,** François P, Avril MF. Pathologie thyroïdienne morphologique radio-induite par de faibles doses d'irradiation : apport d'une enquête épidémiologique de cohorte. *Médecine et Science*, 1993, 8-9:971-974.
- 1994-B-1 Aubert B, Mertz L Cintrat L, de Vathaire F.** Programme d'évaluation dosimétrique interactif (PEDIgray) dans le cas d'administration de radionucléides. *Radioprotection*, 1994, 29:177-184.
- 1994-B-2 de Vathaire F.** Cancers du sein et leucémies après irradiation. *Radioprotection*, 1994, 29:59-65.
- 1994-B-3 Pièremont JL, Steiner J, de Vathaire F.** Enquête menée en 1993-1994 sur les normes biochimiques VETTEST chez les bovins allaitants. *Groupement Technique Vétérinaire*, 1994; 480: 17-21
- 1995-B-1 Travagli JP, Schlumberger M, de Vathaire F,** Francese C, Parmentier C. Cancers différenciés de la thyroïde chez l'enfant. Expérience de l'Institut Gustave Roussy. *Lyon Chirurgie*, 1995; 91 :477-479.
- 1996-B-1 Lè MG, de Vathaire F.** Hôtesse de l'air Finlandaises : un excès de cancers du sein. *Le généraliste*, 1996 ; 1678 : 21-22.
- 1997-B-1 Faivre J, Grosclaude P, Launoy G, Arveux P, Raverdy N, Menegoz F, Pienkowski P, Schaffer P, Daures JF, de Vathaire F.** Les cancers digestifs en France : distribution géographique et estimation de l'incidence nationale. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 1997.

C) Livres

- 1996-C-1 de Vathaire F.** Estimation de l'incidence des cancers en France : période 1983-1987. Les éditions de l'INSERM, Paris, 144 p.

D) Participation à des ouvrages collectifs

- 1985-D-1 Schlumberger M, de Vathaire F,** Parmentier C, Hill C, Gardet P, Travagli JP, Fragu P, Lumbroso J, Caillou B, Tubiana M. Long term results of patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *In: Thyroid cancer*, Jaffiol C and Milhaud G, Eds, Elsevier Science Publishers BV, 1985, pp 197-202.

- 1985-D-2** Schlumberger M, **de Vathaire F**, Guermazi F, Fragu P, Parmentier C. Thyroglobulin measurement during the follow-up of patients with thyroid remnants. *In: Thyroid cancer*, Jaffiol C and Milhaud G, Eds, Elsevier Science Publishers BV, 1985, pp 273-279.
- 1985-D-3** Flamant R, Henry-Amar M, Pejovic MH, **de Vathaire F**. Le risque oncogène secondaire à la radiothérapie et à la chimiothérapie. *In : Les risques de la radiothérapie et de la chimiothérapie en cancérologie*. Paris: Masson, 1985 : 63-94.
- 1986-D-1** Schlumberger M, **de Vathaire F**, Fragu P, Parmentier C, Tubiana M. Study of 51 patients with lung metastases of differentiated thyroid carcinoma and normal chest-X ray. *In : Frontiers in thyroidology*, Medeiros-Neto G., Gaitan E., Eds. Plenum Medical Book, New-York, 1986, pp 1261-1264.
- 1987-D-1 de Vathaire F**, Herait P, Lipinsky M, Sancho-Garnier H, de Thé G, Tursz T. HLA-A,-B and -DR antigens in North African patients with Nasopharyngeal carcinoma. *In: Epstein-Barr Virus and Human Diseases*. Levine PH, Ablashi DV, Nonoyama M, Pearson GR, Glaser R, Eds. Clifton, Humana Press Inc., 1987, pp 71-72.
- 1987-D-1** de Thé G, **de Vathaire F**, Sancho-Garnier H, de Thé H, Schwaab G, Micheau C, Eschwege G, Roche N, Ellouz R, Ho JHC. IgA/EA: A prognostic marker for relapse among NPC patients after radiotherapy. *In, Levine PH, Ablashi DV, Nonoyama M, Pearson GR, Glaser R, Eds : Epstein-Barr Virus and Human Diseases*. Clifton, Humana Press Inc., 1987.
- 1988-D-1** Schwab G, **de Vathaire F**, Eschwege F, Ellouz R, Ho JHC, Cammoun, Micheau C, de Thé G, Sancho-Garnier H. Valeur pronostique de la sérologie anti-EBV dans la surveillance des patients présentant un UCNT du naso-pharynx. *In: Actualités de carcinologie cervico faciale*. R Leroux Eds. Paris: Masson, 1988, PP 30-34.
- 1989-D-1 de Vathaire F**, Francois P, Oberlin O, Rodary C, Schweisguth O, Dutreix A, Flamant R. Second cancer after cancer in childhood in relation to radiotherapy dose. *In: Cancer Detection and Prevention*. Nieburgs HE Eds. New-York, USA, 1989, p 67.
- 1990-D-1** Schlumberger M, Parmentier C, **de Vathaire F**, Tubiana M. ¹³¹I and external radiotherapy in the treatment of local and metastatic thyroid cancer. *In: Thyroid disease, Endocrin surgery, Nuclear medicin and Radiotherapy*. Falk K. Ed. New-York : Raven Press, 1990, Chapitre 30, : 537-552.
- 1992-D-1** Schlumberger M, Parmentier C, **de Vathaire F**, Tubiana M. Thyroid Carcinoma. *In: The Oxford Textbook of Oncology*. Peckham M., Pinedo H., Veronesi U. Eds. Oxford : Oxford University Press (sous-presse)
- 1992-D-2** Bourhis J, Hartmann O, **de Vathaire F**, Terrier-Lacombe MJ, Boccon-Gibod L, Lemerle J, Bénard J. Expression of MDR1 and GSTp genes in 35 advanced neuroblastomas. *In : Advances in neuroblastoma research 3*. Evans A, Eds. New-York : Wiley-Liss, 1991 : 127-134.
- 1992-D-3** Bourhis J, Bénard J, **de Vathaire F**, Wilson D, Hartmann O, Terrier-Lacombe MJ, Boccon-Gibod L, Lemerle J, Riou G. Combinated analysis of DNA ploidy and N-myc genomic content in neuroblastoma. *In : Advances in neuroblastoma research 3*. Evans A, Eds. New-York : Wiley-Liss, 1991 : 107-113.
- 1992-D-4** Schlumberger M, Gardet P, **de Vathaire F**, Sarrazin D, Travagli JP, Parmentier C. External radiotherapy and chemotherapy in MCT patients. *In: Medullary Thyroid Carcinoma*. Calmettes C, Guilana JM Eds. John Libbey Eurotext Ltd, 1991, Vol 211
- 1992-D-5** Parmentier C, Gardet P, **de Vathaire F**, Trvagli JP, Caillou B, Schlumberger M. Pronostic factors in medullary thyroid carcinoma (MTC) : a study based on 207 patients

treated at the Institut Gustave Roussy. In: *Medullary Thyroid Carcinoma*. Calmettes C, Guilana JM Eds. John Libbey Eurotext Ltd, 1991, Vol 211 pp: 193-198.

1993-D-1 Bénard J, Bourhis J, Hartmann O, Terrier-Lacombe MJ, Ferrandis E, **de Vathaire F**, Lemerle J, Riou G. New prognostic factors in neuroblastoma : Experience of the Gustave Roussy Institut. In : *Human neuroblastoma : Recent Advances in Clinical and Genetic Analysis* Schwab M, Tonini GP, Bénard J, Eds. New-York : Harwood academic publisher, 1993 : 11-24.

1994-D-1 Bénard J, Bourhis J, **de Vathaire F**, Ferrandis MJ, Terrier-Lacombe MJ, Lemerle J, Riou G, Hartmann O. Prognostic value of MDR1 gene expression in neuroblastoma : results of a multivariate analysis. In : *Advances in neuroblastoma research 4*. Evans A, Eds. New-York : Wiley-Liss, 1994 : 111-116.

1995-D-1 de Vathaire F. Effets cancérigènes des radiations ionisantes. Apport des études sur les malades depuis 1988 : In : *Problèmes liés aux effets de faibles doses des radiations ionisantes. Rapport de l' Académie des Sciences N°34*. Académie des Sciences Eds, 1995. Technique et Documentation, 1995 : 101-106.