

Georges FLANDRIN

Professeur d'hématologie, hôpital Necker, Paris.

L. Degos : continuons notre enquête. Je vais poser à Georges Flandrin la question suivante : est-ce qu'il est possible ou non de reconnaître une leucémie qui est due à une irradiation par rapport à une leucémie qui viendrait spontanément ? Cela serait une clé importante si on pouvait dire : voilà une leucémie due à l'irradiation et voilà une leucémie qui est «naturelle». Si un scientifique peut voir cela au microscope, cela serait un élément très important. Donc Georges, peux-tu nous dire si il y a des particularités, ou non, des leucémies dues aux irradiations ?

G. Flandrin : Je vais répondre très rapidement. Statistiquement, oui. On a une idée sur cette question, d'ailleurs on l'a depuis très longtemps. Les hématologues savent depuis fort longtemps que certaines circonstances étiologiques, certaines circonstances causales des leucémies, peuvent donner des leucémies qui ont un profil particulier. Cette histoire est connue depuis les leucémies des radiologues. On savait depuis longtemps, je ne citerai pas les exemples historiques, que les gens exposés aux radiations ionisantes, notamment professionnellement les radiologues qui manipulaient sans beaucoup de précaution autrefois, développaient avec une grande fréquence des leucémies et très rapidement les hématologues se sont aperçus que ces leucémies avaient quelque chose d'assez particulier. L'opinion a été renforcée, en particulier à la fin des années 50 quand on a commencé à s'intéresser plus à l'aspect de détail des leucémies, par l'observation des leucémies de certains travailleurs exposés à des risques chimiques, notamment du benzène ; leurs

leucémies ressemblaient aux leucémies des radiologues.

Et il y a eu une troisième vague de connaissance qui est arrivée malheureusement liée aux progrès de la médecine et de la thérapeutique : les leucémies induites par certaines des thérapeutiques, notamment des chimiothérapies, pas n'importe quelle chimiothérapie, en gros des agents cassants du chromosome et réunissant le même mécanisme, les radiations ionisantes, le benzène et certains agents cassants de la chimiothérapie ; tous donnaient des leucémies qui avait un profil commun et particulier. Tout ceci était connu et avait une incidence pratique pour les médecins puisque les leucémies de ce type avaient tendance à avoir un pronostic, c'est-à-dire un avenir, plus fâcheux que les autres leucémies avec notamment la particularité d'être moins sensibles au traitement de plus en plus actif et efficace des leucémies qu'on connaît actuellement et leur résistant plus. Les cliniciens, on le comprend, se sont beaucoup intéressés à cela.

Deuxième point, on s'est aperçu, quand on a mieux connu ces leucémies qu'on pourrait qualifier de «secondaires» à des causes connues, qu'il y avait des leucémies qui avaient un profil assez identique, en tout cas très similaire et qui n'avaient pas de causes évidentes. On a remarqué qu'on observait particulièrement cette deuxième catégorie chez les sujets d'un certain âge, c'est-à-dire chez des sujets plutôt de 50 - 60 ans et au-delà. Donc, les leucémies dites «spontanées», des sujets âgés, fréquemment mais pas systématiquement pouvaient éventuellement ressembler aux leucémies de type «secondaire».

A l'inverse, on s'est aperçu, notamment avec les progrès de la cytogénétique, c'est-à-dire l'étude des chromosomes qui sont importants dans leurs altérations pour la cause des leucémies, que certaines des leucémies aiguës de sujets plus jeunes avaient un profil cytologique (spécifique par l'analyse cellulaire, au microscope) et par l'analyse cytogénétique (chromosomes) et qui était différent des leucémies «secondaires» liées aux radiations. Là aussi la répartition de l'âge était différente, ces formes atteignaient plutôt des sujets adolescents, ou des adultes jeunes. Donc, si je schématise à l'extrême, il y a 2 grandes catégories du type de leucémie dont on parle, des leucémies qui surviennent plutôt chez des adolescents, des jeunes qui ont des anomalies chromosomiques particulières, une expression cellulaire particulière, que l'on sait assez bien reconnaître et qui vont avoir un meilleur impact thérapeutique et d'autre part, des leucémies «secondaires» sur des sujets âgés.

Pour me faire comprendre : si on a une série suffisamment importante de patients, il faut savoir de quelle catégorie de leucémie on parle ; si on a une cohorte de patients dont vous

avez donné les classes d'âges (des militaires), disons de 20 à 44 ans, qui auraient par exemple des profils cellulaires du type des leucémies secondaires, même si on a rien démontré, il y aura une suspicion justifiant d'aller chercher quelque chose. S'il n'y a rien de particulier, on ne pourra rien dire. Donc, il faut savoir de quelle maladie on parle. En terme pratique, si il y avait une cohorte importante de patients en dehors même de l'étude statistique qu'il faut faire, il faudrait étudier dans le détail les leucémies signalées pour permettre de clairement dire si elles risquent d'être dans un groupe discordant pour la catégorie d'âge ou pas.

L. Degos : Donc pour quelqu'un de jeune, d'entre 20 et 45 ans, on pourrait dire si le type de leucémie est secondaire aux irradiations ?

G. Flandrin : sur un groupe suffisant de patients, statistiquement oui. Mais il faut être très prudent sur les cas individuels et sur 4 cas, on peut strictement rien dire statistiquement parce qu'on sait très bien que tout ce que je viens de vous dire est bardé d'exceptions. Cependant, en groupant les cas européens, on aurait une idée beaucoup plus précise.

C. Hill : l'épidémiologie peut faire cela aussi. On attend un nombre suffisant de cas et vu l'âge auquel ces cas sont diagnostiqués, on s'attendrait à avoir 60% de leucémies comme ceci et 40% de leucémies comme cela. Si on trouve quelque chose de très différent, c'est un indice supplémentaire, ce n'est pas quelque chose d'anormal.

L. Degos : Une forme de leucémie due aux irradiations se reconnaît-elle, au niveau de la cellule, au niveau des chromosomes ?

G. Flandrin : non, on ne peut pas le dire dans l'absolu parce qu'il y a des patients qui manifestement ont subi ces agressions, et qui vont avoir un profil cellulaire (morphologie et cytogénétique) non évocateur. Les nouvelles classifications des leucémies tiennent le plus grand compte de cela actuellement pas pour la question qui nous occupe aujourd'hui, mais pour la sélection des groupes de pronostics des patients. La question qui nous est posée, a maintes fois été soulevée : un hématologue américain, John Bennett a fait un travail avec ses collègues japonais, il y a un certain nombre d'années, reprenant par la technique de la morphologie les documents des leucémies survenues après Hiroshima et Nagasaki et regardant les détails dont je vous ai parlés. Ils se sont aperçus effectivement, que les leucémies dites induites des explosions atomiques avaient des particularités par rapport aux leucémies de catégories d'âges équivalents, et observées hors du contact des irradiations atomiques.

G. FLANDRIN

Si la réponse est non pour une cellule ou un cas, cependant sur plusieurs cas, pour répondre à la question, on devrait pouvoir statistiquement donner une indication.

L. Degos : ce qu'il faudrait donc c'est regrouper tous les cas de l'Europe et demander à un nombre de cytologistes, d'hommes du microscope, de regarder tous ces cas et à ce moment là, vous pourriez répondre à la question ?

G. Flandrin : cela dépend si les cas ont été suffisamment bien étudiés avec les techniques modernes des investigations, ce qui est probablement le cas.

L. Degos : je pense que l'Italie, le Portugal ou la Belgique qui sont des pays évolués devraient pouvoir étudier ces cellules avec les détails demandés. Donc on pourrait aller plus loin savoir si ces cas sont secondaires aux irradiations ?

G. Flandrin : Cela donnera une indication pour les épidémiologistes , oui, mais je serai prudent.

L. Degos : on va parler des cas français. Si on résume, on peut dire que : l'uranium appauvri ne semble pas avoir une très forte radioactivité, en tout cas une très forte toxicité radioactive. Au niveau de l'épidémiologie, on n'a pas d'argument pour aller beaucoup plus loin, me semble t-il. Au niveau de la morphologie, si on tombait sur des cas qui étaient vraiment remaniés, on peut répondre à ce moment-là que ce serait secondaire mais dans des cas usuels on reste encore avec un doute, il faudrait faire une étude épidémiologique plus approfondie avec tous les cas européens.

Donc pour l'instant, on n'a pas de réels arguments pour essayer d'avancer. On a peut-être un outil épidémiologique et un outil morphologique pour nous aider, mais dans les deux cas les résultats ne vont pas dans le sens de l'incrimination de l'irradiation.