

Thierry de REVEL

hématologue des armées, hôpital Percy, Clamart.

Thierry de REVEL est chef de service adjoint du service d'hématologie clinique de l'Hopital d'Instruction des Armées Percy (Clamart 92). Unique centre de traitement des maladies du sang du complexe hospitalier militaire, il s'agit d'un service d'hématologie générale possédant une unité de greffe de moelle osseuse et de thérapie cellulaire.

Sa vocation réside dans l'accueil et la prise en charge des irradiés-contaminés en collaboration avec le centre de traitement des brûlés de l'Hopital Percy. Participant au service public, son activité principale est représentée par le traitement des hémopathies malignes des militaires et de leur famille mais aussi de la population non militaire.

Thierry de REVEL participe, au sein du service de neurovirologie du Commissariat à l'Energie Atomique de Fontenay-aux-Roses, au programme de recherches sur le développement de méthodes de stimulation de l'hématopoïèse dans le cadre de l'irradiation accidentelle.

T. de REVEL

Je voudrais remercier le Professeur Laurent Degos d'avoir organisé cette réunion qui a le mérite de clarifier les différentes données débattues depuis le développement de l'affaire du syndrome des Balkans.

Pour répondre à Catherine Hill, je ne vais malheureusement pas pouvoir lui rapporter de cas de maladie des Balkans car nous n'avons diagnostiqué aucun cas dans le service ! Néanmoins, nous avons décrit au cours de l'année 2000 un certain nombre d'hémopathies malignes survenues chez des militaires français, au cours ou au décours d'un séjour en ex-Yougoslavie. Ces patients ont été suivis dans le service d'hématologie de l'Hopital Percy, seul service d'hématologie des forces armées. Il s'agit des seuls cas de leucémie aiguë chez ce type de personnel décrits au cours de l'année 2000 pour l'armée française mais il ne faut pas croire ici que nous sommes en face d'une poussée épidémique de leucémies. En fait, trois d'entre eux, c'est-à-dire 50% de la cohorte, ont déclaré leur pathologie alors qu'ils étaient en mission dans les Balkans, et ont donc été rapatriés directement dans notre service.

Depuis 1992, 83.000 militaires français ont effectué une mission dans les Balkans et nous avons actuellement une présence permanente de l'ordre de 8.000 hommes dont 3 000 personnels en Bosnie et 5.000 au Kosovo. Parmi ces personnels, au cours de l'année 2000, six d'entre eux ont développé une hémopathie maligne dont quatre leucémies aiguës et deux lymphomes malins non hodgkiniens (cancer ganglionnaire).

Les spécialités de ces six soldats sont les suivantes : un mécanicien, un artificier, deux transmetteurs, un aviateur et un spécialiste des missiles, donc des emplois différents, notion professionnelle qui est importante quand on songe à la possibilité d'un risque d'exposition toxique.

Parmi les quatre leucémies aiguës, nous avons deux leucémies aiguës myéloblastiques (LAM), c'est-à-dire développées aux dépens des cellules précurseurs de la moelle osseuse, et deux leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), c'est-à-dire développées aux dépens des précurseurs des lymphocytes qui sont les cellules du système immunitaire. Enfin, deux lymphomes non hodgkiniens qui sont des pathologies malignes prolifératives des ganglions lymphatiques.

Ces militaires étaient, pour certains, dans leur premier séjour dans les Balkans, mais pour d'autres, nous avons la notion de séjours antérieurs depuis le début des années 1990 et ceci dans des lieux très différents : Mitrovica, Mostar, Sarajevo, l'Albanie et la Macédoine.

Les troupes françaises ont été stationnées dans des endroits très divers depuis 1990 au cours des guerres de Bosnie et du Kosovo avec, actuellement, un stationnement des troupes au nord du Kosovo. Ces lieux de séjour sont donc relativement variés et résument les différentes localisations françaises au cours de ces événements, sans à l'évidence d'effet «cluster». Revenons plus en détail sur les différentes données diagnostiques et évolutives, importantes pour comprendre quelque peu le développement de ces hémopathies et pour essayer de voir si elles ont des caractères différents des hémopathies spontanées, ou bien si elles peuvent éventuellement se rapprocher d'hémopathies dites secondaires, c'est-à-dire que l'on pourrait rattacher à une exposition toxique. Parmi les leucémies aiguës, deux leucémies myéloblastiques de morphologie identique de type M4 à éosinophiles anormaux dans la classification internationale FAB, qui sont considérées comme des leucémies de bon pronostic et représentant entre 5 et 8% des leucémies aiguës myéloïdes de l'adulte jeune. Les anomalies cytogénétiques et moléculaires habituellement retrouvées dans ce type de leucémie étaient présentes chez nos deux patients. Une rémission complète a été obtenue à l'issue de la chimiothérapie d'induction, un patient étant en rémission persistante à six mois de l'arrêt thérapeutique et un patient ayant rechuté très récemment.

Les deux autres patients sont atteints de leucémie aiguë lymphoblastique de type T, développée aux dépens des précurseurs immatures des lymphocytes. Les présentations cliniques concordent avec l'aspect habituellement rencontré dans ce type de LAL, et notamment il existait dans les deux cas une tumeur médiastinale développée aux dépens du thymus. Les aspects morphologiques cellulaires et cytogénétiques étaient sans particularité, et une rémission complète a été obtenue chez ces deux patients après chimiothérapie conventionnelle.

Le troisième type de pathologies que nous avons observé était un lymphome malin non hodgkinien présent chez deux patients. Le premier n'est pas suivi à l'Hopital Percy et je ne pourrai donc en parler aujourd'hui. Le deuxième patient est atteint d'un lymphome particulièrement sévère dans sa présentation, de nature atypique par le développement de tumeurs malignes extra-ganglionnaires, c'est-à-dire développées aux dépens des organes non lymphoïdes. Le traitement est en cours et le patient va bien, actuellement en rémission complète.

L'hypothèse d'une maladie atteignant spécifiquement les personnels militaires en mission dans les Balkans s'est développée après les descriptions de leucémies dans le contingent militaire italien avec un raccourci très rapidement effectué vers un risque lié à l'uranium appauvri. Nous allons essayer de vous donner un certain nombre d'éléments nous permet-

tant d'expliquer, au moins partiellement, l'absence de lien évident entre les hémopathies survenant chez nos militaires et une éventuelle exposition à l'uranium appauvri. Voici la cartographie des bombardements par projectiles à l'uranium appauvri telle qu'elle a été publiée dans les différents médias. Les troupes françaises sont stationnées autour de Mitrovica dans une zone en fait peu touchée par ce type de projectiles, au contraire de la zone sud, zone frontalière avec l'Albanie. Les français stationnent ainsi au Kosovo dans une zone relativement indemne d'uranium appauvri.

Le service de santé s'est bien sûr entouré d'expertises pour les différents dosages d'uranium appauvri, que cela soit au niveau de l'environnement, au niveau des malades ou des personnels militaires non malades. Les expertises ont été effectuées par les services de protection radiologique des armées (SPRA), du commissariat à l'énergie atomique (CEA), l'institut de protection de sûreté nucléaire (IPSN) et de l'office de protection des radiations ionisantes (OPRI) :

- au niveau de l'environnement, les troupes françaises autour de Mitrovica stationnaient dans un site potentiellement contaminé par une carcasse de char touché par un projectile à l'uranium appauvri. Les prélèvements dans l'environnement immédiat de cet impact se sont révélés négatifs.

- les personnels sur site, et je parle ici des personnels non malades, notamment les membres d'une unité de génie chargés de prélever les différents éléments de la carcasse de char, n'ont en aucun cas eu de prélèvements positifs pour l'uranium appauvri au niveau urinaire. Par ailleurs, cinquante militaires qui avaient demandé spontanément un dosage d'uranium appauvri et qui avaient été sur site, ont tous un dosage urinaire négatif. Nos patients, traités dans le service pour hémopathie ont été testés pour la présence d'uranium appauvri dans les urines et les six patients ont des résultats négatifs.

Si l'uranium appauvri n'est probablement pas la cause, en tous cas c'est ce que l'on perçoit par les prélèvements négatifs d'uranium appauvri chez tous nos patients, peut-on exclure une étiologie secondaire autre liée à une exposition toxique autre ?

- Tout d'abord aucun antécédent médical ou thérapeutique n'a été décelé chez nos jeunes patients rapatriés.

- Y-a-t-il eu exposition antérieure à des toxiques leucémogènes connus ? Chez cinq d'entre eux, le questionnaire sur les habitudes ou les expositions professionnelles potentiel-

les s'est révélé non pertinent pour ce risque toxique. En revanche, un de nos cinq patients, mécanicien, avait été chroniquement exposé aux dérivés benzéniques en raison de la manipulation de solvant et d'essence depuis de nombreuses années. Avant même que la polémique sur le syndrome des Balkans n'apparaisse, notre patient mécanicien avait été déclaré par nos soins comme atteint par présomption d'une maladie professionnelle liée à une exposition chronique au benzène.

- Un autre type d'argument qui pourrait aller à l'encontre d'une étiologie secondaire serait les caractères morphologiques et cytogénétiques de nos quelques cas qui sont plus en faveur de phénotype de leucémies spontanées.

- Enfin, pour tous nos patients a été obtenue une rémission complète à l'issue de la chimiothérapie d'induction ce qui témoigne d'une chimio-sensibilité standard allant plutôt à l'encontre d'hémopathies secondaires à des toxiques généralement plus chimio-résistantes.

Enfin, l'approche épidémiologique est bien sûr fondamentale et, pour aller dans le sens de Madame Hill, toutes ces études sont en cours de façon rétrospective et prospective. Les éléments préliminaires que nous avons sont relatifs au taux d'incidence des leucémies aiguës dans les armées. La tranche d'âge prédominante dans notre population va de 20 à 50 ans, avec un taux d'incidence annuelle de l'ordre de 2,5‰ dans la population française. Après enquête récente auprès de la caisse nationale militaire de sécurité sociale couvrant tous les militaires d'active, nous avons pour 370.000 cotisants au cours de l'année 2000, huit cas de leucémies aiguës soit un taux d'incidence de 2,1‰. Ce seul chiffre préliminaire n'évoque pas en premier lieu une augmentation d'incidence évidente pour ce type de maladie dans les forces armées. Les enquêtes épidémiologiques sont activées et les résultats en seront rendus publics.

En conclusion, les six cas d'hémopathies malignes décrites dans notre service d'Hématologie ont tous un caractère phénotypique et évolutif d'hémopathies spontanées et ne sont en aucun cas liées à une exposition à l'uranium appauvri, si on en juge par l'absence d'excrétion urinaire. Nous n'avons, par ailleurs, aucun argument actuel pour une augmentation de l'incidence de telles pathologies en milieu militaire. Des études rétrospectives et une veille épidémiologique sont d'ores et déjà activées et coordonnées entre le service de santé des armées et l'institut national de veille sanitaire.

T. de REVEL

L. Degos : Merci beaucoup. Voyant ces cas, on a plutôt tendance à penser que ces maladies ressortent d'un phénomène spontané et qu'elles ne sont pas en tout cas dues à l'irradiation, sachant en plus que l'irradiation est assez faible et qu'elle est assez peu toxique au point de vue radioactivité.

Donc on se trouve un peu sur notre faim, semble t-il. Il n'y a pas réellement de syndrome des Balkans, ni même de maladie, ni même de leucémie qui aient une fréquence d'apparition accrue et elles n'ont pas, en tous cas, l'apparence de leucémies dues aux irradiations.