

Etude chromosomique chez des malades Polynésiens porteurs d'un cancer de la thyroïde

Professeur Claude Parmentier (Institut Gustave-Roussy)

Les relations privilégiées entre l'Institut Gustave Roussy et le corps médical de la Polynésie Française nous ont amené à traiter, en collaboration, des malades Polynésiens porteurs de cancer de la thyroïde n'ayant reçu aucune irradiation médicale notable.

Nous avons donc eu l'opportunité de pratiquer chez eux, après consentement éclairé, une prise de sang en vue d'étude cytogénétique. L'indication de cette étude résultait d'une part, du risque connu de cancer de la thyroïde chez les Polynésiens et d'autre part, des agressions particulières auxquelles ces populations auraient pu être soumises lors des essais atomiques français atmosphériques entre 1966 et 1974.

Nous avons pu mener ce travail **chez 30 patients polynésiens (28 femmes et 2 hommes)**. La moyenne d'âge de ce groupe était de 46 ans au moment de l'étude. Ils avaient, donc vécu à Tahiti ou dans les environs pendant la période des essais atmosphériques.

Bien qu'elles tuent les cellules au cours de la division, nous avons étudié, chez ces malades, la fréquence, dans leurs lymphocytes, des **altérations chromosomiques dites instables** (dicentriques et fragments acentriques) pour les raisons suivantes :

- les divisions lymphocytaires sont très espacées (sauf dans les cas d'agressions aiguës) et les altérations dites instables peuvent donc être observées pendant de nombreuses années malgré une lente diminution de fréquence au fil des années, due, en fait, à une apoptose lymphocytaire.
- l'étude de ces anomalies peut être efficacement faite par une étude cytogénétique conventionnelle après coloration par le Giemsa, technique peu onéreuse, très reproductible, possible à pratiquer, au prix d'un long et patient travail, dans de nombreux laboratoires, car très bien établie et universellement admise.
- les dicentriques constituent une des traces, non pathognomoniques, mais parmi les plus universellement admises, d'une irradiation de l'organisme.

La méthode a été standardisée sur de nombreuses populations (Lloyd, 1986 : 1 dicentrique pour 1300 cellules) mais non chez les Polynésiens. Nous avons donc pris, pour ce travail fait en métropole, **des témoins ouest-européens** :

- 50 patients porteurs d'un épithélioma thyroïdien avant traitement par l'iode (42 femmes et 8 hommes) avec une moyenne d'âge de 46 ans lors du prélèvement.
- 10 sujets sains (4 femmes et 6 hommes) avec une moyenne d'âge de 40 ans.
- tous les prélèvements ont été pratiqués après consentement éclairé des personnes.

Le mode de prélèvement et la technique cytogénétique ont été réalisés selon des méthodes éprouvées. Les résultats ont été traités par le programme statistique SAS version 8, SAS Institute Inc. USA.

La conduite du travail a consisté dans :

- le décompte des anomalies instables chez les témoins et chez les Polynésiens avant traitement complémentaire.
- La comparaison de la radiosensibilité in vitro des Polynésiens avec celle des 2 populations de témoins.

Il existe une augmentation très significative de la fréquence des anomalies instables chez les cancéreux polynésiens par rapport aux témoins européens

(dicentriques : $p=0.0,0002$; fragments : $p=0,004$) Cette augmentation est corrélée avec l'âge des malades.

L'étude in vitro des lymphocytes des cancers polynésiens et européens ne montre aucune différence de radiosensibilité entre eux. Ce résultat n'est pas influencé par l'âge des malades Ni les uns ni les autres ne sont plus radiosensibles que les lymphocytes de témoins européens sains.

L'absence de témoins polynésiens menant le même style de vie que les malades étudiés est évidemment une lacune, mais la fréquence des dicentriques suggère très fortement par rapport à la fréquence des dicentriques chez les sujets normaux dans le monde, une agression cytologique forte.

La possibilité d'une irradiation est, dans ces conditions, à prendre en considération.

Dans cette hypothèse, la confrontation de ces résultats avec la courbe-étalon de dosimétrie biologique établie dans notre laboratoire conduirait, chez les malades Polynésiens étudiés, à une dose moyenne

absorbée **de 0.20 Gy**. Cette dose serait, d'ailleurs sous-estimée puisque les anomalies instables diminuent au cours du temps sur un rythme que nous ne connaissons pas et ne pouvons, donc, pas corriger.

Ce travail devrait être continué par l'étude de témoins non irradiés, de même âge et soumis aux mêmes aléas que nos malades (pesticides, agressions variées dues au style de vie...). Néanmoins la recherche de ces témoins de même âge n'est pas chose aisée car la cartographie des retombées radioactives des essais nucléaires est, en fait, très mal connue.

Reste à poser le **problème de la relation entre cancer thyroïdien et anomalies cytogénétiques**. Les anomalies retrouvées pourraient-elles être les témoins d'un terrain prédisposant au cancer chez les Polynésiens ? Cette hypothèse a parfois été soulevée. L'égalité radiosensibilité des lymphocytes polynésiens et européens dans les mêmes conditions cancérologiques ne va guère dans ce sens.

Seule une **claire volonté politique** de tirer au clair les relations entre essais atomiques, anomalies chromosomiques et cancer thyroïdien peut résoudre ce problème à plusieurs inconnues. Des études épidémiologiques seules ne peuvent y suffire car des excès modérés de cancers risquent d'échapper à ces méthodes globales. Le recours à la biologie et en particulier à la cytogénétique est indispensable. La recherche bien raisonnée est nécessaire.

Le recours dans ces domaines à des vétérans européens des essais devrait, en particulier, être envisagé. Il s'agit au total d'un problème de santé publique, mais aussi, si la responsabilité des essais nucléaires était démontrée, d'un problème moral et politique, ainsi que d'un sérieux avis de prudence lancé à toute collectivité tentée par l'arme atomique.

REMERCIEMENTS :

Nous tenons à remercier tout spécialement Dominique Violot.

Ont, également participé à ce travail : R.M'Kacher, E.Adjadj, et F. de Vathaire.

Merci aux infirmières et aux techniciens de l'institut Gustave-Roussy.

Enfin, nous sommes reconnaissants aux Professeurs Jean Bourhis et Martin Schlumberger pour leurs précieux avis scientifiques.

Traduction de l'échange à propos de l'étude

Preuve d'augmentation des anomalies chromosomiques chez les patients polynésiens atteints de cancer de la thyroïde

D. Violot, R. M'kacher, E. Adjadj, J. Dossou, F. de Vathaire, C. Parmentier

(voir texte de l'échange en anglais dans l'annexe)

Est-ce que le taux de chromosomes dicentriques est augmenté
chez les malades Polynésiens français atteints de cancer de la thyroïde ?

Cher Monsieur,

Nous avons lu avec beaucoup d'intérêt l'article de Violot et al. intitulé Preuve de l'augmentation des anomalies chromosomiques chez les malades Polynésiens français atteints de cancer de la thyroïde (Violot et al.)

Dans leur étude, ils rapportent une augmentation de 2.9 fois du nombre de chromosomes dicentriques chez les malades polynésiens qui ont été suivis pour un cancer différencié de la thyroïde. De plus, ils associent leurs résultats aux essais nucléaires aériens effectués en Polynésie française. Ce problème est bien intéressant, mais à notre avis ce rapport de causalité a besoin d'être discuté. Nous voulons apporter trois questions importantes qui ne sont pas prises en compte par les auteurs et qui jettent un doute sur leurs conclusions.

- Le groupe des malades polynésiens avec cancer thyroïdien est comparé à un groupe de malades européens avec cancer thyroïdien et à un groupe de sujets bien portants vivant dans la région parisienne. Manifestement, dans cette étude il manque un groupe suffisant de contrôle de Polynésiens chez qui le taux spontané de chromosomes dicentriques doit être recherché. Ainsi, il est tout à fait possible que cette augmentation de 2.9 fois des chromosomes dicentriques chez les malades polynésiens n'existe pas quand ils sont comparés aux groupes de contrôle polynésiens. Si c'est vrai, les raisons pour lesquelles les Polynésiens ont plus de chromosomes dicentriques que les Européens doivent être recherchées.
- Alors que l'irradiation est le facteur le plus efficace associé pour une augmentation de fréquence de chromosomes dicentriques, les auteurs évaluent l'estimation de la dose de radiation selon une courbe dose-réponse obtenue dans des cellules de malades vivant en Europe/France. Une fois encore, cette évaluation ne tient pas parce que la courbe dose-réponse doit être obtenue à partir de cellules d'un groupe contrôle polynésien.
- Les auteurs tirent leurs résultats d'augmentation du taux de chromosomes dicentriques en comparant avec les contrôles soumis aux essais nucléaires aériens effectués en Polynésie française. Il est bien connu que les chromosomes dicentriques des lymphocytes sont de bons indicateurs d'exposition récente aux radiations (moins qu'un an). Alors que les essais nucléaires ont été effectués en Polynésie française entre 1966 et 1974, L'observation présente de chromosomes dicentriques ne peut pas être mise en relation avec eux.

L'objectif de l'étude de Violot et al., est donc très limité et la seule conclusion qui peut être tirée est l'excès de chromosomes dicentriques chez les malades polynésiens en comparaison de la population européenne/française. D'autres conclusions nécessitent plus d'expériences.

Ernest K.J. Pauwels

Réponse du Professeur Claude Parmentier

Cher Monsieur,

Le manque de contrôles polynésiens et la possibilité que les anomalies chromosomiques soient dues au mode de vie et/ou à des facteurs environnementaux en Polynésie française, a été largement discuté dans notre papier. Trouver des contrôles adéquats du même âge et de mode de vie équivalent, est, de fait, une tâche très difficile parce qu'il est très difficile de trouver exactement les zones totalement non touchées par les retombées des essais nucléaires aériens effectués en Polynésie française. Étant donné le manque surprenant d'intérêt de la communauté scientifique concernant le caryotype polynésien, aucune information n'est disponible sur les anomalies chromosomiques des cancers de la thyroïde en Polynésie. Comme nous l'avons dit ainsi que les reviewers l'ont suggéré, les sujets contrôles Maori et Hawaïens peuvent être utilisés ; cependant, leur mode de vie n'est pas exactement le même que celui des Polynésiens. En dépit de cette difficulté, nos résultats sont tellement nets que leur publication apparaissait utile.

Dans notre étude après l'irradiation in vitro, les lymphocytes des malades cancéreux polynésiens et ceux des malades européens ainsi que ceux des contrôles normaux européens, montrent un taux similaire de dicentriques. Cela valide la courbe dose-réponse que nous avons utilisée.

Après irradiation, la fréquence des anomalies instables des chromosomes décroît selon un taux qui est différent à chaque cas. Cependant, même après 10 ans de suivi, un nombre anormal de dicentriques persiste (Sevan'kaev AV et al., *Radiat Prot Dosimetry* 2005 ; 113 :152-61) ; en effet, parmi nos propres malades traités par radiothérapie, la durée de telles anomalies est beaucoup plus longue. C'est pour cette raison que nous avons utilisé dans notre étude la technique cytogénétique conventionnelle qui est la méthode standard de référence. L'étude des translocations par la méthode FISH est très chère et non standardisée mondialement (Voisin P et al., *Radiat Prot Dosimetry* 2004 ; 112 : 465-9). De fait, de ce point de vue et alors que les dicentriques diminuent à un taux inconnu, nous ne savons pas la correction à appliquer et, dans le cas de l'irradiation la dose biologique est sous estimée.

De plus, après traitement par l'iode¹³¹, à côté de l'augmentation des dicentriques, le risque relatif pour observer un fragment a-centrique atteint un niveau très élevé chez nos malades polynésiens atteints de cancer de la thyroïde. Une telle instabilité génétique est en bonne concordance avec l'hypothèse d'une précédente agression environnementale.

Pour terminer, en effet la seule conclusion établie par notre travail est un excès d'anomalies instables chromosomiques chez les malades polynésiens ayant un cancer de la thyroïde en comparaison des mêmes malades européens et des contrôles normaux européens. Cependant, cela soulève d'importantes questions et en Polynésie française la relation entre les anomalies chromosomiques, le cancer de la thyroïde, le mode de vie, les facteurs de l'environnement et une possible irradiation doit être élucidée aussitôt que possible.

Claude Parmentier
Institut Gustave Roussy, lab. UPRES EA n°27-10,
39 rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif cedex France
e-mail : parmentier@igr.fr