Article original

Prise en charge du syndrome d'irradiation aiguë

P. ARNAUTOU[(1)], J. KONOPACKI[(2)], J. MAILLOT[(3)], C. PETROVANU[(4)], J. SIAVELLIS[(5)], J.-V. MALFUSON[(6)]

(1,2,3,4,5,6) Hôpital d'Instruction des Armées Percy, Service d'Hématologie clinique, Clamart
(6) École du Val-de-Grâce, Paris

Auteur correspondant : jvmalf@free.fr

Open access DOI
10.17184/eac.8638

Reçu
le 9 janvier 2023

Accepté
le 20 décembre 2023

Publié
le 5 juin 2024

Conflit d'intérêt
Les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt.

Résumé :
Le syndrome d'irradiation aiguë correspond à l'ensemble des manifestions pathologiques secondaires à une exposition de l'organisme à des rayonnements ionisants à forte dose.
Il évolue généralement en trois phases dont l'intensité et la durée dépendent de la dose de rayonnements absorbée.
Les principaux tissus cibles sont la moelle osseuse, la peau et le tube digestif. Une irradiation de moins de 2 Gray n'a pas de conséquence clinique significative, alors qu'une exposition au delà de 12 Gray est considérée comme au-delà des ressources thérapeutiques actuelles. Le devenir des patients dont le niveau d'irradiation est situé dans cette zone thérapeutique est conditionné par leur capacité à survivre à l'aplasie radio-induite dont les risques hémorragique et infectieux sont potentiellement majorés par les atteintes cutanées, digestives et d'éventuelles lésions radio-combinées. L'évaluation du niveau d'exposition des victimes permet de calibrer leur prise en charge et s'appuie sur des paramètres cliniques, biologiques et physiques. Le traitement repose sur les soins intensifs hématologiques pour le volet symptomatique et sur les facteurs de croissance hématopoïétiques pour le volet étiologique.

Mots-clés : Aplasie radio induite. Syndrome d'irradiation aiguë. Victimes irradiations accidentelles. Médecine d'armée.

Abstract:
ACUTE IRRADIATION MANAGEMENT
Acute radiation syndrome refers to the full range of pathological manifestations resulting from exposure of the body to high doses of ionizing radiation. It usually occurs in three stages, the intensity and duration of which depend on the radiation dose absorbed. The main target tissues are bone marrow, skin, and digestive tract.

Radiation below 2 Gray has no significant clinical consequences, while exposure beyond 12 Gray is considered beyond current therapeutic resources. The outcome of patients with radiation levels in this therapeutic zone depends on their ability to survive radiation-induced aplasia, with hemorrhagic and infectious risks potentially increased by skin, digestive, and possible combined radiation lesions. Assessing the level of exposure helps calibrate patient management and relies on clinical, biological, and physical parameters. Treatment is based on intensive hematological care for the symptomatic component and hematopoietic growth factors for the etiological component.

Keywords: Radio-induced aplasia. Acute irradiation syndrome. Accidental irradiation victims. Military medicine.

Introduction

La première description du Syndrome d'irradiation aiguë (SIA) a fait suite à l'explosion des bombes atomiques au Japon lors de la Seconde Guerre mondiale (1).

Du fait de sa rareté, de l'absence d'études cliniques, l'essentiel des connaissances sur sa prise en charge proviennent du retour d'expérience d'accidents antérieurs, d'extrapolations à partir de données acquises en irradiation thérapeutique et de l'étude de modèles animaux, particulièrement de primates non humains.

Le risque nucléaire relève de multiples origines, notamment militaires, industrielles et terroristes. Le médecin militaire, de part ses fonctions, doit y être préparé.

1 Physiopathologie du syndrome d'irradiation aiguë

1.1 Rappels sur les rayonnements ionisants

Sous l'appellation générale de rayonnement ionisant, on distingue les rayonnements issus des ondes électromagnétiques à forte énergie (Rayons X et gamma) et les particules pouvant extraire par ionisation un électron de l'atome (particules alpha, béta et neutron). Ces rayonnements sont le plus souvent produits par des radio-isotopes naturels tels que l'uranium, le radon ou le plutonium ou sont produits par des sources artificielles.

La mesure d'un rayonnement ionisant en Gray (Gy) ou en Sievert (St) permet de mesurer la quantité de rayonnement déposée dans la matière.

Il est, par ailleurs, important de distinguer la contamination qui est le résultat du contact direct d'un élément radioactif avec le corps, de l'irradiation qui est le résultat de l'exposition de l'organisme au rayonnement sans contamination directe.

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucleaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

Les rayonnements ionisants entraînent une mort cellulaire mitotique secondaire à des lésions de l'ADN. Ces lésions de l'ADN sont directes ou indirectes suite à la production de radicaux libres par ionisation de l'eau intracellulaire. Il en résulte le développement des lésions tissulaires et des pathologies radio-induites. Avec une meilleure compréhension de certains mécanismes à l'origine de la survenue de syndromes de défaillance multiviscérale, il apparaît que ces rayonnements peuvent aussi être délétères sur les communications intercellulaires, expliquant ainsi, en partie, le fait que des tissus sains au contact de tissus irradiés puissent être eux aussi lésés.

Les effets à court terme d'une exposition aux rayonnements ionisants sont appelés effets déterministes et dépendent de la dose reçue, avec un seuil à partir duquel l'effet apparaît et est d'autant plus important que ce niveau de seuil est dépassé. Les cellules les plus radiosensibles sont celles qui ont l'index mitotique le plus élevé et/ou sont les plus indifférenciées/immatures (loi de Bergonié et Tribondeau)(2). Les tissus les plus exposés sont donc ceux ayant une organisation hiérarchisée, pyramidale reposant sur petit capital de cellules souches immatures à l'origine de nombreux progéniteurs à capacité de prolifération élevée capables de générer des cellules matures fonctionnelles.

1.2 Concept de syndrome d'irradiation aiguë

Le terme SIA est utilisé pour décrire l'ensemble des manifestations pathologiques secondaires à une exposition de l'organisme à des rayonnements ionisants à forte dose.

Ce syndrome évolue classiquement en trois phases :

- syndrome initial dans les premières heures post-exposition, dont le délai d'apparition, la durée et la sévérité sont directement proportionnels à la dose d'irradiation globale reçue ;
- phase de latence asymptomatique dont la durée est inversement proportionnelle à la dose reçue ;
- phase d'état caractérisée par la défaillance des différents tissus cibles radiosensibles.

À la lumière des progrès faits dans la prise en charge des accidents d'irradiation, une quatrième phase dite « séquellaire » doit être prise en compte.

La sévérité d'un SIA dépend de multiples facteurs, dont les principaux sont la dose reçue et absorbée ainsi que le délai écoulé pour délivrer cette dose (débit de dose) ; le type de rayonnement ionisant (différences d'absorption, de capacité d'ionisation) ; le volume irradié ; l'hétérogénéité de l'exposition ; l'état général de la victime et d'éventuelles susceptibilités génétiques (réponse inflammatoire / maladie de réparation de l'ADN).

1.3 Manifestations de la phase d'état

Les tissus dont l'organisation hiérarchique est à l'origine de leur radiosensibilité verront leur défaillance à l'origine des différents symptômes observés pendant cette phase. Il s'agit des tissus hématopoïétique, cutané épidermique, gastro-intestinal, neurologique et des cellules endothéliales.

La DL50/60 est définie par la dose aiguë de radiation ionisante capable de tuer 50 % d'une population humaine en 60 jours. En l'absence de soins, cette DL50/60 est de 3.5 à 4.5 Gy (3). Les décès sont la conséquence de la défaillance hématologique et

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucleaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

surviennent en quatre à huit semaines secondairement à des syndromes hémorragiques et/ou infectieux.

1.3.1 Le système hématopoïétique

Le système hématopoïétique est le tissu le plus radiosensible et la capacité à pallier la défaillance hématologique fait le pronostic des SIA. Chaque lignée cellulaire hématologique a sa propre radiosensibilité et la rapidité de survenue des cytopénies dépendra de la durée de vie de chaque cellule et précurseur mature (moins radiosensible).
Ainsi, les polynucléaires neutrophiles dont la durée de vie est très courte diminueront avant les plaquettes (durée de vie d'une semaine environ), alors que la durée de vie prolongée des globules rouges (quatre mois) rend moins aigu le problème de l'anémie. Il est également important de prendre en compte la spécificité des lymphocytes, cellules matures, qui font exception à la loi de Bergonié et Tribondeau en étant extrêmement radiosensibles et sont les premières cellules à disparaître après une irradiation, dès les premières heures (4). Cette caractéristique peut être exploitée pour déduire la dose reçue par les victimes, mais expose ces dernières à une immunodépression.

Une dose d'irradiation inférieure à 1 Gy est normalement sans conséquence visible. Entre 1 et 2 Gy, des cytopénies transitoires sont quasi systématiques, mais sans conséquence clinique.

Le syndrome hématologique devient significatif à partir de la dose de 2 Gy, stade à partir duquel les cytopénies peuvent avoir des conséquences cliniques, les principales lignées à risque étant la lignée granuleuse neutrophile et la lignée plaquettaire. Le risque infectieux, essentiellement bactérien et fongique, apparaît pour des neutrophiles inférieurs à 500/mm^3 mais est réellement important sous 200/mm^3. Le risque hémorragique, hors facteurs de risque particuliers, apparaît pour des plaquettes inférieures à 20 000/mm^3 et devient important sous 10 000/mm^3 (figure 1).

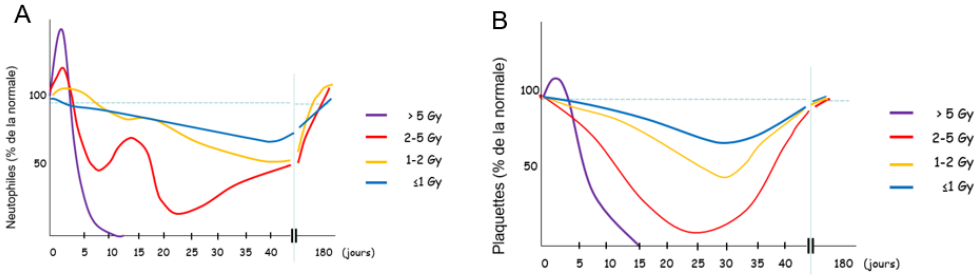


Fig. 1 : Évolution des neutrophiles (A) et des plaquettes (B) en fonction des doses d'irradiation reçues ©A. I. Vorobiev, "Acute Radiation Disease and Biological Dosimetry in 1993". Stem Cells, vol. 15, no. S1, pp. 269–74, 1997, doi : 10.1002/stem.5530150736

Entre 2 et 5 Gy, la phase d'aplasie médullaire peut durer plusieurs semaines, mais doit être systématiquement réversible avec des soins hématologiques bien conduits. La survenue d'un rebond transitoire des neutrophiles après le nadir signerait une dose absorbée inférieure à 5 Gy.

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucleaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

Entre 5 et 10 Gy, une aplasie sévère et prolongée est systématique et la possibilité de reconstitution hématopoïétique ne peut être considérée comme certaine.

Au delà de 8-10 Gy, l'atteinte est à considérer comme myélo-ablative sans possibilité de reconstitution hématopoïétique spontanée.

Ces éléments de la relation dose estimée – intensité du syndrome hématologique sont à confronter à la relation entre l'hétérogénéité de la dose absorbée lors d'une irradiation accidentelle, la quasi-ubiquité du système hématopoïétique au sein de l'organisme et l'extraordinaire capacité de prolifération et autorenouvellement des Cellules souches hématopoïétiques (CSH).

En effet, par définition, lors d'une irradiation accidentelle l'exposition n'est pas uniforme (victime en mouvement, rayonnements non homogènes, etc.), permettant l'épargne potentielle d'îlots de moelle osseuse à l'origine d'une restauration de l'hématopoïèse par les CSH préservées. Ainsi, alors qu'en médecine courante il est admis qu'une irradiation corporelle totale thérapeutique de 4 Gy est myélo-ablative et nécessite une greffe de moelle (5), des reconstitutions hématopoïétiques spontanées ont été observées après des irradiations accidentelles au-dessus de cette dose.

1.3.2 Le tissu cutané

Le tissu cutané est moins radiosensible que le système hématopoïétique. Les premiers signes du syndrome radiologique cutané apparaissent au delà de la dose de 3 Gy, à type de dépilation et alopécie. Les érythèmes apparaissent à partir de 6 Gy, alors qu'à partir de 10 Gy s'installe un tableau de desquamation sèche, puis humide après 15 Gy. Les ulcérations et radionécroses se développent au-dessus de 20-25 Gy.

1.3.3 Le syndrome radiologique gastro-intestinal

Il survient après 5 Gy et se manifeste par un tableau de nausées, vomissements et diarrhées à l'origine de malabsorption et déshydratation et peut se compliquer d'iléocolite, de translocations bactériennes, d'iléus, de nécrose et de perforation avec toutes les conséquences infectieuses et métaboliques que cela induit. Les doses supérieures à 12 à 15 Gy sont souvent retenues comme létales et au-delà de toute ressource thérapeutique chez des victimes déjà fragilisées par les syndromes hématologiques et cutanés.

1.3.4 Le syndrome radiologique neurovasculaire

Il survient à des doses supérieures à 20 Gy. Il est caractérisé par des signes neurologiques centraux non spécifiques (confusion, désorientation temporospatiale, convulsions, coma, etc.) et il est d'évolution létale en quelques jours. Ce syndrome n'apparaissant pas à des doses inférieures à 10 Gy, il est donc important de chercher d'autres causes en cas de manifestations neurologiques centrales chez ces patients.

Si le pronostic d'un SIA est dépendant de la capacité à s'affranchir de la mortalité du syndrome hématologique, les toxicités surajoutées des atteintes digestive et cutanée font que, malgré une prise en charge optimale, le seuil des 12 Gy reste rédhibitoire pour la survie en dépit des moyens thérapeutiques modernes. La DL50/60 actuelle est considérée comme étant de l'ordre de 7-9 Gy.

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucleaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

1.4 Facteurs aggravants

Certains facteurs relèvent de l'irradiation elle-même et ont été décrits grâce au retour d'expérience d'accidents d'irradiation antérieurs. Le concept de défaillance multi-viscérale radio-induite est caractérisé par la survenue d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique, autoentretenu, à l'origine de défaillances d'organes différents des cibles classiques radiosensibles. Ce phénomène a été à l'origine de décès de victimes d'accidents dont la prise en charge médicale avait permis de passer le cap des atteintes hématologiques, gastro-intestinales et cutanées. Il est d'origine multifactorielle avec un rôle notamment de l'atteinte endothéliale radio-induite responsable d'une activation de la coagulation, de la production de cytokines pro-inflammatoires et molécules d'adhésion (6). L'hétérogénéité des doses absorbées lors d'irradiations accidentelles, à l'origine de la préservation de foyers médullaires fonctionnels, a pour revers des surdoses sur certains organes historiquement considérés comme moins radiosensibles. L'exemple de l'accident de Nieshvesh est assez frappant, la victime, dont l'exposition était évaluée autour de 10 Gy à haut débit, a survécu à des atteintes sévères hématologique, cutanée et gastro-intestinale, mais est finalement décédée à un peu plus de trois mois de l'irradiation d'une détresse respiratoire en rapport avec une fibrose pulmonaire radio-induite (7).

D'autres facteurs sont liés au mécanisme de l'accident sans relever du niveau d'irradiation. Ces accidents/attentats/actes de guerre peuvent causer des lésions radio-combinées à type de brûlures thermiques, explosions, blasts, polytraumatismes à l'origine d'urgences vitales à la prise en charge initiale et de comorbités majeures à la phase d'état du SIA. Enfin, un accident important peut également provoquer une attrition majeure des capacités de soins dans le cadre d'un afflux massif et/ou de destruction d'infrastructures.

2 Prise en charge initiale de victimes d'irradiation

Cette prise en charge, adaptée au type d'accident et au nombre de victimes, aura pour priorité de gérer les urgences vitales et les radio-contaminations. Sa description ne relève pas de cette revue.

Le traitement du SIA n'est jamais une urgence, les patients accessibles à un traitement curateur bénéficiant d'une phase de latence de quelques jours à quelques semaines. Cette période de répit doit permettre d'organiser les soins à venir et d'évaluer au mieux la dose absorbée par les victimes.

Cette évaluation repose sur des méthodes de dosimétrie clinique, biologique et physique.

2.1 La dosimétrie clinique

Quand elle est possible, la dosimétrie clinique est très importante. Elle repose sur l'évaluation de la précocité, la sévérité et la durée de la phase initiale prodromique. Cette phase est caractérisée par des signes généraux, neurovégétatifs, digestifs, cutanés dont l'interprétation permet de déduire un niveau de dose absorbée. La présence dans les premières heures post-exposition de nausées, vomissements, asthénie intense, signe une exposition supérieure à 1Gy ; un érythème apparaît au dessus de 4 Gy ; l'apparition dès les premières minutes de signes marqués à type d'hypotension, obnubilation,

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucleaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

désorientation, voire convulsion, traduit une exposition à plus de 15 Gy.
Des classifications ont été élaborées afin de pouvoir évaluer de la façon la plus fiable et reproductible les patients et calibrer leur future prise en charge. La conférence de consensus française est particulièrement adaptée aux afflux massifs, permettant de classer les patients en trois groupes : atteinte infraclinique justifiant une surveillance ambulatoire, atteinte sévère qui justifiera une prise en charge hospitalière, atteinte au-delà des ressources thérapeutiques actuelles qui relève d'une prise en charge palliative d'emblée (tableau 1) (8). La catégorisation européenne METREPOL est plus complexe et évalue quotidiennement les quatre tissus cibles (sang, peau, tube digestif, système nerveux central) en graduant sur une échelle à quatre niveaux leur réponse et probabilité de récupération (9).

Tab. 1 : Index de sévérité du syndrome d'irradiation aiguë selon la conférence de consensus des Vaux-de-Cernay 2003

	Grade I	Grade II	Grade III
Délai moyen d'apparition des symptômes	< 12h	< 5h	< 30 min
Vomissements / 24h	1 max	1 à 10	> 10 (incoercibles)
Selles / 24h	1 à 2 max	0 à 6 (molles)	> 10 (liquides)
S. neurovégétatifs	anorexie + asthénie +	anorexie +++ asthénie +++ céphalées	PC transitoire, HTIC, coma
Erythème cutané	0	+/-	+++ avant 3h
Température	< 38°C	38-40°C	> 40°C
Tension artérielle	normale	chute transitoire	pas < 80

2.2 La dosimétrie biologique

Elle repose essentiellement sur deux méthodes. La radiosensibilité exquise des lymphocytes en fait un outil de choix pour l'évaluation d'une irradiation globale.
Un premier élément est le niveau de lymphopénie et la pente de décroissance des lymphocytes pendant les 48 premières heures suivant l'irradiation. Ainsi une numération de lymphocytes inférieure à 1 000/mm^3 à H24 et inférieure 500/mm^3 à H48 signera une atteinte très sévère, alors qu'à l'inverse le maintien de chiffres à plus de 1 000/mm^3 à H48 sera en faveur d'une atteinte légère avec possibilité de gestion ambulatoire (figure 2A) (10). Ces données d'intérêt majeur pour la prise en charge relèvent de la réalisation de simples hémogrammes à H24 et H48. Un caryotype de ces mêmes lymphocytes circulants permettra également de mettre en évidence diverses anomalies cytogénétiques spécifiques d'une irradiation telles que la présence d'anneaux, de chromosomes dicentriques ou encore de fragments chromosomiques. La fréquence de ces anomalies permet de déduire la dose reçue à partir de courbes « dose-effet » spécifiques de chaque type de rayonnement (figure 2B) (11). La demi-vie des lymphocytes étant très longue, le caryotype reste fiable lorsqu'il est prélevé plusieurs jours ou semaines après l'exposition.

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nuclaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

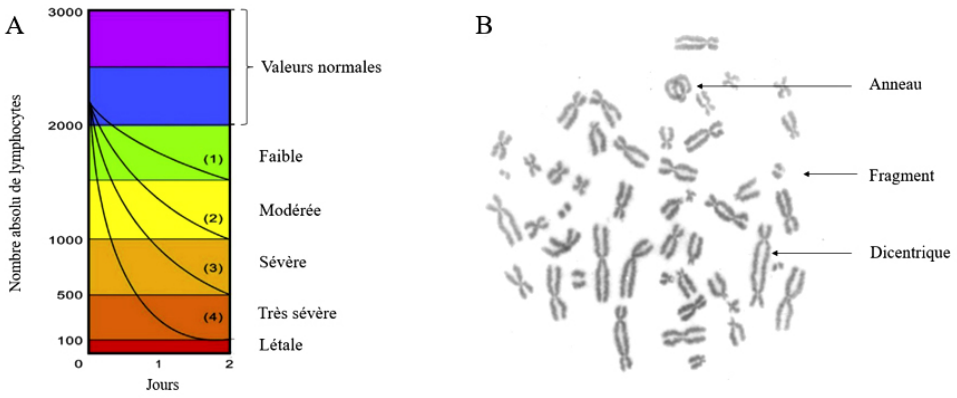


FIG. 2 :
A : Pente de chute du nombre de lymphocytes circulants durant les 48 premières heures après irradiation
©*Andrews GA. Medical management of accidental total-body irradiation. United States : Elsevier North Holland, Inc ; 1980*
B : Anomalies cytogénétiques observées lors d'un syndrome d'irradiation aiguë
©P. Voisin / IRSN

2.3 La dosimétrie physique

La dosimétrie physique peut se faire en reconstituant l'exposition en irradiant dans des conditions aussi proches que possible de l'accident un mannequin anthropomorphe équipé de dosimètres adaptés dont la composition se rapproche du tissu biologique. Des méthodes numériques sont également développées, générant des modèles anthropomorphes numériques. Ces méthodes permettent d'évaluer au mieux l'hétérogénéité d'une exposition et de donner une cartographie des doses absorbées par l'organisme (figure 3). La résonance paramagnétique électronique permet d'évaluer la dose absorbée à partir de prélèvements de tissus (os, dent) ou de matériaux de l'environnement de la victime présents au moment de l'accident (céramiques, cotons…)

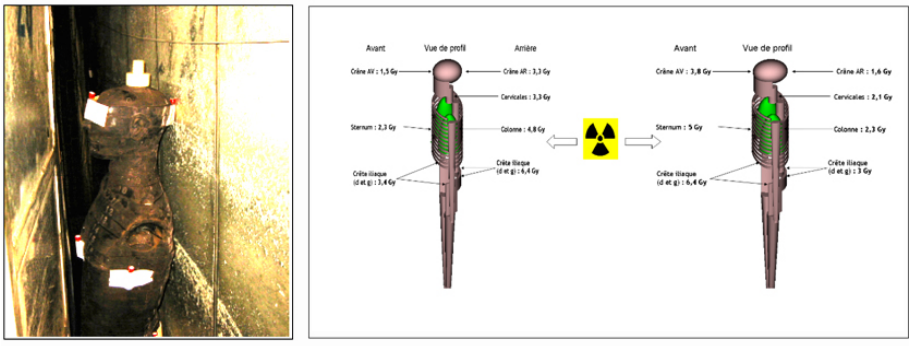


FIG. 3 : Exemple de « fantôme » réalisé par l'IRSN lors d'un accident d'irradiation pris en charge en 2006 à l'HIA Percy ©IRSN

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucleaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

3 Traitement de l'aplasie radio-induite

Au-delà de 2Gy, une victime d'irradiation aiguë est exposée à une aplasie plus ou moins profonde et prolongée dont une des particularités, liée au caractère radio-induit, est son association à une immunodépression. La prise en charge de ces patients relève donc d'équipes spécialisées dans le domaine des soins intensifs hématologiques, capables de gérer à la fois le volet tactique, c'est-à-dire le traitement symptomatique d'un patient en aplasie et immunodépression profonde, et le volet stratégique, c'est-à-dire le choix, l'organisation du traitement étiologique et son adaptation à l'évolution du SIA.

3.1 Prise en charge symptomatique : les soins intensifs hématologiques

À quelques particularités près, la prise en charge symptomatique de ces patients s'apparente à celles de patients d'hématologie « lourde » souffrant d'hémopathies malignes. En thérapeutique antileucémique, les conditionnements de greffes de moelle utilisent fréquemment des irradiations corporelles totales de 4 à 12 Gy dont les effets secondaires, en sus de l'aplasie, sont proches de ceux d'un SIA.

L'hospitalisation doit se faire dans une chambre dotée d'un système de filtration de l'air, idéalement un flux laminaire en pression positive. Ce système de filtration a pour principal effet de permettre de limiter le risque fongique filamenteux (*aspergillus*, zygomycètes, etc.) auquel les patients en aplasie prolongée sont particulièrement exposés.

Le soutien transfusionnel se fait selon les seuils habituels en utilisant des culots globulaires irradiés du fait du risque de maladie du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle secondaire à l'immunodépression. Les concentrés plaquettaires n'exposent plus à ce risque depuis que leur inactivation virale est faite par amotosalène.

La prévention du risque infectieux repose sur le dépistage et la prophylaxie de virus (HSV, VZV, CMV, EBV, etc.), parasites (toxoplasmose, etc.), champignons (*aspergillus, candida, pneumocystis jiroveci*, etc.) dont le potentiel infectieux est amplifié par la granulopénie et/ou l'immunosuppression. Certaines prophylaxies seront systématiques comme la décontamination digestive par amphotéricine B, la prophylaxie des infections fongiques systémiques par posaconazole, la prévention des réactivations herpétiques par valaciclovir. D'autres seront discutées au cas par cas (cotrimoxazole, letermovir, etc.).

Le traitement des syndromes infectieux suit les règles de traitement des aplasies fébriles, à savoir une antibiothérapie probabiliste précoce, à large spectre, couvrant les bacilles gram négatifs dont le pyocyanique. Il sera secondairement adapté aux éventuelles documentations cliniques ou biologiques et/ou élargi par un antifongique systémique.

Les manifestations gastro-intestinales et leurs conséquences seront traitées de façon symptomatique (hydratation, équilibre hydroélectrolytique, alimentation parentérale, antiémétiques, antalgiques, etc.).

Les atteintes cutanées sévères et/ou étendues seront traitées avec l'aide des spécialistes (chirurgie plastique, dermatologie, réanimation brûlés).

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nuclaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

3.2 Traitement étiologique : greffe de moelle allogénique ou stimulation de la moelle osseuse résiduelle ?

Le développement de la greffe de moelle allogénique, aujourd'hui largement employée dans le traitement des hémopathies malignes, est né d'une expérience française de traitement d'irradiation accidentelle suite à l'accident nucléaire survenu à Vinca en Yougoslavie et l'irradiation de cinq chercheurs. En 1958, Georges Mathé et ses confrères ont utilisé pour la première fois une technique de greffe de cellules médullaires HLA incompatibles de donneurs sains. Les cinq patients ont récupéré une hématopoïèse, probablement autologue, et quatre d'entre eux ont survécu. Cette première fut un succès et l'expérience dite de « Villejuif » reste un élément fondateur dans l'histoire de l'allogreffe de moelle (12).

Malgré ce que l'expérience de Villejuif pouvait laisser espérer, la Greffe de moelle allogénique (GMA), aujourd'hui procédure d'usage quotidien pour les services d'hématologie les plus spécialisés, n'est pas un recours de première intention dans la prise en charge de l'aplasie du SIA. En effet, la réalisation d'une GMA dans ces conditions particulières se heurte à plusieurs obstacles dont la recherche de donneur compatible n'est paradoxalement pas le plus important.

En effet, la réalisation d'une GMA nécessite un conditionnement préalable qui a pour but de permettre une prise de greffe en inhibant de façon profonde et prolongée le système immunitaire du receveur. Ce conditionnement repose sur des chimiothérapies et immunosuppresseurs dont le choix et l'utilisation est très difficile chez des patients déjà fragilisés par un SIA dont le niveau de gravité fait qu'une GMA est discutée. Les expériences historiques ont montré que se passer de ce conditionnement en contexte de SIA conduisait au rejet des greffons (13). Autre obstacle, une GMA conduit au remplacement du système immunitaire du receveur par celui du donneur. Ce dernier est à l'origine de la « maladie du greffon contre l'hôte », touchant environ 60 % des receveurs malgré les traitements prophylactiques, s'exprimant comme une maladie immunologique potentiellement sévère et mortelle touchant la peau, le tube digestif et le foie, soit deux cibles communes avec le SIA. Enfin, l'incompétence du système immunitaire du donneur dans son nouvel environnement, majorée par les immunosuppresseurs utilisés pour prévenir et/ou traiter la maladie du greffon contre l'hôte conduit à une immunodépression profonde et prolongée exposant les patients à diverses infections opportunistes. Tous ces éléments inhérents aux procédures de GMA font qu'en hématologie de routine, chez des patients sélectionnés, elles exposent à un risque de mortalité toxique pouvant aller jusqu'à 20-30 %. En situation de SIA, cette toxicité est nettement majorée et les expériences historiques vont dans ce sens avec sept survivants pour 22 greffes (tableau 2).

Les progrès réalisés ces 30 dernières années dans le domaine des soins intensifs hématologiques, permettant de subvenir avec succès à des aplasies de plus en plus prolongées et le développement de cytokines recombinantes capables de stimuler les progéniteurs médullaires et accélérer les régénérations d'aplasie ont permis de privilégier la stimulation de la moelle osseuse résiduelle comme traitement étiologique de l'aplasie des SIA. Ce concept repose avant tout sur l'hétérogénéité de l'exposition lors d'accident d'irradiation, permettant l'épargne de quelques niches médullaires de CSH à l'origine de la régénération du tissu hématopoïétique.

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nuclaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

Tab. 2 : Traitement des aplasies radioaccidentelles par greffe de moelle allogénique

Accident	Patients	Dose	Reconstitution	Survie
Vinca (1956) (12)	*n* = 5	7-10 Gy	autologue x 5	*n* = 4
Pittsburgh (1967)	*n* = 1	6 Gy	?	*n* = 1
Tchernobyl (1986) (13)	*n* = 13	> 6Gy	autologue x 7	*n* = 2
Soreq (1990) (14)	*n* = 1	10-20 Gy	allogénique	*n* = 0
Tokaï-Mura (1999) (15)	*n* = 2	5 et 13 Gy	allogénique x 2	*n* = 0

Le GM-CSF première cytokine recombinante permettant une stimulation des lignées granulocytaires fut employé lors de l'accident brésilien de Goiâna en 1987. Sur les huit victimes irradiées entre 2.5 et 7 Gy, sept ont reconstitué une hématopoïèse et quatre survécurent. Au début des années 2000, 15 blessés radio-induits ont été traités par GM-CSF ou G-CSF lors des accidents de Tokaï-Mura, Rajavithi en Thaïlande et Meet-Halfa en Égypte avec des résultats très satisfaisants (12 survivants sur 15 exposés entre 1,2 et 8 Gy). Au total, sur les 27 patients traités par facteurs de croissance entre 1987 et 2000, 17 ont survécu, les décès étant majoritairement liés aux autres blessures radio-induites (tableau 3).

Tab. 3 : Traitement des aplasies radioaccidentelles par facteurs de croissance hématopoïétiques

Accident	Patients	Dose	Cytokines	Survie
Goïana (1987) (16)	*n* = 8	2,5 - 7 Gy	GM-CSF	*n* = 4
San Salvador (1989) (17)	*n* = 3	3 - 8 Gy	GM-CSF	*n* = 1
Niesvesh (1991) (7)	*n* = 1	> 10 Gy	GM-CSF + IL-3	*n* = 0
Tokaï-Mura (1999) (15)	*n* = 1	1,2 Gy	G-CSF	*n* = 1
Rajavithi (2000) (18)	*n* = 10	2 à > 6 Gy	GM-CSF + G-CSF	*n* = 7
Meet-Halfa (2000) (19)	*n* = 4	3,5 - 8 Gy	G-CSF	*n* = 4

Aujourd'hui, nous disposons de cytokines recombinantes capables de stimuler les trois principales lignées médullaires (granuleuse, érythrocytaire, mégacaryocytaire) avec le G-CSF, l'érythropoïétine recombinante (EPO), les analogues de la thrombopoiétine (aTPO). Les analogues de la thrombopoïétine offrent en plus la possibilité de promouvoir la survie et l'auto-renouvellement des CSH (20). Le consensus international est

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nuclaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

de privilégier l'emploi du G-CSF seul, débuté le plus tôt possible après un accident exposant à une dose supérieure à 2-3 Gy (21). La place de l'EPO n'est pas clairement établie compte tenu du rôle secondaire de l'anémie dans la morbi-mortalité du SIA, mais sa synergie avec le G-CSF amène à discuter son utilisation. Un aTPO, le romiplostim, a récemment obtenu une autorisation d'utilisation dans le SIA par la FDA (22).

En pratique, une victime d'irradiation globale supérieure à 2Gy, après les éventuelles mesures de décontamination et le traitement des urgences médicales, devra être prise en charge dans un service soins intensifs hématologiques. Le traitement étiologique de première intention reposera sur la stimulation médullaire par facteurs de croissance hématopoïétique (G-CSF +/- EPO+/- aTPO) dont l'efficacité sera évaluée aux alentours de la troisième semaine. En cas d'aplasie médullaire persistante, de dosimétrie au delà de 6 – 8 Gy mais inférieure à 12 Gy et en l'absence de lésions radiocombinées sévères, l'indication de GMA sera envisagée. Cette potentielle indication de la GMA en deuxième intention implique que les patients hospitalisés en soins intensifs hématologiques pour un SIA devront, dès le début de leur prise en charge, être considérés comme potentiels candidats à la greffe et bénéficier d'une procédure classique de recherche de donneur allogénique.

3.3 L'expérience de l'hôpital d'instruction des armées de Percy

L'îlot Percy dispose des différents services permettant d'assurer une prise en charge globale du blessé irradié ou radio-contaminé, particulièrement le Service de protection radiologique des armées (SPRA), le centre de traitement des brûlés et le service de chirurgie plastique, le service d'hématologie et le Centre de transfusion sanguine des Armées (CTSA).

Ainsi, à la demande de l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) et avec le soutien de l'Institut de radioprotection et de sureté nucléaire (IRSN), sept victimes de SIA ont été traitées dans le service d'hématologie de l'hôpital Percy, lui permettant de disposer d'une expertise unique dans ce domaine.

En mars 2006, un ouvrier qualifié d'une usine de stérilisation industrielle est exposé pendant 20 secondes à un rayonnement de Cobalt 60. L'irradiation, passée initialement inaperçue, est révélée à J+20 par une alopécie et une aplasie médullaire sévère. Il est immédiatement transféré dans le service d'hématologie. Les dosimétries cytogénétique et physique sont en faveur d'une dose absorbée d'environ de 4,5 Gy avec une exposition hétérogène marquée. La prise en charge par facteurs de croissances hématopoïétiques et soins intensifs hématologiques permet une reconstitution hématopoïétique sans complication à partir de J+33 post-exposition.

Fin août 2006 à Dakar, l'employé sénégalais d'une société utilisant des appareils de radiographie mobiles dans le cadre d'opérations de contrôle qualité présente une alopécie, une radiodermite du bras gauche et une aplasie profonde secondairement rattachées à une irradiation par une source d'Iridium 192 passée inaperçue fin juillet. Il est transféré dans le service. La dosimétrie évalue l'exposition à 3,5 Gy, très hétérogène. La stimulation par facteurs de croissance permettra une récupération hématologique satisfaisante en moins d'une semaine. La radiodermite nécessitera une prise en charge lourde et prolongée par l'équipe de chirurgie plastique.

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucleaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

En juin 2011, cinq ouvriers bulgares sont exposés entre cinq et dix minutes à une source de Cobalt 60. Le diagnostic est fait précocement, ils sont transférés dès J+8 dans le service d'hématologie. L'exposition de chacune des victimes est évaluée à 1,2 Gy ; 1,9 Gy ; 2,5 Gy ; 3,4 Gy et 5,1 Gy. La présentation clinique se limite à un syndrome hématologique. Les deux victimes les moins exposées ne recevront pas de traitement spécifique, les trois autres seront traitées par facteurs de croissance, permettant un suivi ambulatoire à partir de J+35 post-exposition.

Conclusion

La prise en charge d'un SIA nécessite des coopérations multidisciplinaires permettant d'évaluer le niveau d'exposition des victimes qui conditionnera l'intensité de la prise en charge. La fenêtre thérapeutique concerne les patients exposés entre 2 et 12 Gy chez qui la capacité à pallier la défaillance hématologique fait le pronostic. Les progrès réalisés ces vingt dernières années dans le domaine des soins intensifs hématologiques permettent de privilégier les traitements par facteurs de croissance hématopoïétique en première intention. La GMA est discutée en deuxième intention chez les patients en aplasie profonde persistante après trois semaines de traitement spécifique et ne présentant pas de lésion radio-combinée sévère. À ce jour, les syndromes gastro-intestinaux sévères et neurologiques restent des impasses thérapeutiques.

Contribution des auteurs

Pierre Arnautou et Jean-Valère Malfuson ont écrit l'article.

Remerciements à la linguiste relectrice : France Lepez.

Références bibliographiques

1. DeCoursey E. Human Pathologic Anatomy of Ionizing Radiation Effects of the Atomic Bomb Explosions. Mil Med. 1948 ;102(6) :427-32.

2. Haber AH, Rothstein BE. Radiosensitivity and rate of cell division : "law of Bergonié and Tribondeau". Science. 1969 ;163(3873) :1338-9.

3. Mole RH. The LD50 for uniform low LET irradiation of man. Br J Radiol. 1984 ;57(677) :355-69.

4. Goans RE, Holloway EC, Berger ME, Ricks RC. Early dose assessment in criticality accidents. Health Phys. 2001 ;81(4) :446-9.

5. Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, éditeurs. Thomas' hematopoietic cell transplantation : stem cell transplantation. Fifth edition. Chichester, West Sussex, United Kingdom ; Hoboken, NJ : John Wiley & Sons Inc ; 2015.

6. Gaugler MH, Squiban C, Claraz M, Schweitzer K, Weksler B, Gourmelon P, *et al.* Characterization of the response of human bone marrow endothelial cells to in vitro irradiation. Br J Haematol. 1998 ;103(4) :980-9.

7. Baranov AE, Selidovkin GD, Butturini A, Gale RP. Hematopoietic recovery after 10-Gy acute total body radiation. Blood. 1994 ;83(2) :596-9.

8. Conférence de consensus Institut de Radioprotection et de Sureté Nucléaire. Indications des greffes de cellules souches hématopoïétiques et stratégies thérapeutiques des irradiations accidentelles. Abbaye des Vaux-de-Cernay (Yvelines). 2003.

9. Friesecke I, Beyrer K, Fliedner TM, METREPOL team. Medical treatment protocols for radiation accident victims as a basis for a computerised guidance system. How to cope with radiation accidents : the medical management. Br J Radiol. 2001 ;74(878) :121-2.

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nuclaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

10. Andrews GA. Medical management of accidental total-body irradiation. United States : Elsevier North Holland, Inc ; 1980.

11. Bender MA, Gooch PC. Somatic chromosome aberrations induced by human whole-body irradiation : the "Recuplex" criticality accident. Radiat Res. 1966 ;
29(4) :568-82.

12. Jammet H, Mathe G, Pendic B, Duplan JF, Maupin B, Latarjet R, *et al.* [Study of six cases of accidental acute total irradiation]. Rev Fr Etud Clin Biol. 1959 ;4(3) :210-25.

13. Baranov A, Gale RP, Guskova A, Piatkin E, Selidovkin G, Muravyova L, *et al.* Bone marrow transplantation after the Chernobyl nuclear accident. N Engl J Med. 1989 ;321(4) :205-12.

14. Merkaz le-meḥ ar gar ini, Naḥal Śore (Israel), International Atomic Energy Agency, éditeurs. The Radiological accident in Soreq. Vienna : Lanham, MD : International Atomic Energy Agency ; UNIPUB [distributor] ; 1993. 77 p.

15. Chiba S, Saito A, Ogawa S, Takeuchi K, Kumano K, Seo S, *et al.* Transplantation for accidental acute high-dose total body neutron- and gamma-radiation exposure. Bone Marrow Transplant. 2002 ;29(11) :935-9.

16. Butturini A, De Souza PC, Gale RP, Cordiero JM, Lopes DM, Neto C, *et al.* Use of recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor in the Brazil radiation accident. Lancet Lond Engl. 27 août 1988 ;2(8609) :471-5.

17. International Atomic Energy Agency, Pan American Health Organization, éditeurs. The Radiological accident in San Salvador : a report. Vienna : Lanham, MD : International Atomic Energy Agency ; Unipub [distributor] ; 1990. 94 p.

18. Ya-anant N, Tiyapun K, Saiyut K. Radiological accident and incident in Thailand : lesson to be learned. Radiat Prot Dosimetry. 2011 ;146(1-3) :111-4.

19. Ricks RC, Berger ME, O'Hara FM, éditeurs. The medical basis for radiation-accident preparedness : the clinical care of victims : proceedings of the Fourth International REAC/TS Conference on the Medical Basis for Radiation-Accident Preparedness, held March 6-8, 2001, in Orlando, Florida. Boca Raton : Parthenon Pub. Group ; 2002. 374 p.

20. de Graaf CA, Metcalf D. Thrombopoietin and hematopoietic stem cells. Cell Cycle Georget Tex. 2011 ;10(10) :1582-9.

21. Dainiak N. Rationale and recommendations for treatment of radiation injury with cytokines. Health Phys. 2010 ;98(6) :838-42.

22. Singh VK, Seed TM. An update on romiplostim for treatment of acute radiation syndrome. Drugs Today Barc Spain 1998. 2022 ;58(3) :133-45.

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nuclaire et radiologique*,
Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427