

OBSERVATION CLINIQUE ET TRAITEMENT D'UN CAS D'IRRADIATION GLOBALE ACCIDENTELLE

H. P. JAMMET, R. GONGORA, R. LE GO, G. MARBLÉ et M. FAES

Fondation Curie, Service de Radiopathologie
Commissariat à l'Énergie Atomique, Département de la Protection Sanitaire
Centre d'Études Nucléaires de Mol, Service Médical

Résumé—Il s'agit d'un accident radiologique survenu récemment auprès d'un réacteur nucléaire et dont les aspects relatifs à la sûreté et à la dosimétrie font l'objet d'une communication de Boulenger et Parmentier.

L'irradiation subie se caractérise par sa soudaineté, son importance et son hétérogénéité. Il en est résulté un syndrome général d'irradiation totale et un syndrome local de surexposition d'un membre inférieur.

Le syndrome général a comporté une phase initiale de choc important avec vomissements, polynucléose et dégradation métabolique; une phase de latence de trois semaines au cours de laquelle la gravité de l'atteinte a pu être mise en évidence par l'effondrement des fonctions hématopoïétiques; une phase de crise de quatre semaines caractérisée par un état fébrile hectique, une aplasie médullaire totale, des manifestations toxémiques graves; une phase de récupération spectaculaire des fonctions hématopoïétique; une phase de convalescence prolongée. Les examens hématologiques concernant les érythrocytes, les réticulocytes, les neutrocytes, les lymphocytes, les thrombocytes, la trombo-élastographie et les médullogrammes, ainsi que les examens cytogénétiques concernant les chromosomes ont permis d'effectuer une évaluation clinique de la dose globale résultante.

Le syndrome local de surexposition d'un membre inférieur a évolué, après une phase de latence de 10 jours, comme une radio-lésion extrêmement grave avec les manifestations cutanées conjonctives, vasculaires, nerveuses et osseuses auxquelles on pouvait s'attendre.

Le traitement a consisté, pour le syndrome général, en isolement total contrôlé bactériologiquement, en prévention antihémorragique, en administration d'antibiotiques adéquats, en un soutien diététique, en transfusions érythrocytaires. Le traitement du syndrome local se poursuit encore avec isolement bactériologique, pommades vivifiantes et padutine.

INTRODUCTION

Le 30 Décembre 1965, au Centre d'Études Nucléaires de Mol en Belgique, un accident survenait auprès de l'assemblage critique "Venus".

Dans la communication de M. Penelle, les circonstances de cet événement ont été exposées. Cet accident a eu pour conséquence une irradiation humaine globale par un flash de rayons γ et de neutrons.

Immédiatement après l'accident, dès qu'ont été connus les premiers résultats dosimétriques, la victime était adressée au Service de Radiopathologie de la Fondation Curie à Paris où elle parvenait le jour même. Durant les 120

jours de son hospitalisation à l'Hôpital Curie, ont été effectués les études dosimétriques, les investigations cliniques et biologiques et les actes thérapeutiques nécessaires. Le Service de Radiopathologie a été conseillé, dans cette tâche, par un Collège de Consultants: les travaux effectués ont nécessité la collaboration d'équipes spécialisées appartenant aux Laboratoires de la Fondation Curie, au Centre d'Études Nucléaires de Fontenay-aux-Roses et au Centre d'Études Nucléaires de Mol.

Les données relatives aux études dosimétriques ont été exposées dans la communication de N. Parmentier, R. Boulenger et G. Portal.

Dans la présente communication, sont développées l'observation clinique, l'évolution biologique et la conduite thérapeutique. Pour des raisons de commodité de présentation, elles portent d'abord sur le syndrome d'irradiation globale aiguë. Par ailleurs, il n'était pas possible d'exposer la totalité des faits observés et des actes effectués. Sur les milliers d'exams pratiqués, un choix a été fait portant essentiellement sur certains aspects des investigations hématologiques, biochimiques et cytogénétiques. De même, ont été spécialement retenus les essais d'interprétation en dosimétrie médullaire qui ont conditionné la conduite thérapeutique.

À la sortie de la Fondation Curie, la guérison du syndrome d'irradiation globale aiguë était acquise, mais il restait à poursuivre le traitement du syndrome de surexposition locale du membre inférieur gauche. Le malade a été alors transféré dans le Service de Chirurgie du Prof. Morelle aux cliniques universitaires de Louvain. Pour des raisons de présentation, sont donc groupées, en fin d'exposé, l'évolution clinique et la conduite thérapeutique relatives aux radiolésions du membre inférieur gauche.

I. OBSERVATIONS CLINIQUES

1. Évolution clinique

L'évolution clinique a été dominée:

—au cours des 7 premières semaines, par le *syndrome hématologique* et son retentissement sur l'état général.

—ensuite, par le syndrome d'irradiation du *pied* et de la *jambe* gauches.

1.1. *Le syndrome général* présente quatre phases distinctes parfaitement objectivées par la courbe de température (Fig. 1):

- une phase de choc initial,
- une phase de latence clinique,
- une phase critique,

—une phase de rémission des signes généraux, au cours de laquelle le problème local passe au premier plan.

1.1. 1. *Phase de choc initial.* Dès la 2^{ème} heure, le sujet a présenté des nausées et des vomissements: les nausées ont persisté quelques heures. À ce stade, le sujet était pâle, anxieux, adynamique, avec une température à 39°C, un pouls à 90 et une tension artérielle à 11-7. Cette phase a duré 24 heures.

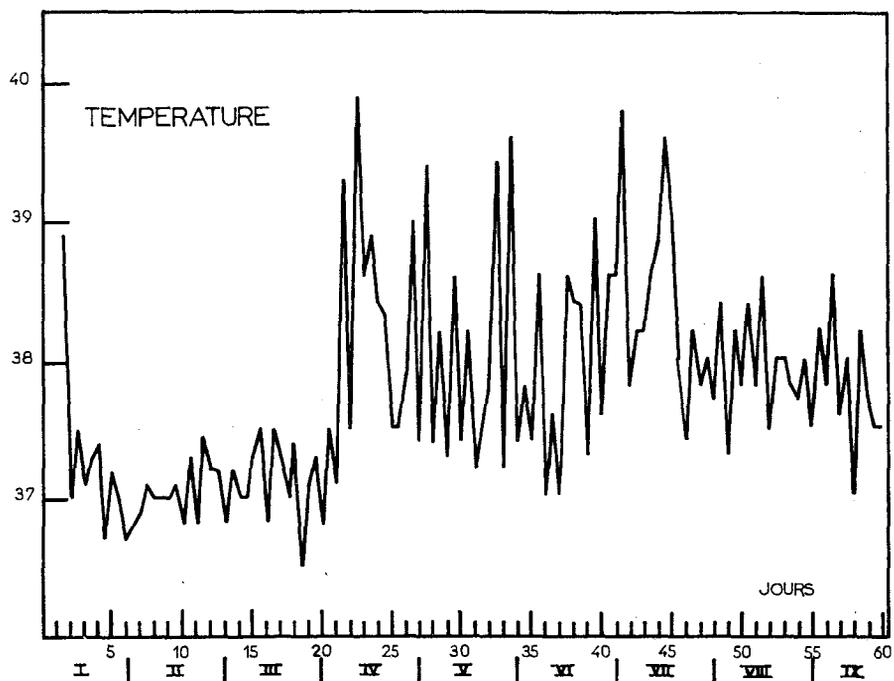


FIG. 1. Courbe thermique (cf. § I-II).

1.1. 2. *Phase de latence clinique.* Elle s'est maintenue durant 3 semaines. Dès le 2ème jour:

—amélioration de l'état général et de l'asthénie,

—régression des signes neuro-végétatifs et digestifs.

—retour de la température à la normale.

1.1. 3. *Phase critique.* Elle débute le 21ème jour: la fièvre s'allume. L'hyperthermie va comporter 2 périodes:

—l'apparition de l'hyperthermie coïncide avec la phase critique hématologique;

—mais l'hyperthermie va durer bien au-delà de la restauration hématologique, qui intervient à la 5ème semaine, alors que la fièvre se maintient jusqu'à la 7ème semaine.

Les symptômes généraux éclatent brusquement le 21ème jour dans l'après-midi, par une montée thermique à 40°C avec asthénie, prostration, obnubilation—des céphalées frontales violentes. Le pouls est à 100—la TA à 12-8. Dès lors la courbe thermique présente durant 24 jours de grandes oscillations entre 37° et 40°C.

1.1. 4. *Phase de rémission thermique.* Elle débute au 45ème jour et, durant la 7ème semaine, la température décroche, sans atteindre toutefois la normale: un état sub-fébrile entre 37,5°C et 38,5°C se maintient encore au cours des semaines suivantes. Le tableau clinique est alors dominé par les lésions locales, du pied et de la jambe gauches.

1.2. *Les manifestations cutanées* présentent plusieurs caractéristiques: la peau a été irradiée dans sa totalité, mais inégalement; aussi la chronologie d'apparition et l'intensité des lésions, reflètent l'hétérogénéité des doses reçues par la peau.

1.2. 1. *L'érythème* débute au 7ème jour au niveau du pied et de la jambe puis s'intensifie. Le 11ème jour, il apparaît au niveau du scrotum où il s'accroît et s'accompagne le 13ème jour d'une ulcération, qui régressera le 18ème jour.

1.2. 2. *L'épilation* débute le 13ème jour par la jambe et le pubis. Elle s'étend, au cours de la 3ème semaine, à l'abdomen et au thorax, puis au crâne où elle intéresse les régions fronto-temporo-pariétales, avec une nette prédominance du côté gauche.

Enfin, à la face, l'épilation touche la lèvre supérieure, le menton et les joues. La région

occipitale de la tête est respectée. Le maximum d'épilation est atteint à la 4ème semaine.

1.2. 3. *La reprise d'activité du système pileux* se manifeste à partir de la 5ème semaine, au niveau de la face, avec un décalage d'une semaine entre la joue gauche et la joue droite.

Les cheveux recommencent également à pousser. L'épilation est restée persistante au niveau du pied et de la jambe, jusqu'au genou. Les caractéristiques de cette reprise sont les suivantes:

—la repousse des poils et des cheveux est plus rapide qu'avant l'accident;

—ils repoussent plus durs et plus pigmentés;

—la surface de pilosité est augmentée, en particulier au niveau des joues, où elle remonte très haut sur les pommettes.

2. Évolution hématologique

2.1. Remarques d'ordre général:

2.1. 1. Les courbes d'évolution hématologique chez cet accidenté présentent un intérêt tout particulier, en ce sens qu'elles n'ont été influencées par aucun apport extérieur transfusionnel durant les 30 premiers jours. Elles représentent donc une évolution hématologique "à l'état pur" après irradiation totale.

2.1. 2. Nous avons établi ces courbes en *coordonnées semi-logarithmiques*, qui rendent compte immédiatement des pentes évolutives.

2.1. 3. Toutes les courbes de cellules sanguines expriment, non des pourcentages, mais des *nombre absolus par millimètre cube* de sang.

2.2. *Taux absolu des lymphocytes* (Fig. 2). Ce taux est surtout intéressant au cours des 2 ou 3 premiers jours: le taux minimal a été atteint à la 48ème heure; il a été de 130 lymphocytes par mm³. La comparaison avec les courbes d'autres accidentés (Fig. 3) montre que la pente est plus forte que chez les irradiés de Vinca, sauf chez l'un d'eux. Elle est toutefois moins forte que celles des trois cas mortels de Los Alamos, qui avaient reçu des doses considérables.

2.3. *Taux absolu des granulocytes neutrophiles* (Fig. 4):

2.3. 1. Cette courbe met en évidence:

—un pic initial à 12.500 à la 6ème heure, pour 16.500 granulocytes totaux;

—une première chute rapide vers 800 au 8ème jour (norme: 4000-6000) suivie d'une remontée abortive à 1750;

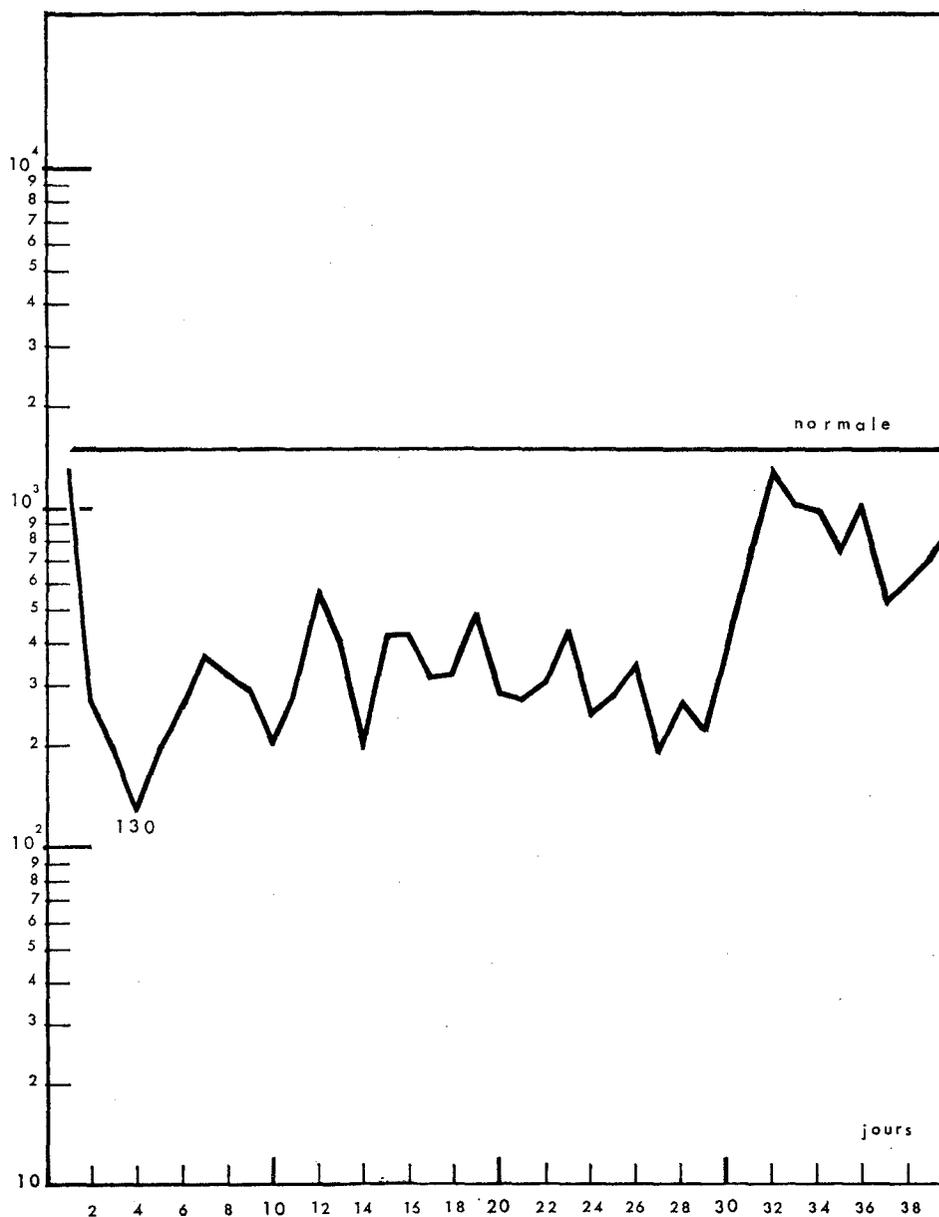


FIG. 2. Évolution des lymphocytes en nombre absolu par mm³ (échelle semi-log).

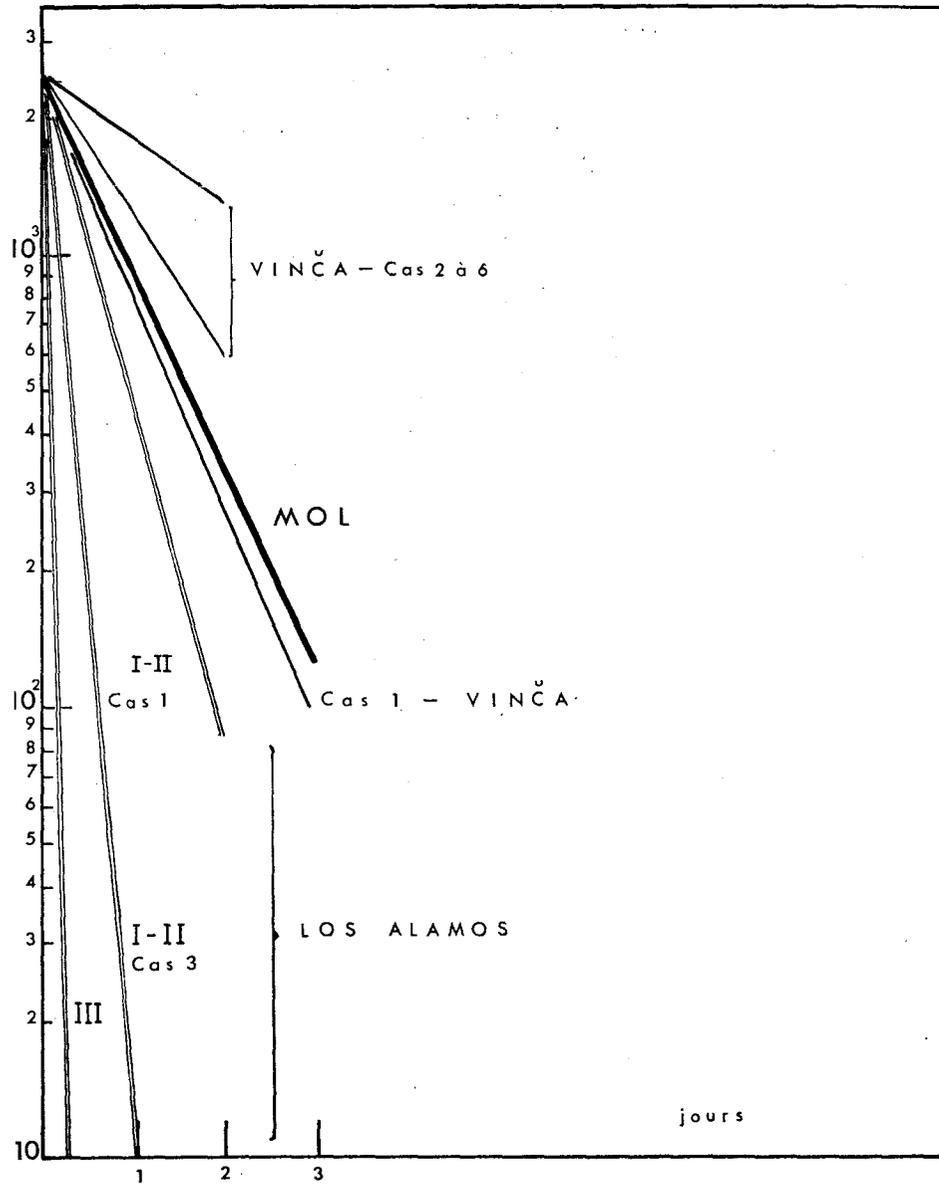


FIG. 3. Comparaison entre les chutes initiales des lymphocytes observées, aux cours des trois premiers jours, sur plusieurs accidents.

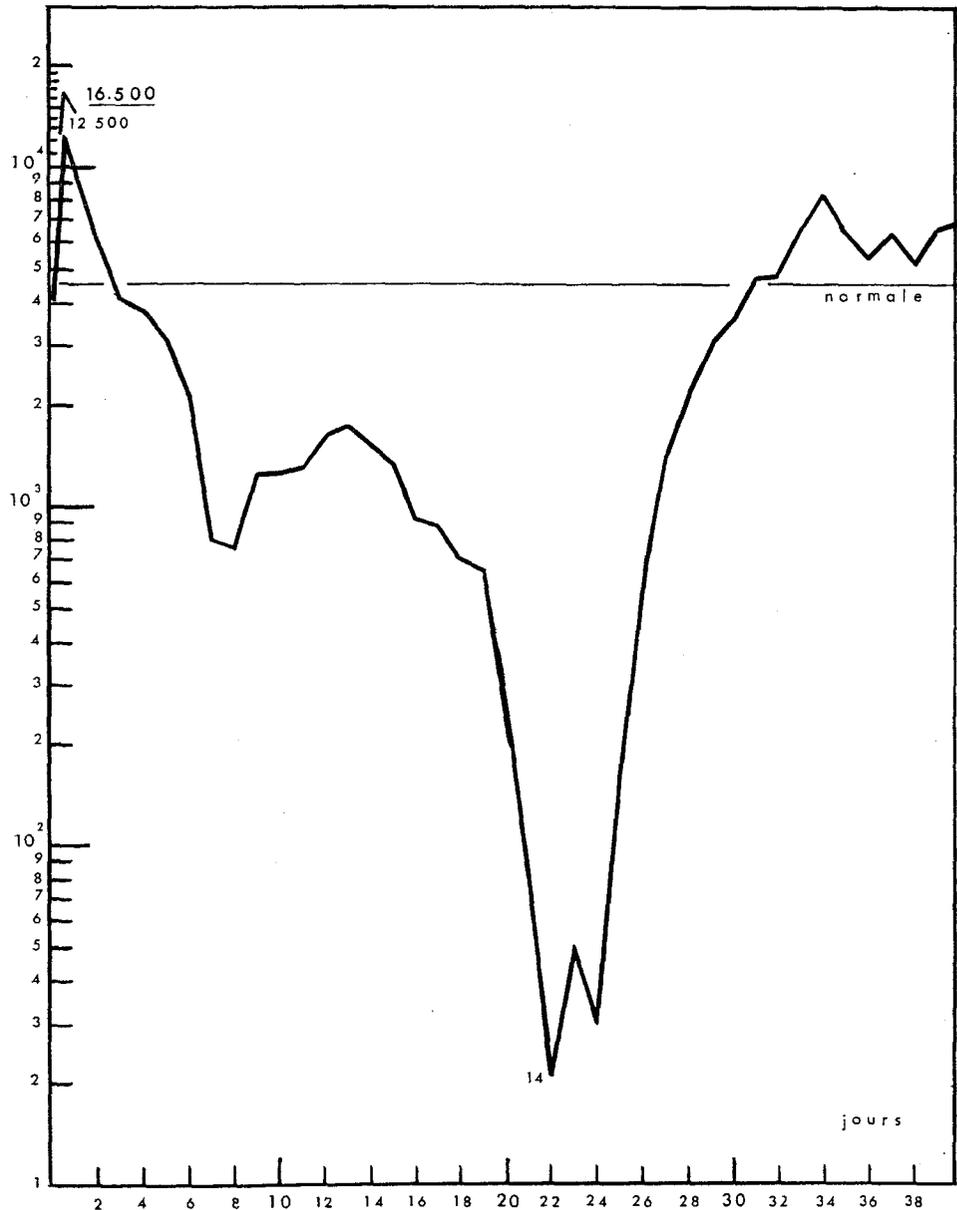


FIG. 4. Évolution des granulocytes neutrophiles en nombre absolu par mm^3 . Le pic initial est à 12.500. (On a figuré, à 16.500 le pic des granulocytes totaux). Noter la chute rapide interrompue par une reprise abortive du 8ème au 18ème jour, l'effondrement à 14 par mm^3 au 22ème jour, la reprise rapide au 24ème jour.

—ensuite se situe la période la plus critique de l'évolution, depuis le 15ème jour jusqu'au 25ème jour. Le taux des granulocytes s'effondre, pour atteindre au 21ème jour, le chiffre catastrophique de 14 par mm³. Enfin, la restauration débute au 22ème jour et rétablit des taux voisins de la normale dès le 30-32ème jour.

2.3. 2. Comparaisons:

—le pic initial à 16.500 se situe au-dessous des pics observés à Los Alamos (28.000 et 20.000) et au-dessus de tous les autres pics accidentels observés, notamment à Vinca (10.000-12.000);

—la pente de chute peut être comparée seulement avec celles de Vinca, les accidentés de Los Alamos étant décédés dès les premiers jours. Elle se situe au-dessous de tous ces accidentés y compris le cas léthal (Fig. 5).

2.4. L'évolution de la lignée rouge (Fig. 6) ne met pas en évidence de variations considérables, dans ce pool cellulaire d'énorme inertie. Encore faut-il prendre en considération les très nombreux prélèvements qui, sur l'ensemble du séjour du malade, se chiffrent à près de 1 litre de sang.

2.4. 1. La courbe des réticulocytes est plus parlante (Fig. 6); elle présente le même type évolutif que celle des granulocytes, avec la remontée rapide au 25ème jour.

2.5. Nous avons effectué au 7ème jour une épreuve d'incorporation du fer-59 dans les érythrocytes, en injectant 1 micro-Curie de radio-fer. Normalement, la moelle osseuse restitue environ 80% de l'activité injectée, en 6 à 7 jours, dans les globules rouges nouvellement produits. La courbe de l'accidenté nous a montré une restitution d'environ 17% de la quantité injectée, au 12ème jour après l'injection, c'est-à-dire au moment où débutait la période de restauration médullaire (Fig. 7).

On a établi également la courbe du Fer-59 fécal, en tant que détecteur possible de micro-hémorragies intestinales: nous pouvions détecter par l'activité du Fer, une hémorragie de 50 centimètres cubes environ. Il n'en a rien été: aucun pic n'a été décelé sur la courbe du Fer fécal.

2.6. La courbe des thrombocytes (Fig. 8.) suit une descente progressive, sans reprise, et qui atteint le minimum de 15.000 par mm³ au 21-22ème jour (au lieu des 200.000 normaux).

2.7. Nous avons étudié la coagulation sanguine,

par la méthode globale de *thrombo-élastographie* (Figs. 9 et 10). Les constantes longitudinales (r , k , $r+k$), se sont allongées au cours de la période critique. Les constantes transversales (A_m , E_m) ont suivi assez fidèlement l'évolution de la courbe des thrombocytes. À noter que A_m commence à se relever 1 ou 2 jours avant la courbe des plaquettes et qu'elle marque un "rebound" post-critique. Ces deux phénomènes peuvent s'expliquer par l'apparition d'une génération plaquettaire extrêmement jeune, au moment de la reprise de l'hématopoïèse. Leur hyperactivité fonctionnelle a marqué son empreinte sur la courbe du thrombo-élastogramme.

2.8. L'évolution de la myélémie est un point à l'étude duquel nous nous sommes attachés particulièrement. Nous avons noté, en effet, la présence d'un pourcentage important de cellules de la moelle, dans le sang périphérique. Nous en avons tiré les chiffres absolus par mm³. Ils sont ici exprimés (Fig. 11) dans un code personnel, semi-logarithmique, dans lequel on a superposé les différentes cellules de la lignée myéloïde. On trouve de bas en haut: les cellules les plus jeunes (pro-myélocytes) et successivement, les moins jeunes (myélocytes, puis métamyélocytes).

On constate que l'enveloppe de cet histogramme reproduit fidèlement l'allure évolutive que l'on a vue sur les granulocytes neutrophiles. On y retrouve: la remontée abortive initiale—la chute à zéro du 20 au 23ème jour puis l'inondation du sang périphérique par des cellules jeunes de la moelle, puisque par exemple au 27ème jour, la moitié des cellules granuleuses présentes dans le sang sont des myélocytes de la moelle.

2.9. Toujours sur les étalements de sang—et plus particulièrement sur les concentration leucocytaires préparées pour le comptage des lymphocytes binucléés—nous avons rencontré de nombreuses figures de mitoses. Tous les stades de la mitose ont été observés (prophase—métaphase—anaphase—télophase). Certaines étaient anormales, avec de petits fragments de chromatine isolés.

2.10. Nous avons établi presque chaque jour, sur 10.000 lymphocytes normaux, le taux des lymphocytes binucléés. Ce taux s'est élevé franchement, à partir du 15ème jour. Il atteint un plateau à 40 p. 10.000 qui s'est maintenu durant 20 jours autour de cette valeur, pour diminuer

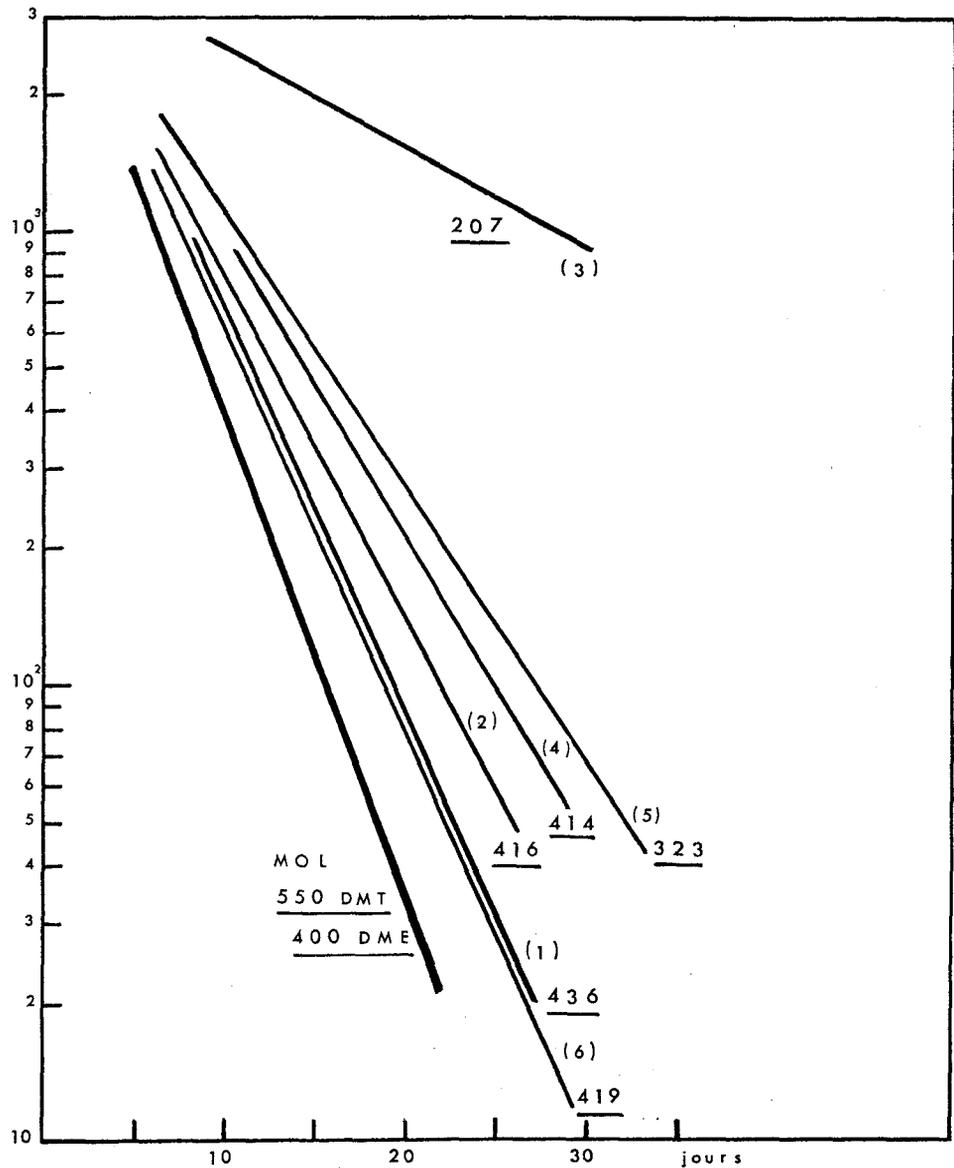


FIG. 5. Comparaison entre les "pentes de chute" des granulocytes neutrophiles. On a tenu compte d'un même chiffre de départ au jour zéro. On a figuré le taux minimal, au jour où il a été atteint. La chute observée à MOL se situe au-dessous de tous les accidents connus ayant survécu jusqu'au 20ème jour.

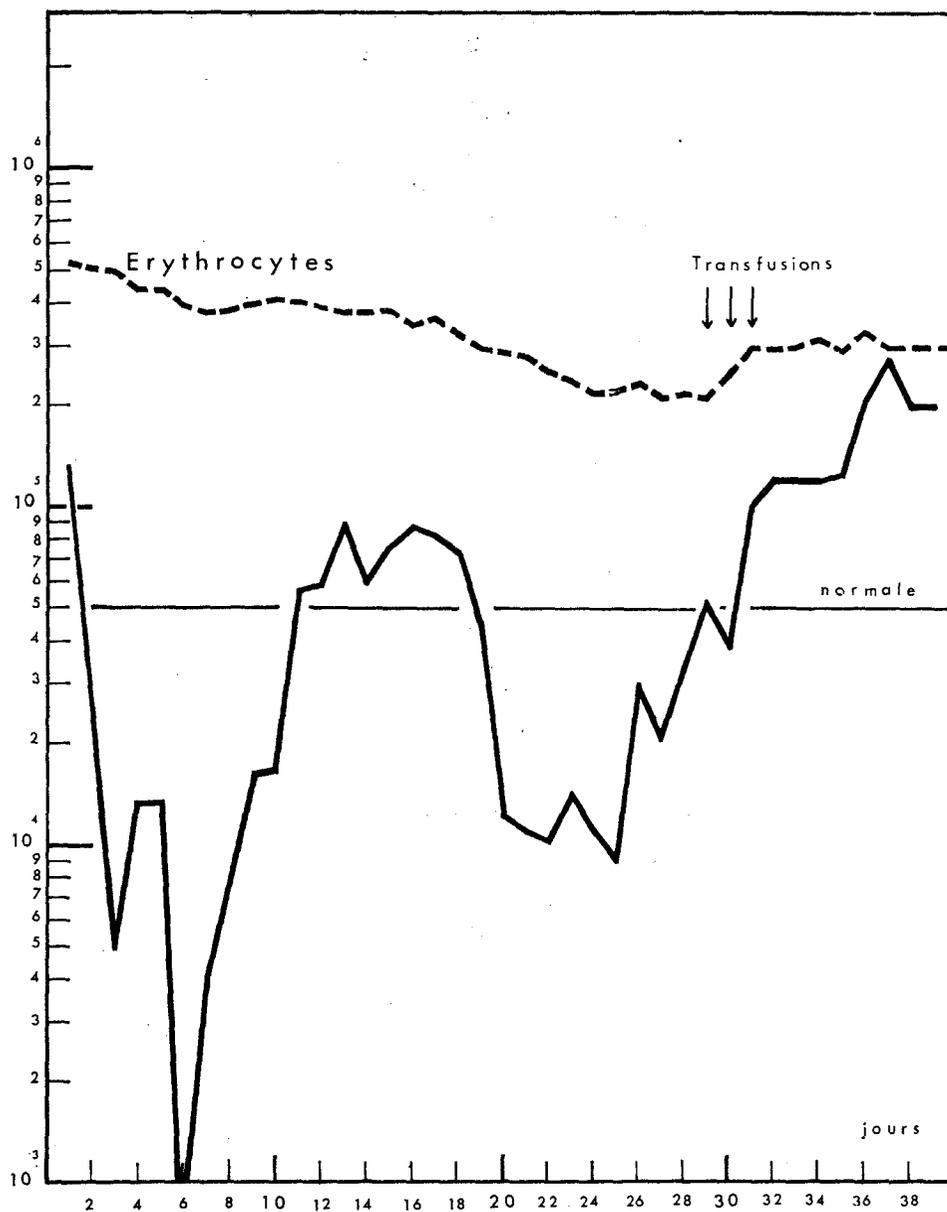


FIG. 6. Évolution de la lignée rougeur en nombre absolu par mm^3 . On a figuré la courbe des érythrocytes (pointillé): sa décroissance est progressive et de pente faible; il faut y faire intervenir les nombreux prélèvements nécessités par les examens biologiques. La courbe des réticulocytes (trait plein) est parlante. On y trouve: la chute initiale très brusque, la reprise abortive, la restauration à partir de 25ème jour.

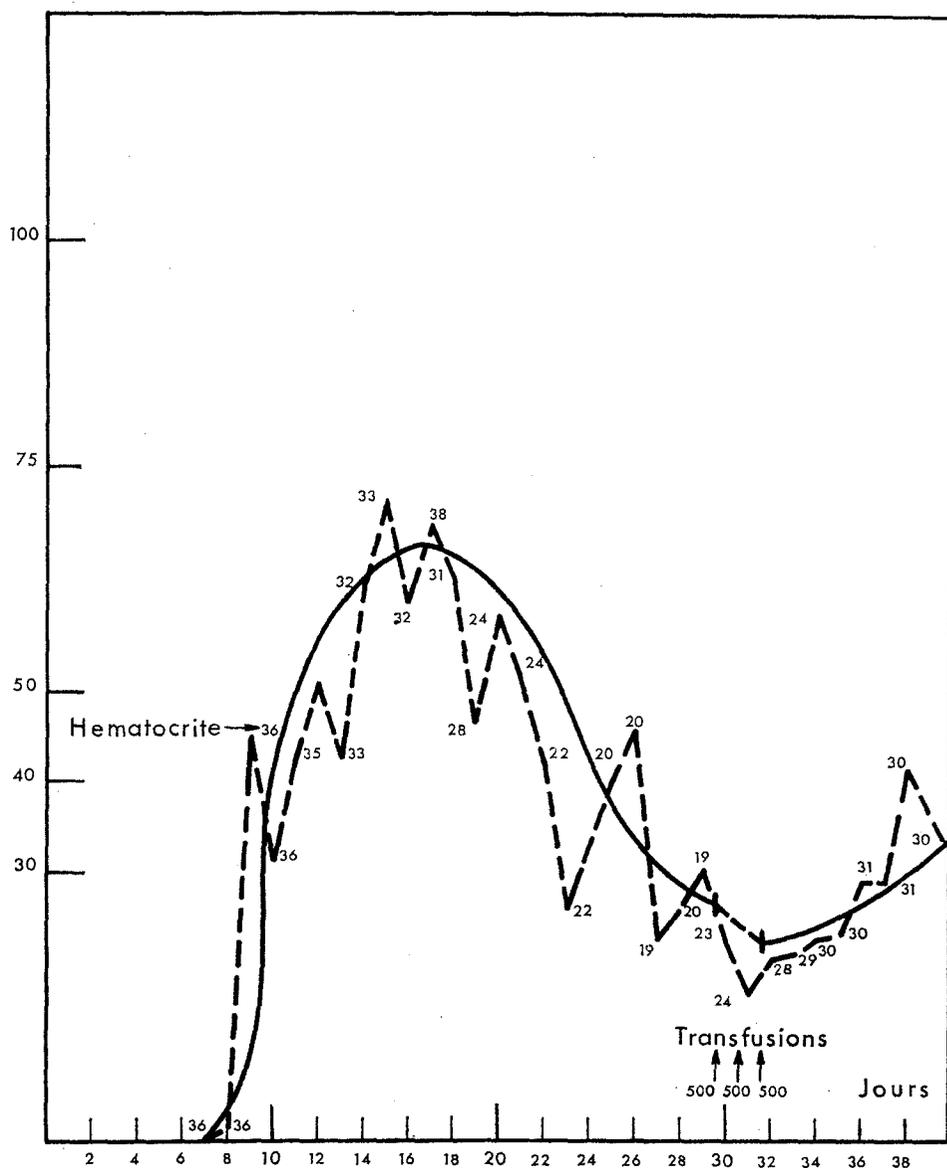


FIG. 7. Épreuve d'incorporation du ^{59}Fe après injection intraveineuse de $1 \mu\text{Ci}$ de ^{59}Fe , faite au jour J+7. L'activité érythrocytaire, exprimée en pCi/ml d'érythrocytes, monte seulement à 17% de l'activité injectée, en 10 jours.

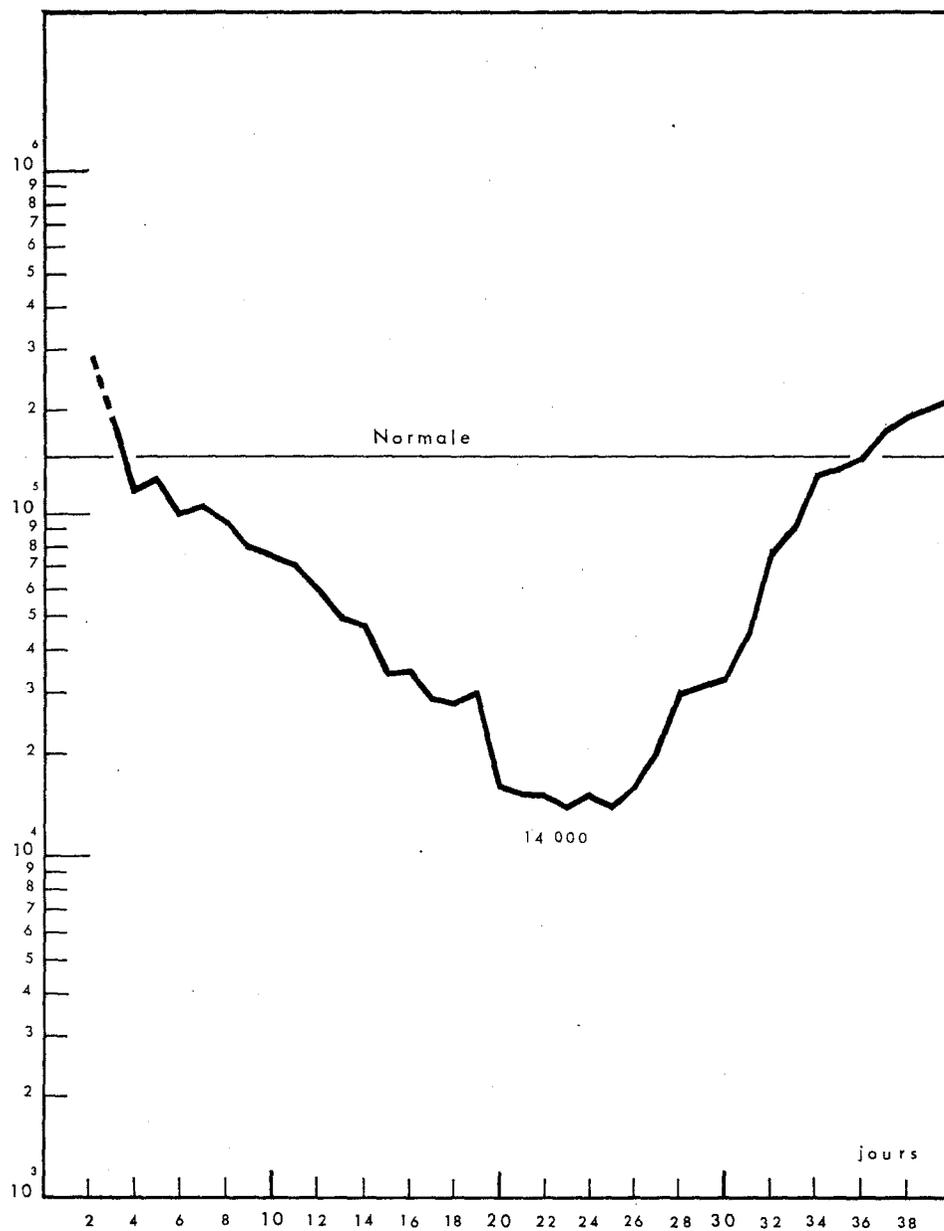


FIG. 8. Évolution des thrombocytes, en chiffre absolu par mm³. Taux minimal atteint: 14.000/mm³ entre J+20 et J+25.

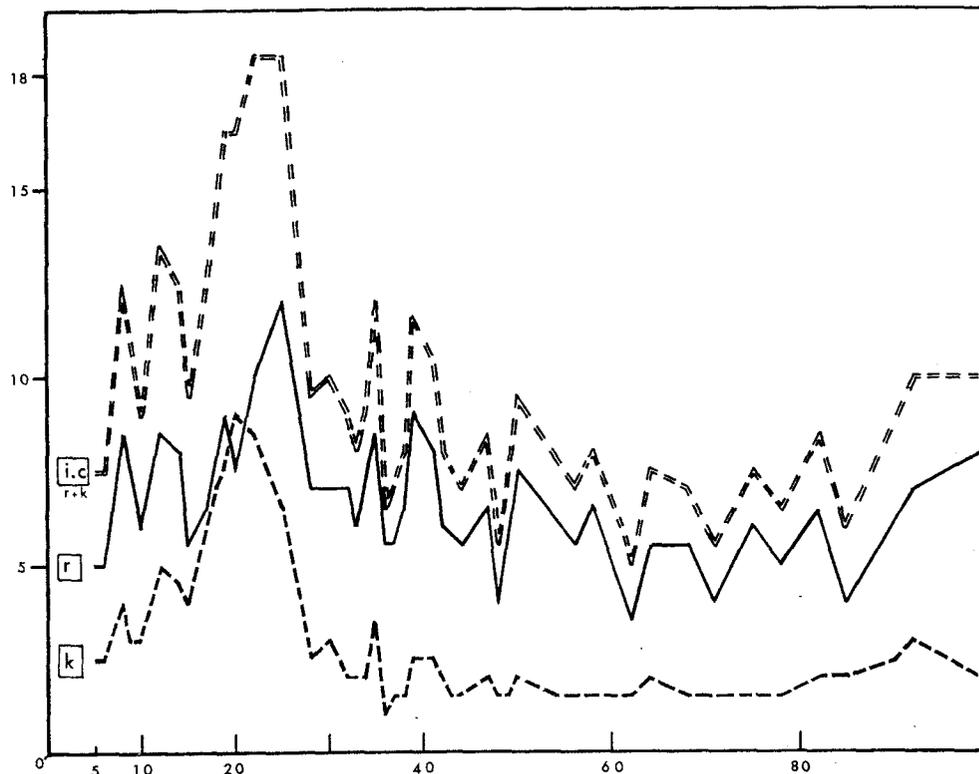


Fig. 9. Évolution des constantes thrombo-dynamographiques: constantes longitudinales: r , k , $r + k$.

ensuite, mais en restant toujours au-dessus des taux normaux de 1 à 4 p. 10.000 (Fig. 12). La courbe en pointillé montre l'évolution des lymphocytes banaux, ceci à une toute autre échelle. Ces lymphocytes binucléés ont donné de très belles images. Beaucoup d'entre eux étaient porteurs de fragments nucléaires (caryomères).

Nous avons également observé une plasmocytose réactionnelle importante, avec souvent des plasmocytes binucléés ou tri-nucléés.

2.11. *L'index mitotique de la moelle osseuse* a été établi sur des ponctions en série. L'index de la lignée rouge présente son pic au 20ème jour. L'index de la lignée granuleuse montre un pic un peu plus tardif, au 30ème jour (Fig. 13).

2.12. *Analyses chromosomiques.* Nous avons procédé chez cet irradié, à des analyses chromosomiques, par étude de caryotypes montés, provenant de cultures de sang prélevé le 4ème jour après l'irradiation. Le but était d'obtenir, si

possible, un pourcentage des lésions chromosomiques observables. Mais rappelons qu'au 4ème jour de l'évolution, il y avait dans le sang seulement 130 lymphocytes par mm^3 . Le nombre de métaphases exploitables a donc été seulement de 24.

Sur ces caryogrammes, on a observé tous les types de lésions: délétions, translocations, anneaux, dicentriques. (Figs. 14-16). Certaines de ces cellules étaient porteuses à la fois de 2 anomalies: le pourcentage global des lésions a donc été relativement élevé. Le tableau en est donné (Tableau 1).

Il faut en retenir les chiffres, exprimés en "nombre de coups", obtenus:

- pour les dicentriques: 125;
- pour les cassures (sans les translocations): 253.

Ces chiffres pouvaient, en effet, être comparés avec les chiffres obtenus par Kelly et Brown au cours de leurs expériences faites sur du sang

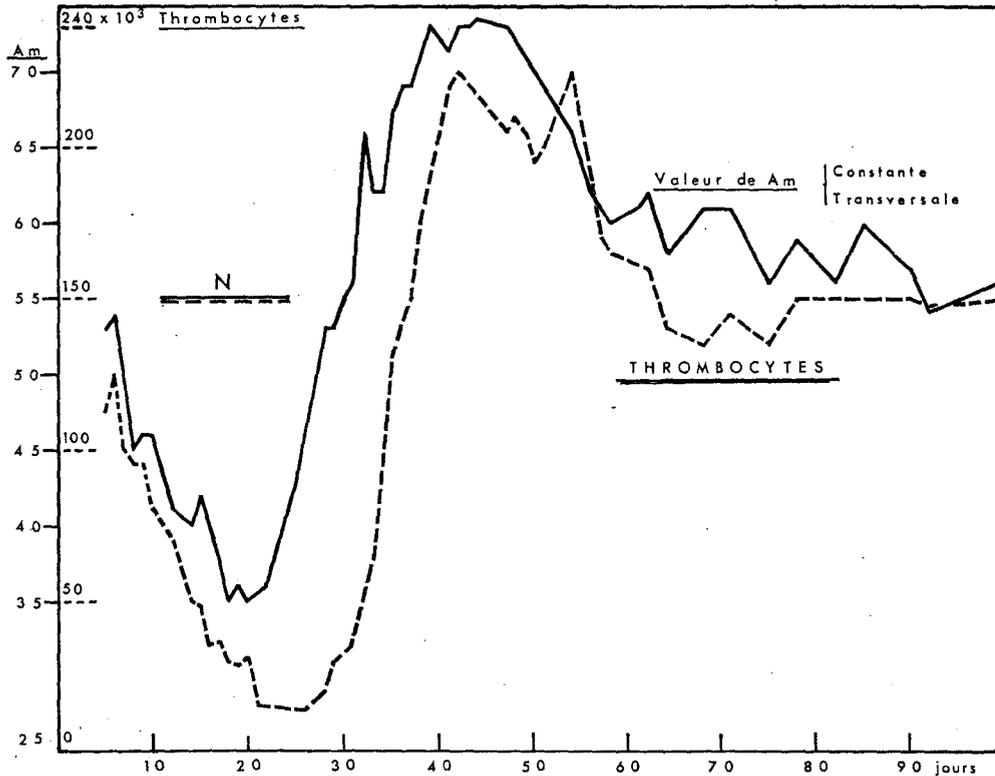


FIG. 10. Évolution des constantes thrombo-dynamographiques: constante transversale A_m , (trait plein) comparée avec la courbe des thrombocytes (pointillé)

irradié *in vitro*. Établissant une courbe dose-effet d'après leurs données expérimentales, nous y avons reporté les valeurs que nous obtenions pour l'irradié:

—sur la courbe des dicentriques, notre point se situe à la dose de 500 R (Fig. 17);

—sur la courbe des cassures (sans les translocations) notre point se situe à 470 R (Fig. 18).

Il faut noter que cette dernière courbe, établie d'après Kelly et Brown, c'est-à-dire par l'examen direct au microscope sans monter les caryotypes, comporte une sous-estimation certaine des doses. On peut donc dire que, sur la base de l'estimation de l'analyse chromosomique, on pouvait situer approximativement le niveau de dose, aux environs de 500 rads. Cette notion sera retrouvée à propos de la dosimétrie médullaire.

3. Évolution biochimique

Différents paramètres biochimiques ont été étudiés au niveau du sang et des urines.

3.1. *Variations sanguines.* Mise à part la glycémie, les variations sanguines ont été de faible amplitude.

3.1. 1. Le taux d'urée sanguine est resté dans les limites normales.

3.1. 2. Les électrolytes plasmatiques (sodium, potassium, chlore) ont été suivis quotidiennement. On a observé seulement une légère diminution du sodium dans les premiers jours (120 mEq/litre).

3.1. 3. La courbe (Fig. 19) traduisant les variations de la glycémie présente plusieurs oscillations:

—hyperglycémie à 1,54 g/l, le premier jour;

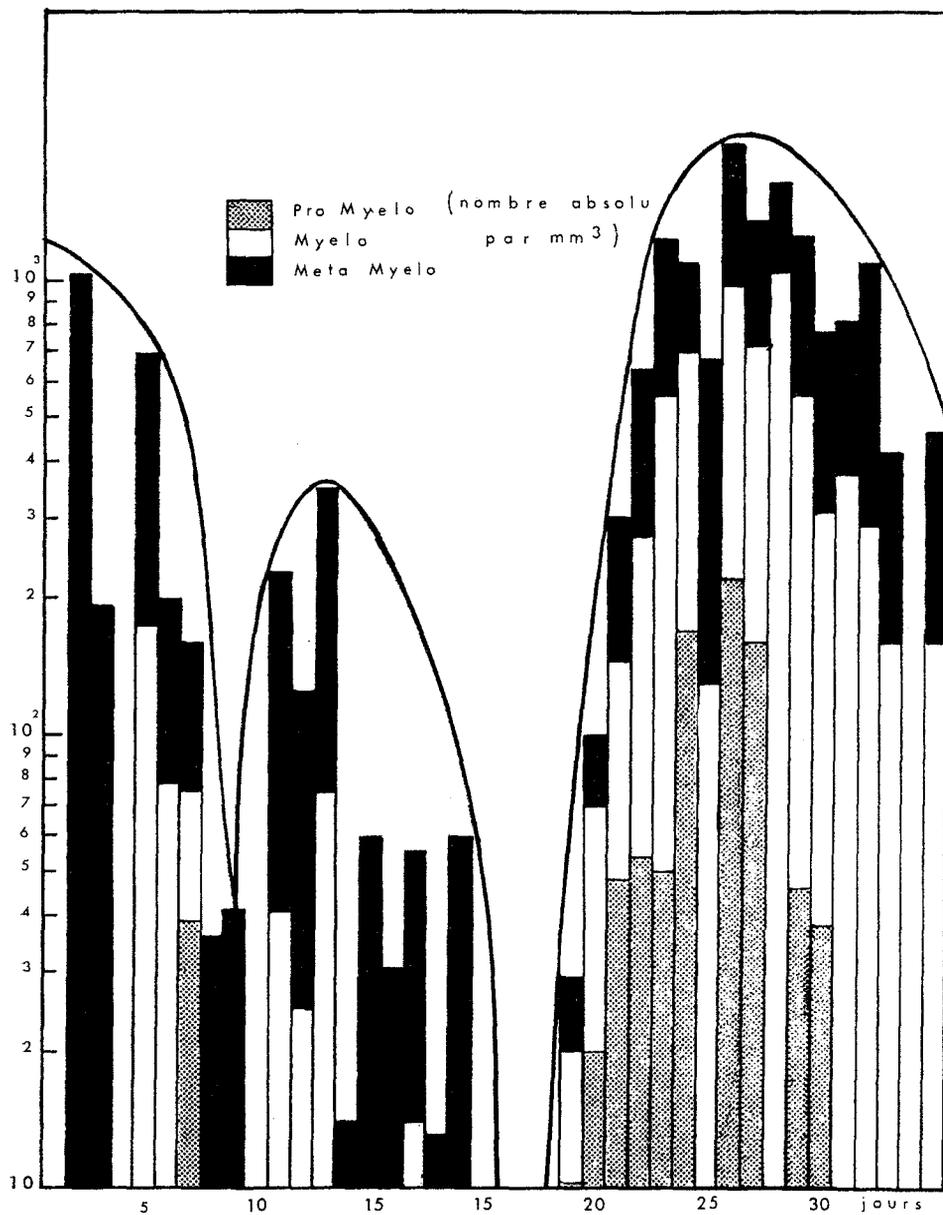


FIG. 11. Évolution de la myélémie. Chaque élément de la lignée myéloïde est figuré par un rectangle dont la longueur est proportionnelle à son chiffre absolu par mm³ de sang périphérique: en gris = promyélocytes; en blanc = myélocytes; en noir = métamyélocytes. L'enveloppe de l'histogramme reproduit la même évolution que la courbe des granulocytes neutrophiles.

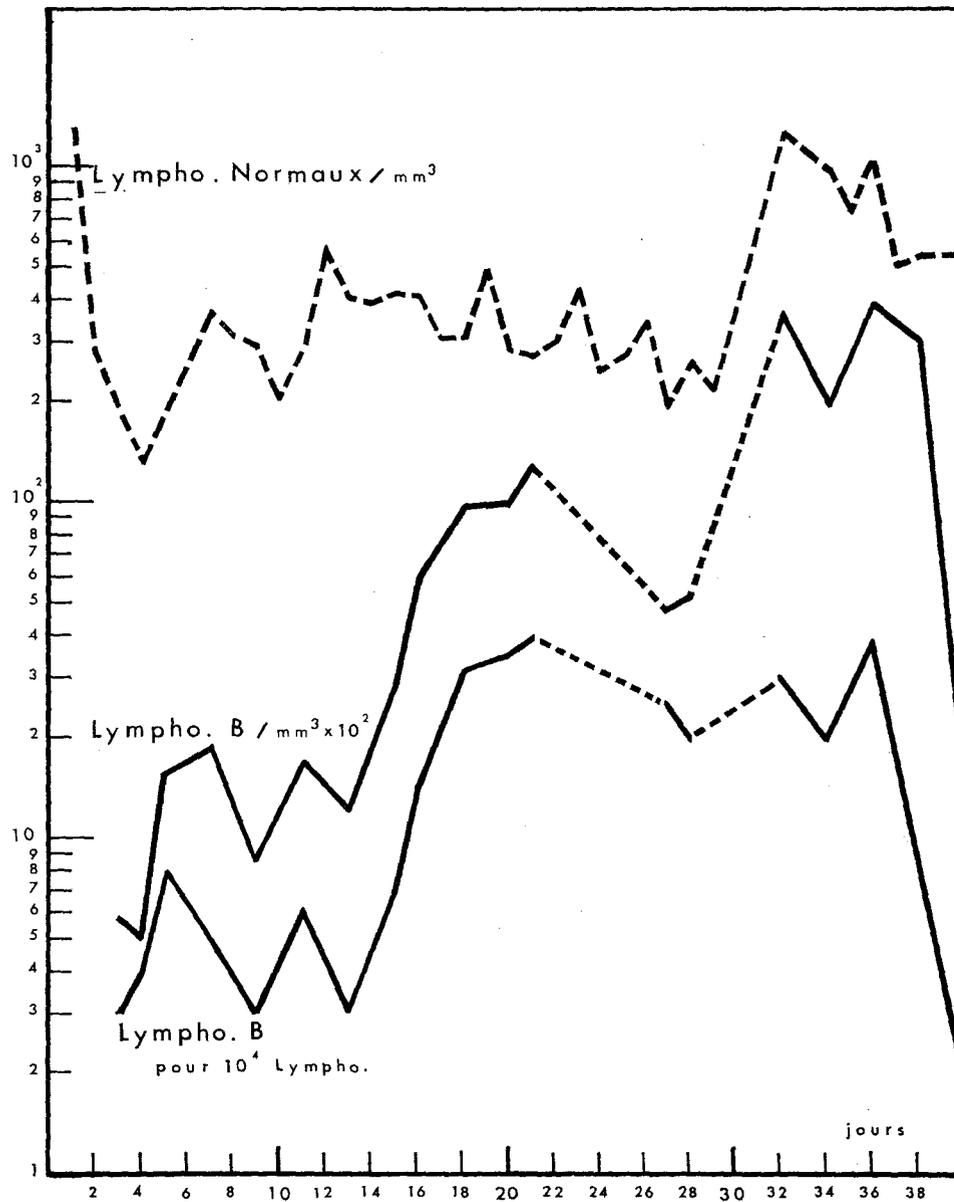


FIG. 12. Évolution des lymphocytes binucléés. Le taux en a été établi par comptage sur 10.000 lymphocytes normaux (courbe inférieure trait plein). Le nombre absolu par mm³ est exprimé dans la courbe supérieure en trait plein ($\times 10^2$). La courbe en pointillé représente les lymphocytes banals.

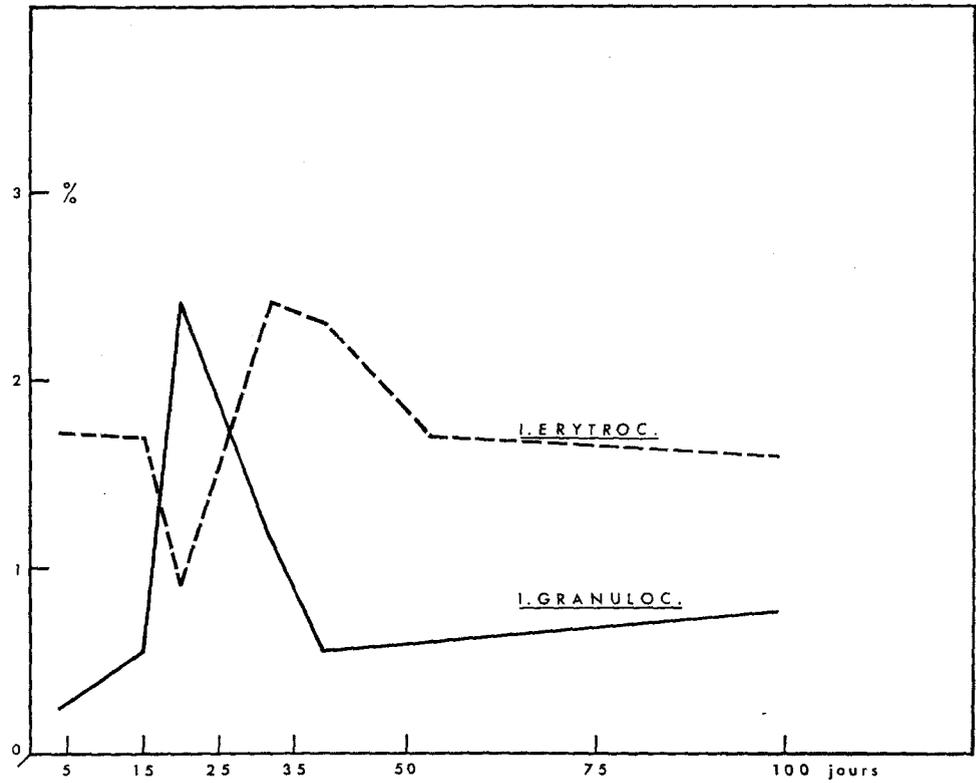


FIG. 13. Index mitotique de la moelle osseuse.

Figs. 14-16. Quelques types de lésions chromosomiques observées:

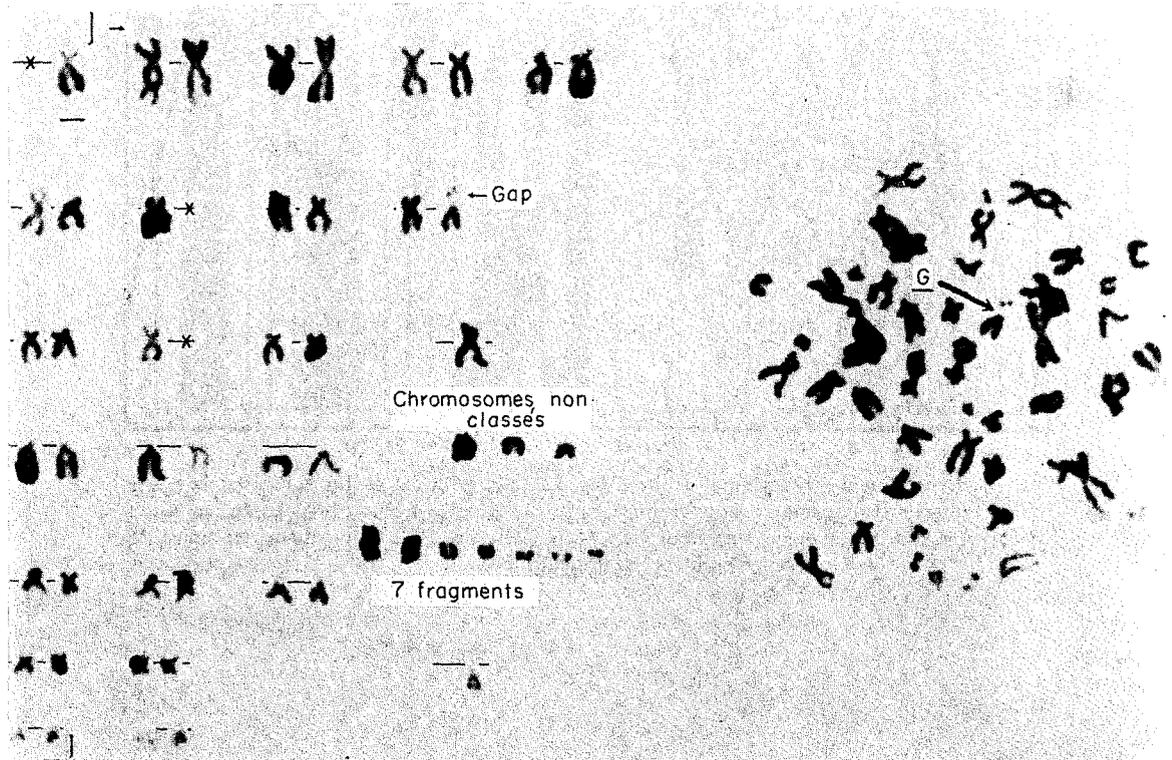


FIG. 14. Cellule avec 7 cassures (fragments).

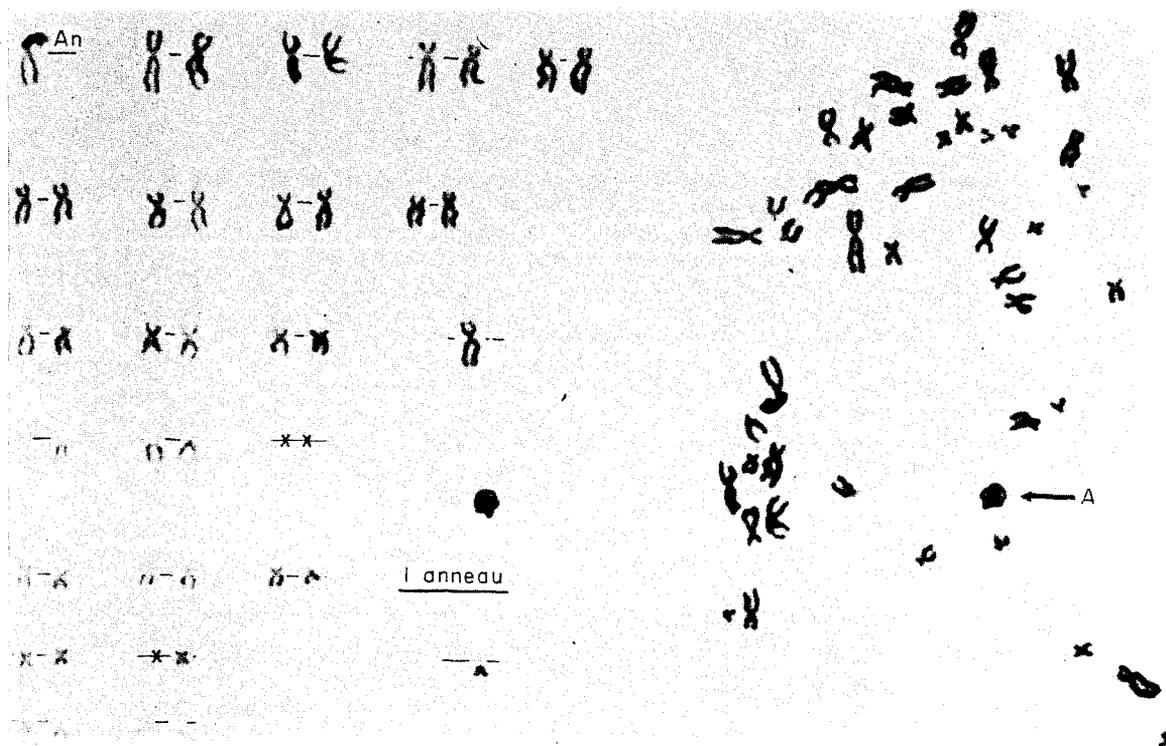


Fig. 15. Cellule avec 1 anneau (2 cassures).

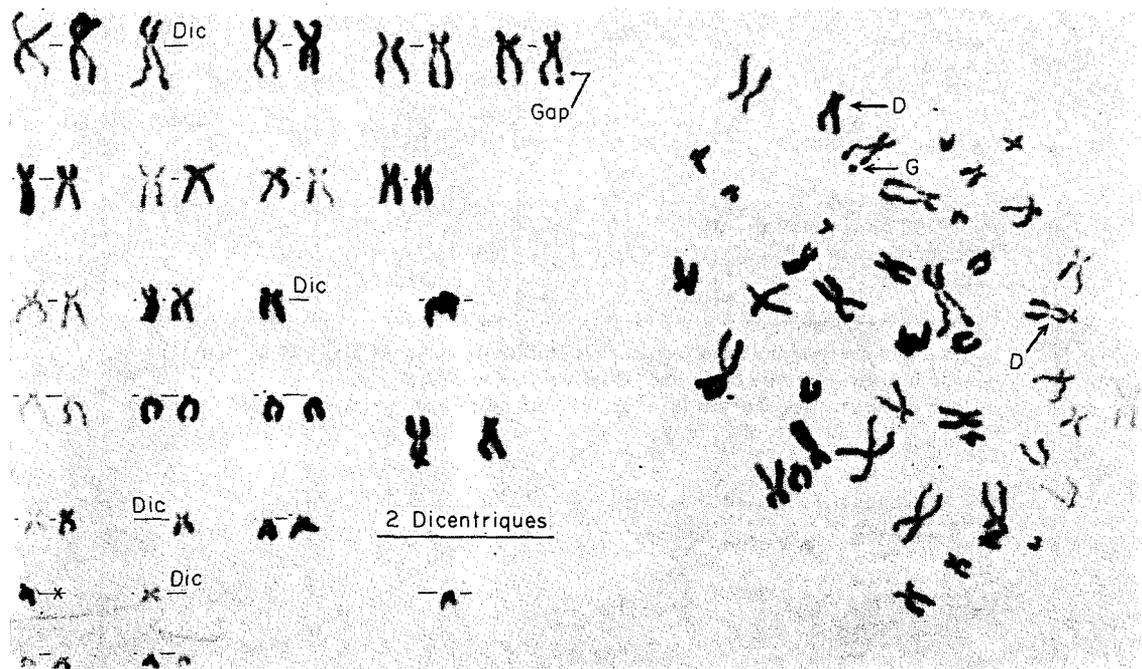


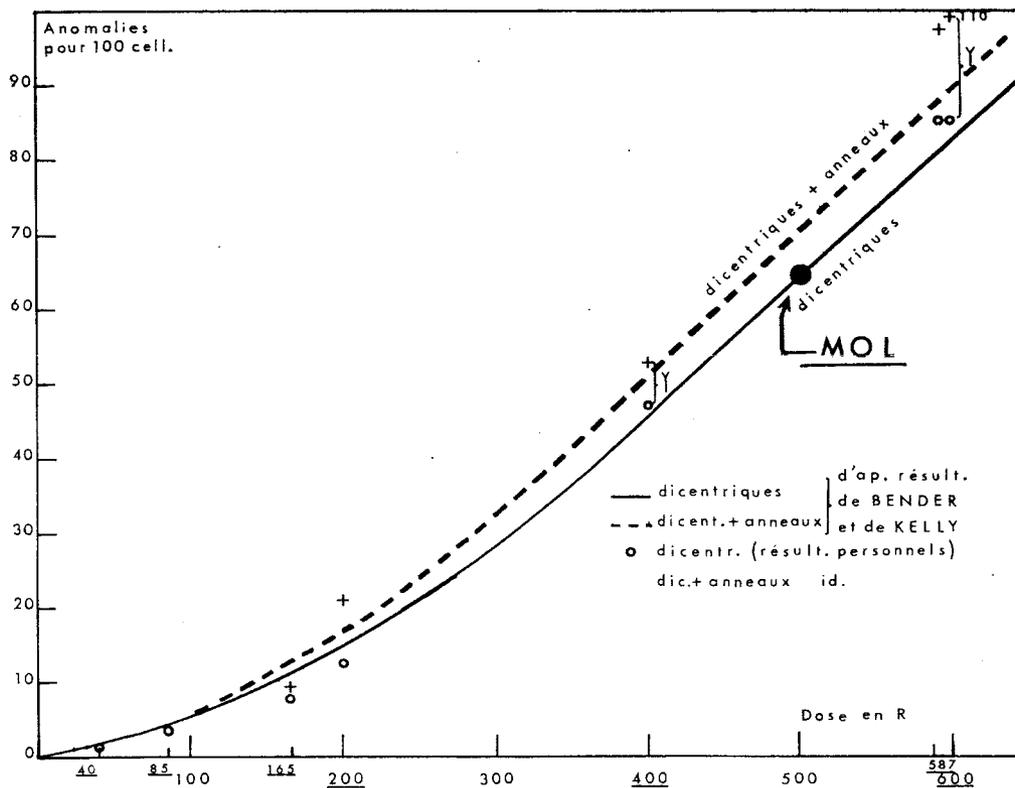
Fig. 16. Cellule avec 2 dicentriques (4 cassures).

Tableau 1. Tableau des résultats de l'analyse chromosomique, faite sur culture de sang de 72 heures, prélevé au tour J + 4. Pourcentage établis sur 24 cellules.
 Noter: (1°) le nombre des dicentriques (125); (2°) le nombre des cassures (sans translocations) (253); (3°) le nombre des cassures (translocations comprises) (277)

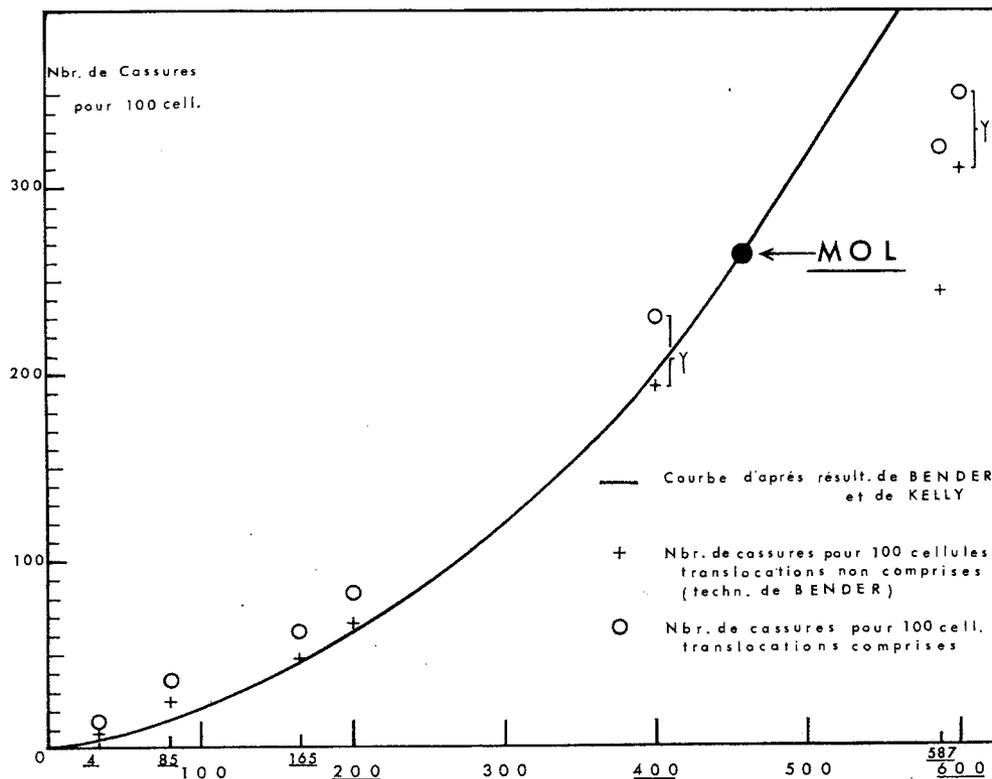
Caryotypes	Observés	Pourcentage	
Examinés	24		
Normaux	1	4	
Normaux, avec cassure d'isochromatide	1	4	
Normaux, avec hypoploïdie	1	4	
Avec hyperploïdie	0	0	
Avec aberrations, type chromosome	21	84	

Aberrations	Observées	Exprimées en p. 100 cellules	Exprimées en nb. de coups p. 100 cellules
Délétions	6	25	25
Fragments	8	33	33
Cassures de chromosomes	15,5	62,5	62,5
Dicentriques	15	62,5	125
Anneaux	1	4	8
			—
			253
Translocations	2	12	24
			—
			277
Anomalies de chromatide	0	0	
Hypoploïdie dans cellules anormales	9	37,5	

Points correspondants sur les courbes établies *in vitro* par Kelly et Brown;
 — sur la courbe des dicentriques: Dose estimée = 520 R;
 — sur la courbe des cassures (sans translocations): Dose estimée = 470 R.



FIGS. 17-18. Reportés sur des courbes de relation dose-effet après irradiation *in vitro*, les chiffres précédents donnent les doses estimées de 520 R (courbe des dicentriques) (fig. 17), 470 R (courbe des cassures, translocations exclues) (fig. 18).



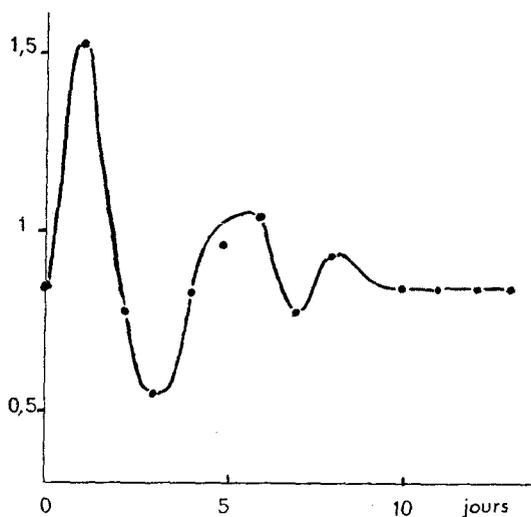


Fig. 19. Évolution de la glycémie.

—suivie d'hypoglycémie à 0,50, le troisième jour;
—et retour à la normale à la fin de la première semaine.

3.1. 4. Les protéines totales plasmatiques ont diminué:

- de 82 g/l le premier jour;
- à 63 g/l le 12ème jour.

L'analyse électrophorétique des fractions protéiques (Fig. 20) montre que cette diminution porte surtout sur les Albumines. On notera le pic du 30ème jour, dû aux transfusions.

3.2. Variations de l'excrétion urinaire:

3.2. 1. Les électrolytes urinaires ont été suivis pendant trois mois. L'excrétion du potassium présente trois pics (Fig. 21): le premier jour, ainsi que les 15ème et 21ème jours. L'excrétion du sodium (Fig. 22) est nettement diminuée d'abord pendant les quatre premiers jours—puis du 18ème au 30ème jour. La variation du chlore est analogue à celle du sodium.

3.2. 2. Les 17-cétostéroïdes totaux ont été dosés pendant 45 jours (Fig. 23). L'excrétion a été supérieure à la normale le premier jour (16,6 mg/24 h). Puis on observe une diminution franche à 2,4 le 5ème jour et un taux qui reste bas par la suite.

3.2. 3. L'urée urinaire n'a pas subi de variations sensibles. L'excrétion d'acide urique est nette-

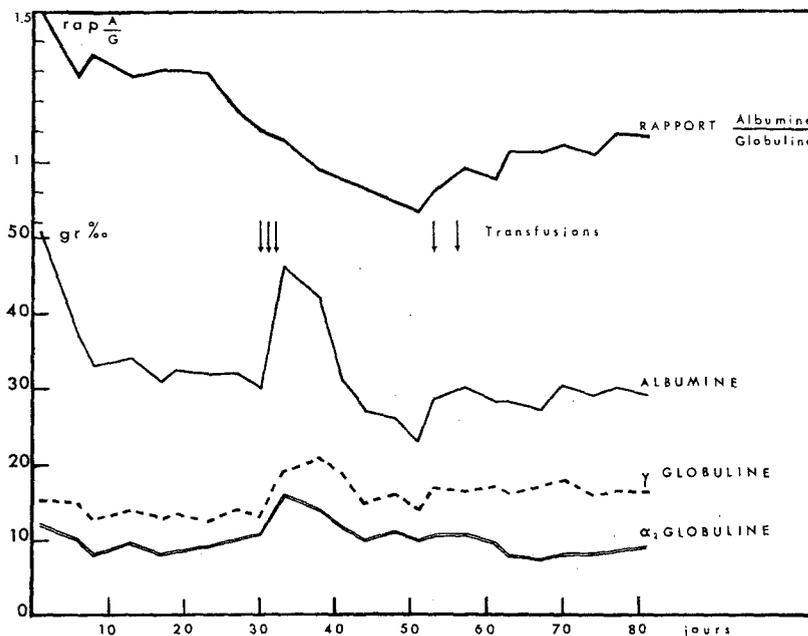


Fig. 20. Évolution des protéines sériques: électrophorèse sur acétate de cellulose.

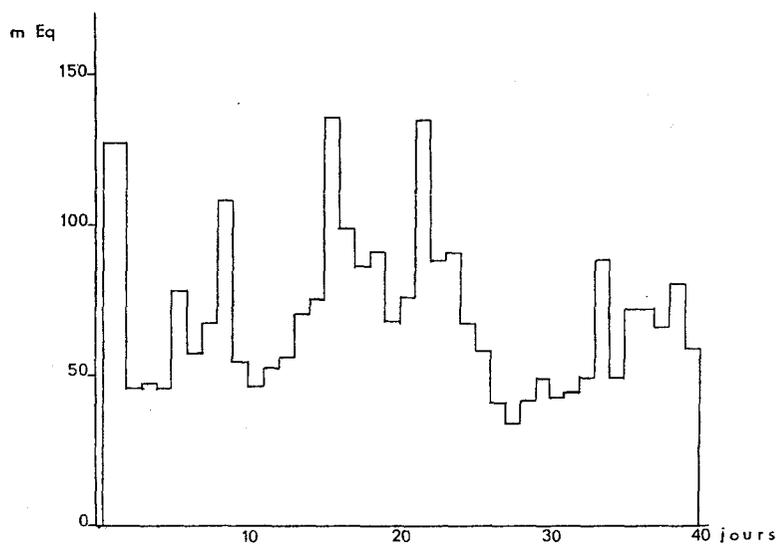


FIG. 21. Excrétion urinaire du potassium.

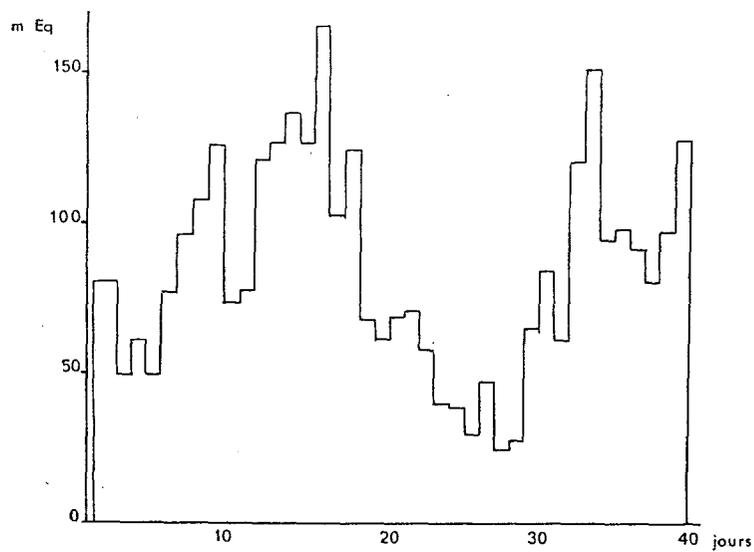


FIG. 22. Excrétion urinaire du sodium.

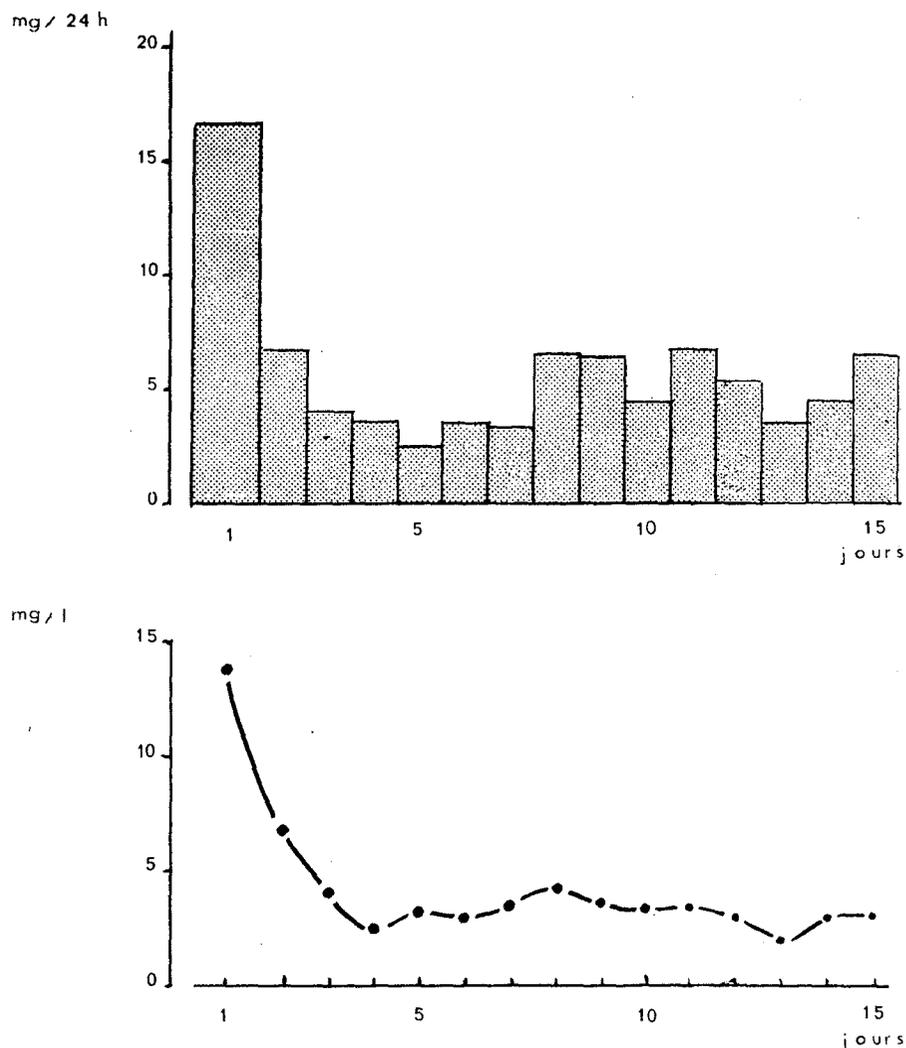


FIG. 23. Excrétion urinaire des 17 cétostéroïdes.

ment augmentée au 21ème jour, au moment de la phase critique.

3.2. 4. *Créatine-créatinine* ont été suivies pendant 45 jours; l'excrétion de *créatine* a été augmentée, avec deux pics: l'un du 5ème au 8ème jour, l'autre vers le 12-13ème jour. La méthode de dosage utilisée (méthode de Jaffe après hydrolyse acide) n'a pas permis de saisir les fluctuations faibles de la créatinine: seules les valeurs de pointe ont été décelées (Fig. 24).

3.2. 5. *Les acides aminés urinaires* ont été évalués quantitativement par analyse chromatographique sur colonne échangeuse d'ions et réaction à la ninhydrine, selon la méthode de Moore et Stein. Vingt-deux composés aminés ont été évalués quantitativement, mais la *Proline* et l'*hydroxyproline*, en quantités trop faibles, n'ont pu être évaluées.

Les acides aminés totaux urinaires augmentent nettement (Fig. 25) vers un maximum de 2,7 g/24 h, le 4ème jour. Il en est de même de

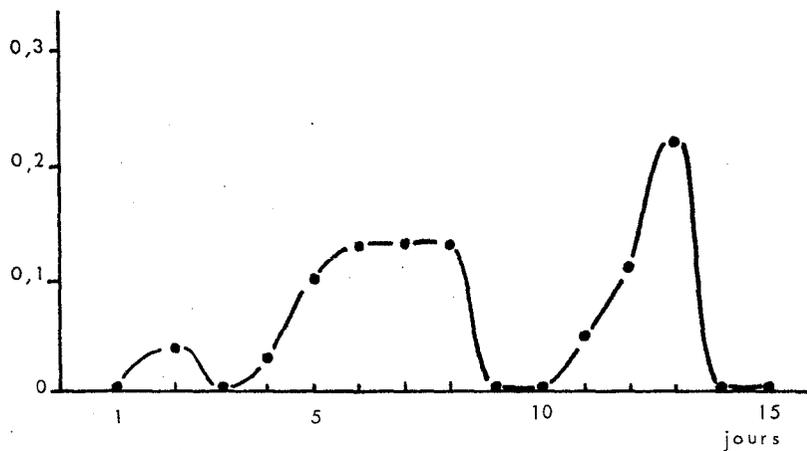


Fig. 24. Excrétion urinaire de la créatinine et de la créatine, exprimée sous forme de rapport créatine/créatinine.

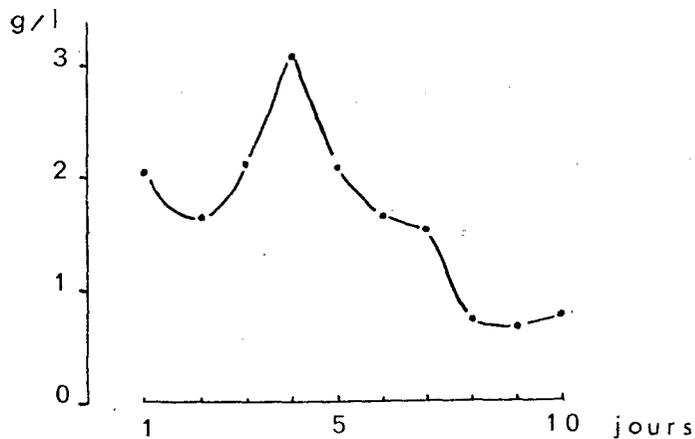
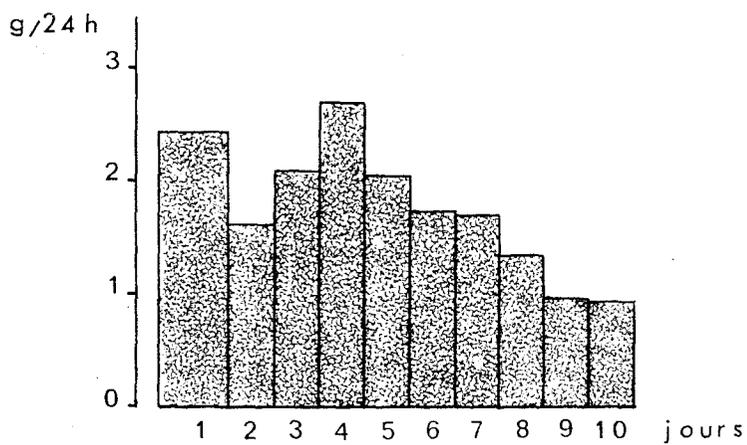


Fig. 25. Excrétion urinaire des acides aminés totaux.

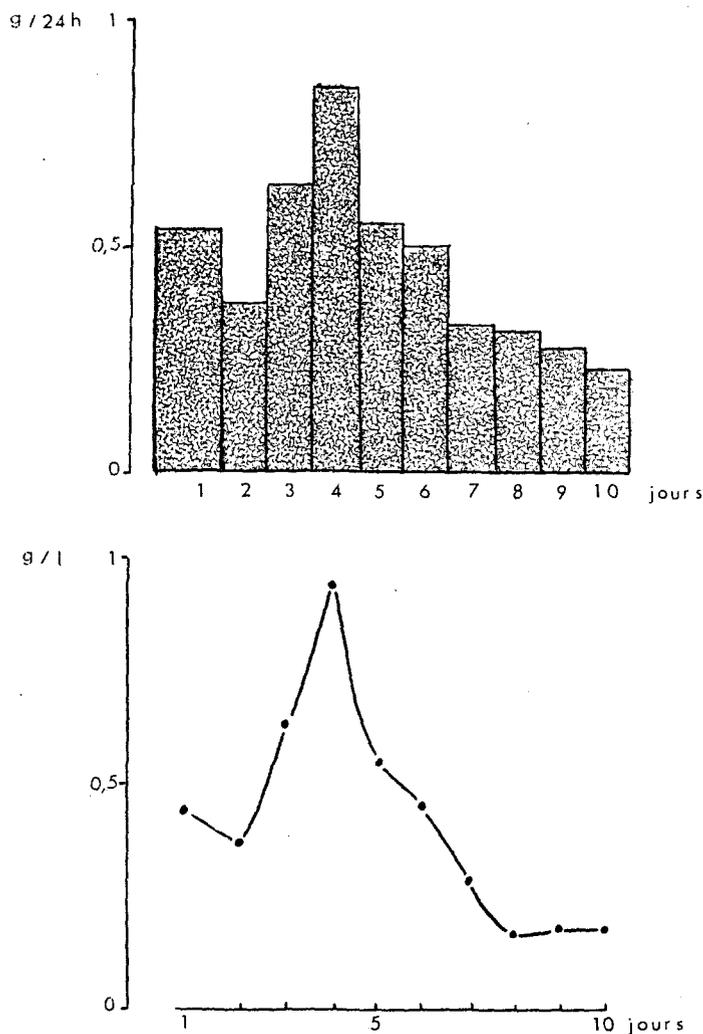


FIG. 26. Excrétion urinaire du glyocolle.

l'excrétion du *glyocolle* (Fig. 26) qui représente environ, en masse, le tiers des amino-acides excrétés le 4ème jour (850 mg/24 h.).

De même pour la *taurine*: maximum à 380 mg/24 h., le 5ème jour: (Fig. 27)

—l'*acide glutamique*: maximum 77 mg/24 h, le 2ème jour;

—l'*acide aspartique*: maximum 187 mg/24 h, le 7ème jour;

—la *cystine*: maximum 115 mg/24 h, le premier jour;

—la *lysine*;

—le *tryptophane*;

—l'*acide β-amino-isobutyrique* (Fig. 28): maximum 41 mg/24 h, le 4ème jour.

À l'inverse on observe une chute nette de l'excrétion urinaire de la *sérine*, à partir du 2ème jour (Fig. 29):

premier jour: 81,5 mg/24 h

2ème jour: 11 mg/24 h

3ème jour: 6,2 mg/24 h

4ème jour: 4,3 mg/24 h.

La courbe d'excrétion de la *thréonine* est similaire.

3.2. 6. Quant à l'alanine, l'acide cystéique, la tyrosine, la phenulalanine, et l'arginine, les vari-

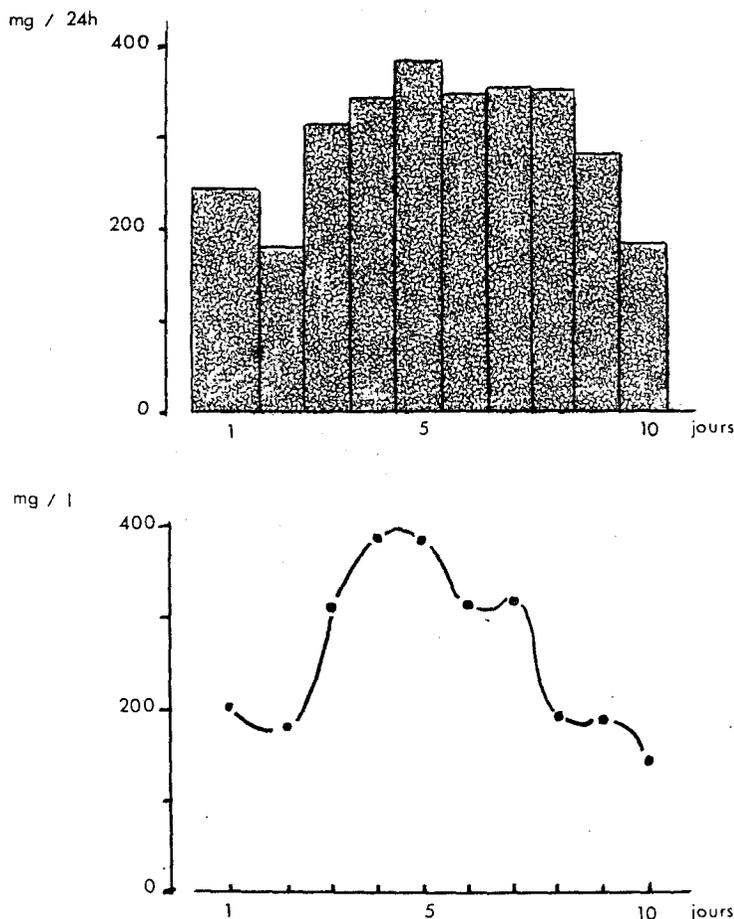


FIG. 27. Excrétion urinaire de la taurine.

ations de leurs taux d'excrétions restent dans les limites normales.

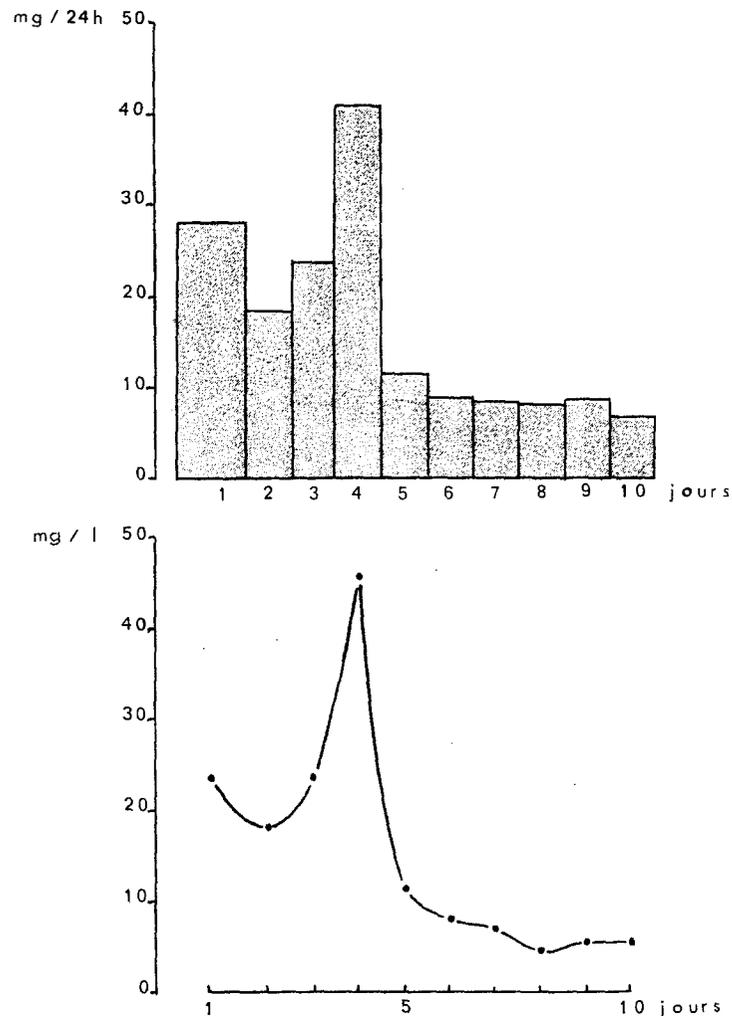
4. Étude de la moelle osseuse—Cytologie et dosimétrie

4.1. Nous avons fait chez cet irradié un grand nombre d'examens de la moelle osseuse, par des ponctions exécutées en des points divers. Voici comment les choses se sont présentées.

4.1. 1. *Le premier jour*, on ne disposait que d'une notion dosimétrique assez globale: irradiation aux environs de 550 rads, dose estimée d'après le film badge, porté par le sujet à la poche poitrine. La première ponction a donc été une *ponction sternale*, au jour J+1 et elle a montré une moelle très pauvre.

4.1. 2. *Les jours suivants*, on sut que l'irradiation était inhomogène, que le sujet était placé très obliquement, à cheval sur la margelle en béton du réacteur. On a fait des ponctions symétriques, aux extrémités d'un diamètre du bassin: l'une à l'épine iliaque antérieure gauche (située au-dessus du réacteur), l'autre à l'épine iliaque postérieure droite, qui était censée avoir été protégée.

L'examen de ces deux moelles, au jour J+4, a montré une cellularité aussi pauvre que précédemment. Ensuite, on a pensé que le membre inférieur droit, qui était replié sur la margelle de béton, avait peut-être été protégé. Et l'on a fait une ponction du tibia, à son épiphyse supérieure et une ponction de calcaneum. L'une

FIG. 28. Excrétion urinaire de l'acide β -aminoisobutyrique (BAIBA).

comme l'autre ont montré une moelle déserte, au jour J+7.

4.1. 3. C'est alors que les notions de dosimétrie se sont affinées, grâce à la reconstitution d'accident, faite sur le fantôme en matériau synthétique tissu-équivalent. L'énorme inhomogénéité des doses est apparue clairement sur les résultats numériques de la dosimétrie interne.

Nous avons donc utilisé tous les résultats numériques de cette dosimétrie et commencé par établir les ZONES ISODOSES correspondant à chacune des tranches du fantôme. Puis nous

avons fait construire une copie en plexiglas de chacune de ces tranches, et nous y avons figuré les zones isodoses, dans un code de hachures colorées: (noir = au-dessous de 1000 rads; hachures rouges = 800-1000, etc.).

En réassemblant ces tranches, porteuses de notre code, dans la même géométrie que le fantôme, nous obtenions un "Bonhomme de verre", (Fig. 30) qui donnait une représentation dosimétrique spatiale tri-dimensionnelle.

4.1. 4. En effet, le problème de l'estimation du dommage, qui nous était posé par les médecins traitants—et tout le problème thérapeutique

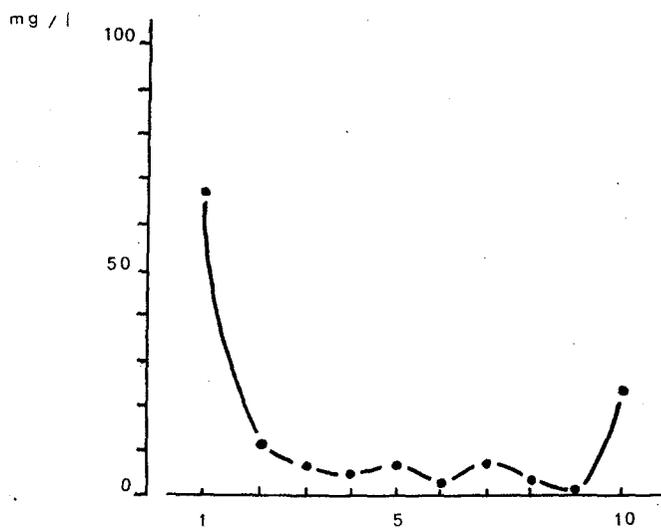
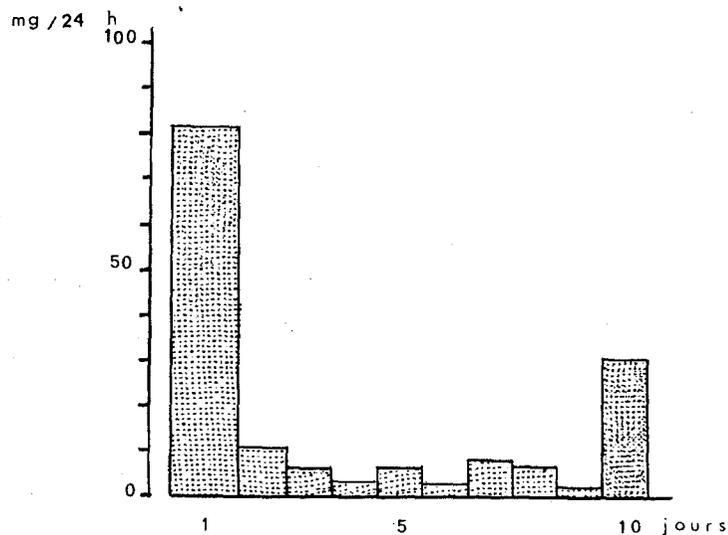


FIG. 29. Excrétion urinaire de la sérine.

qui en découlait—était de savoir quelles étaient les doses et comment elles étaient réparties: problème physique.

Mais aussi: où il pouvait subsister un peu de moelle ayant reçu moins que la DL-50—qui serait donc susceptible de restaurer, par duplications successives, la population normale de cellules-souches.

Et ceci étant établi, combien il restait, non pas

de moelle, mais de *cellules-souches* survivantes et viables: problème biologique.

Nous avons donc tenté, par nos moyens disponibles, de donner une réponse à ces deux problèmes biologiques: où et combien?

4.2. Recherche de la présence de moelle active:

4.2. 1. Le bonhomme de verre nous montrait que toute la partie antérieure du bassin (celle qui comporte les zones noires et rouges) était



FIG. 30. "Bonhomme de verre". Technique de représentation spatiale des isodoses.
(Dr. Le Go)

certainement atteinte de façon considérable et qu'il n'y avait pas à espérer trouver de moelle intacte à ce niveau, ni au niveau de la région lombaire; que les régions supérieures du tronc étaient dans des zones moins sombres, notamment le dos supérieur, et que la région postérieure de la tête, ainsi que le cervix, étaient en zone claire: inférieure à 300 rads.

4.2. 2. C'est pourquoi l'étude ultérieure de la moelle osseuse au 15ème jour, a été faite par trois ponctions: au niveau de sternum—au niveau de l'épine iliaque postérieure droite—et

la troisième au niveau de l'apophyse épineuse de la sixième vertèbre cervicale. La ponction sternale était déserte. La ponction iliaque était déserte. La ponction de la vertèbre C⁶, montrait une moelle riche, au 15ème jour. Cette moelle présentait en particulier un rapport érythro-myéloïde égal à 1,9. Et les cellules-souches y étaient présentes:

cellules réticulaires	2%
hémo-histioblastes	2,2%
hémo-cytoblastes	1,8%

soit 6% de cellules-souches.

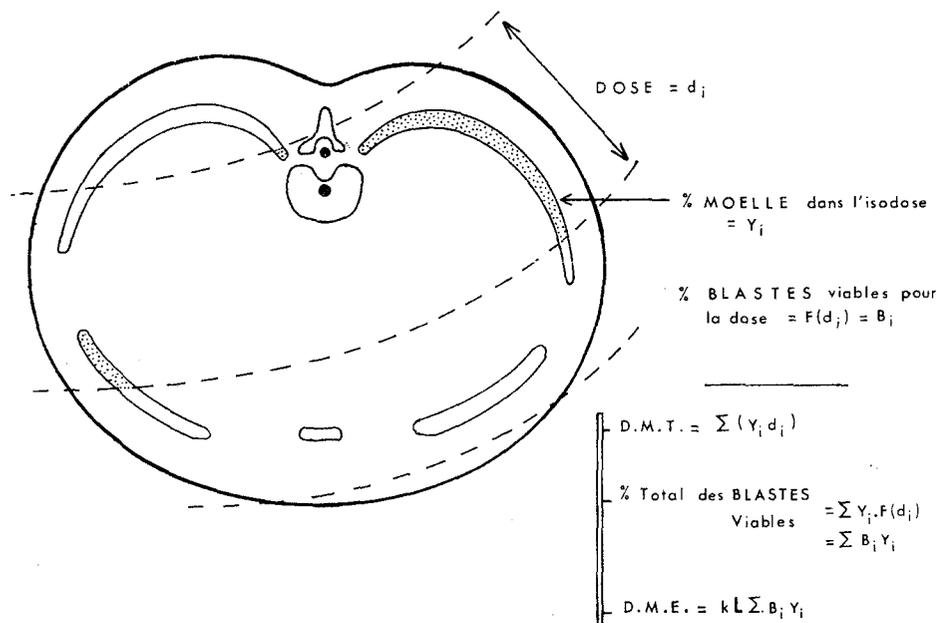


FIG. 31. Mode d'établissement de la dose médullaire théorique (DMT) et de la dose médullaire équivalente (DME).

Nous savions donc où il restait des cellules souches viables. Il fallait estimer *combien*—et en déduire les chances que l'irradié avait peut-être, de survie par ses *propres moyens hématologiques*.

4.3. Estimation du taux de cellules-souches viables:

4.3. 1. Nous ne pouvons nous étendre ici sur les calculs entrepris, qui font l'objet d'un travail en cours de rédaction. Disons seulement que nous avons repris notre fantôme isodose. Sur chacune des coupes, nous avons estimé le pourcentage de moelle présent dans chaque zone isodose figurée sur la coupe. Puis nous avons pondéré chacun de ces pourcentages locaux, par le chiffre de la dose correspondante (Fig. 31). La sommation de ces résultats élémentaires donne une dose moyenne intégrée à l'ensemble de la moelle, qui est une estimation purement physique de l'énergie transmise à la moelle et que nous avons appelée la *dose médullaire théorique*. Nous l'avons trouvée égale à 550 rads.

Puis nous avons transposé le problème sur le plan biologique. Nous avons calculé pour chaque dose, le pourcentage de cellules-souches viables, en nous référant aux courbes de Lajtha.

Et nous avons pondéré par cette valeur, chacun des pourcentages de moelle locale, trouvés précédemment (Fig. 32). La sommation de ces résultats partiels nous a donné un taux de cellules-souches survivantes égal à 3 p. 1000. Ce taux de survie est réalisé, en irradiation homogène, par une *dose de 400 rads environ*. C'est cette dose que nous appelons *dose médullaire équivalente*.

Que représentent ces deux notions?

4.3. 2. La *dose médullaire théorique* est une valeur physique qui représente le transfert d'énergie à la moelle. La valeur de 550 rads permet donc d'imaginer quelle aurait été l'évolution de l'irradié, si le transfert d'énergie avait été homogène. D'où le terme de *dose médullaire théorique* (Fig. 33).

4.3. 3. La *dose médullaire équivalente* prend en considération le dépeuplement local de la moelle en fonction de la dose. C'est donc, par définition, la dose qui, si elle est reçue de façon homogène, laisse le même pourcentage de cellules-souches survivantes. En conséquence, cette valeur a donc toutes les chances d'être représentative de l'évolution hématologique dans le cas étudié (Fig. 34).

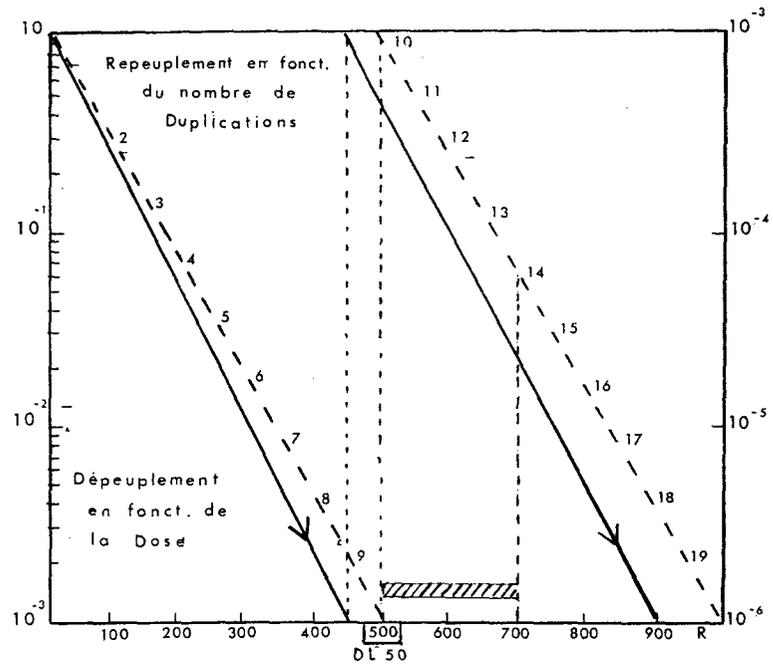


FIG. 32. Courbe de dépeuplement des cellules-souches de la moelle osseuse, en fonction de la dose, établie d'après les données publiées par Lajtha.

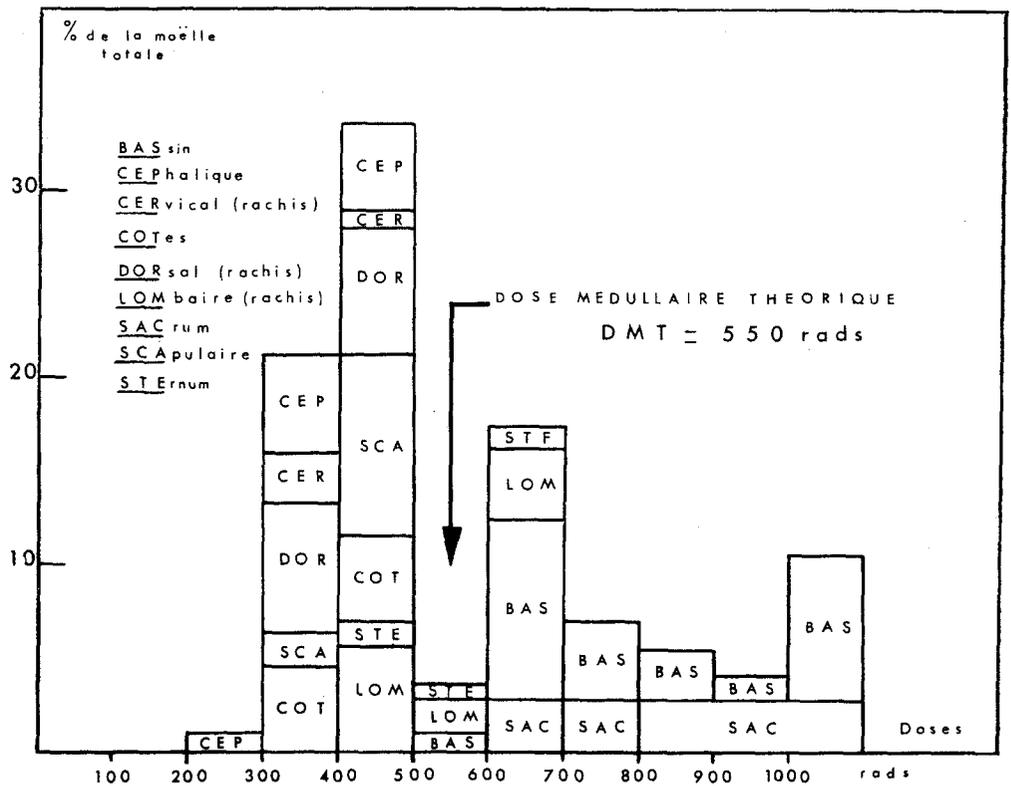


FIG. 33. Histogramme montrant la répartition des doses reçues par la moelle osseuse des différentes régions squelettiques. La dose médullaire théorique est figurée par une flèche.

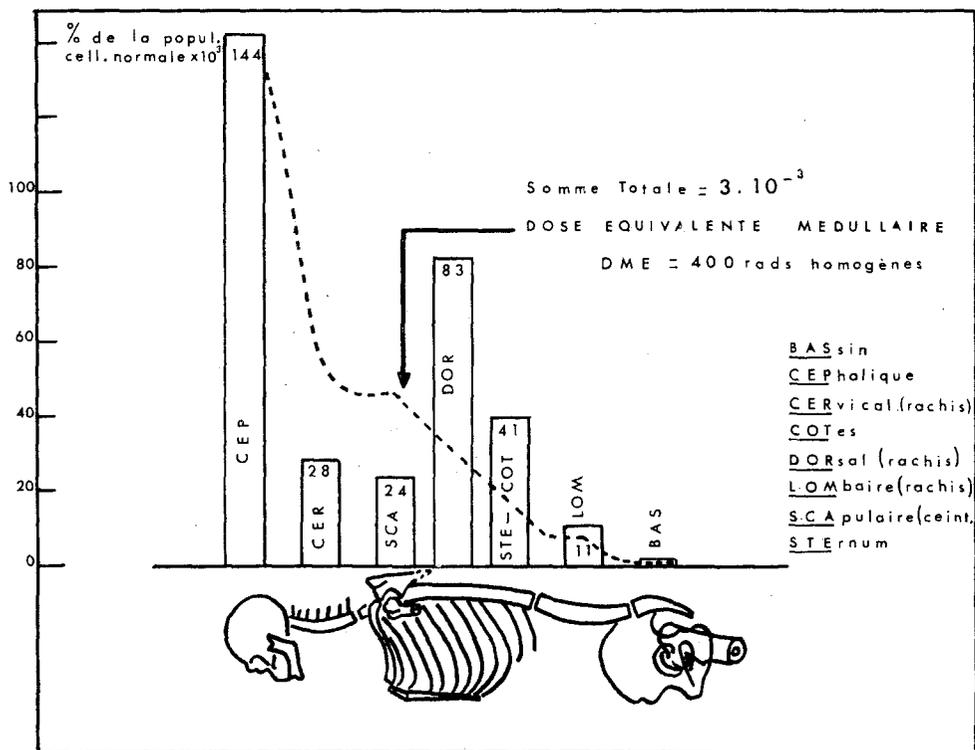


FIG. 34. Histogramme montrant la répartition des cellules-souches restées viables, dans la moelle osseuse. Les chiffres portés en haut des rectangles expriment le pourcentage de la population totale des blastes restant présents dans la région considérée ($\times 10^3$). Exemple: dans la région céphalique, se trouvait 1,44 p 1000 de la population des blastes. La proportion totale des blastes survivants est de 3 pour 1000.

4.4. Estimation des chances de survie spontanée:

4.4. 1. Si l'on traduit en termes de chances de survie les deux doses calculées précédemment: DMT et DME, on constate que (Fig. 35):

—pour 550 rads, les chances de survie sont inférieures à 10%;

—pour 400 rads, elles sont de l'ordre de 45%.

On peut donc dire que la différence entre les deux chiffres de la DMT et de la DME exprime la différence évolutive entre une irradiation homogène et une irradiation très inhomogène, pour une même énergie transmise. Cette différence apporte, dans le cas particulier, un gain de 35% dans les chances de survie.

4.4. 2. Ce "glissement" a une importance pronostique considérable. Il fait passer l'irradié de la catégorie "survie virtuellement impos-

sible", dans la catégorie "survie éventuellement possible".

4.5. Il faut maintenant tirer la philosophie de cette constatation. Le gain de 35% dans les chances de survie, n'a pas cependant été pour l'irradié, un gain net. Il faut le considérer comme un "prêt à long terme", sur le plan vital. Mais il s'est assorti d'un *AGIO* extrêmement lourd: les lésions locales de surdosage au niveau du membre inférieur, qui ont finalement nécessité l'amputation de ce membre.

En définitive, nous n'apportons donc, par cette tentative de dosimétrie médullaire, étayée cependant par la constatation d'une moelle active au niveau des vertèbres cervicales, que la notion de l'existence de "chances de survie spontanée possible".

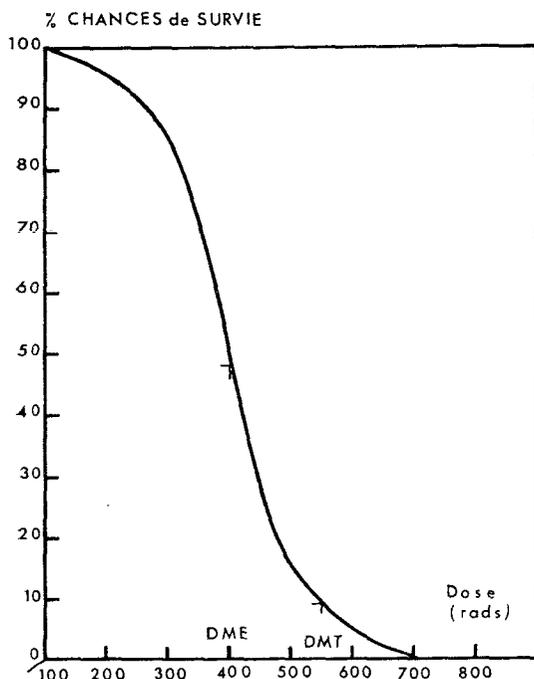


FIG. 35. Courbe de survie des populations, établie d'après les données de Leader, Williams et Smith.

Mais "survie possible" n'est pas "survie probable", encore moins "certaine". Restait donc le problème des décisions thérapeutiques qui fut loin d'être le moindre.

II. CONDUITE THÉRAPEUTIQUE

1 Principes généraux

Ainsi que cela a été exposé dans l'observation clinique, l'évolution générale du syndrome d'irradiation globale aiguë est caractérisée par quatre phases successives (Fig. 1):

- choc,
- latence,
- crise,
- rémission.

La conduite thérapeutique est fonction des manifestations apparaissant au cours de chacune de ces phases évolutives mais également des troubles inapparents qui nécessitent une mise en conditionnement.

À ces quatre phases correspondent schématiquement:

- un traitement anti-choc,
- un traitement prophylactique,
- un traitement héroïque,
- un traitement reconstituitif.

2. Traitement au cours de la phase de choc

Au cours des 24 premières heures, le choc initial s'est manifesté essentiellement par une phase fébrile avec déséquilibre neuro-végétatif à symptomatologie digestive.

Le traitement a consisté en repos absolu, diète légère et administration de médicaments neuro-sédatives de type largactil. Il faut tenir compte des propriétés myélotoxiques des médicaments chimiques.

Lorsque l'on fait l'inventaire des substances médicamenteuses, en particulier de nature synthétique présentant un caractère myélotoxique plus ou moins accentué, on constate qu'il existe finalement fort peu de médicaments utilisables. C'est ainsi que parmi les antalgiques, les antipyrétiques, les antibiotiques etc. . . . la plupart s'avèrent contre-indiqués.

3. Traitement au cours de la phase de latence

Le choc initial passé, s'est installée pour trois semaines une phase de latence clinique. Elle a été caractérisée par l'absence quasi complète de symptomatologie apparente et par une évolution implacable et silencieuse des radiolésions cutanées, hématologiques et viscérales.

À l'inverse de ce que l'on pourrait penser, cette période a été capitale pour les indications thérapeutiques, le traitement prophylactique et la préparation des traitements curatifs.

3.1. *Indications thérapeutiques.* La phase de latence, qui nous est heureusement accordée au cours du syndrome d'irradiation globale aiguë, doit être impérieusement mise à profit pour poser les indications thérapeutiques sur des bases dosimétriques et biologiques aussi complètes que possible.

C'est pendant ces 20 jours qu'ont été effectuées les études dosimétriques sur le patient lui-même et sur fantôme, au cours de la reconstitution de l'accident. Elles ont permis d'aboutir en temps voulu à deux constatations essentielles: l'hétérogénéité de l'irradiation et l'importance des doses absorbées au niveau des

différents organes. En outre, la méthode d'estimation de la dose médullaire théorique nous a permis de tabler sur une irradiation de l'ordre de 500 rads. Simultanément, les investigations hématologiques et biochimiques sont venues confirmer, jour après jour, le bien-fondé des estimations dosimétriques, en particulier la pente de la chute des lymphocytes. L'effondrement du nombre absolu des granulocytes et des thrombocytes a signifié que l'on se trouvait dans le domaine de la létalité. En outre, les ponctions médullaires pratiquées au sternum, aux ailes iliaques, au tibia, au calcaneum et aux vertèbres cervicales ont apporté la double preuve d'une irradiation massive de l'organisme et d'une irradiation moindre de l'extrémité céphalique.

Devant un tel bilan dosimétrique et biologique, il apparaissait évident que le pronostic était extrêmement grave. D'une part, l'irradiation résultante dépassait les 500 rads, d'autre part, l'hétérogénéité de distribution contre-indiquait *a priori* des traitements héroïques tels que la transplantation médullaire. De ce fait, tout devait être mis en œuvre pour la prophylaxie de l'infection, de la dénutrition et de l'hémorragie. En outre, dès ce moment, toute prévision devait être faite pour mettre à disposition immédiate, des traitements hématologiques par transplantation ou par transfusion.

3.2. *Prophylaxie de l'infection.* Devant l'effondrement prévisible des défenses épithéliales, immunologiques et hématologiques de l'individu, tout devait être mis en œuvre pour le soustraire au risque d'infection exogène et pour limiter les risques d'infection endogène.

3.2. 1. *Prévention bactériologique.* La prévention bactériologique a été assurée simultanément par l'isolement absolu du malade et par des désinfections appropriées.

L'isolement du milieu extérieur a été poussé à son maximum, sous triple enceinte; l'installation comprenait:

- un antichambre maintenue stérile par antiseptiques et rayons ultra-violetts,
- une chambre stérile à air comprimé et filtre.

À l'intérieur de cette chambre, un caisson en matière plastique, construit par la Section de Protection contre les Radiations de Fontenay-aux-Roses, et soumis à une légère surpression est

muni d'un filtre, de gants de manipulation, d'un sas pour la nourriture et d'un sas pour l'accès du personnel médical. Tous les objets, médicaments et nourriture, pénétrant dans l'antichambre étaient préalablement stérilisés. Les visites étaient rigoureusement interdites, le personnel infirmier et médical pénétrant et séjournant le moins possible: de toute façon, il subissait une désinfection préalable, revêtait deux cagoules successives et pénétrait dans deux sas constitués par l'antichambre et le sas du caisson. En outre, la literie était stérile et les parois internes du caisson nettoyées chaque jour par antiseptiques.

Par ailleurs, le patient subissait, chaque jour, pendant au moins une heure, un nettoyage minutieux, par solution antiseptique, de la totalité de sa peau. Une attention toute particulière était apportée au nettoyage de la bouche, du nez, des yeux, des oreilles, du méat urinaire et de l'anus. De plus, des badigeonnages des cavités aéro-digestives supérieures étaient effectués chaque jour.

Un problème difficile à résoudre a été celui de la limitation de l'infection endogène. Dans ce but, a été prescrite l'administration systématique de mycostatine et de paromomycine en vue de juguler au moins partiellement la flore intestinale.

Sur le plan général, le traitement prophylactique a été complété par l'administration de gammaglobuline.

3.2. 2. *Surveillance bactériologique.* En vue de tester l'efficacité de la prévention bactériologique et de dépister des infections débutantes, une surveillance bactériologique extrêmement stricte a été appliquée représentant finalement plusieurs milliers d'examen. Tous les jours, l'atmosphère de l'antichambre, de la chambre stérile et du caisson d'isolement a été contrôlée au moyen de prélèvements sur boîtes de Petri ainsi que l'état des surfaces au moyen de frottils.

Ces contrôles quotidiens n'ont pas permis de déceler de pollution bactérienne appréciable.

Tous les jours, également, ont été contrôlés bactériologiquement des prélèvements cutanés et muqueux et ont été effectuées des urocultures et des coprocultures. Cette dernière a permis d'établir d'une façon précise la flore intestinale subsistante et d'effectuer les antibiogrammes correspondants.

Il convient de signaler que ces contrôles bactériologiques systématiques ont été complétés au moment de la phase critique par hémocultures et même par examens bactériologiques du liquide céphalorachidien. En outre, le personnel infirmier et médical a été soumis à des examens bactériologiques oropharyngés.

3.3. *Prophylaxie de la dénutrition.* Le syndrome d'irradiation globale aiguë s'accompagne d'une dénutrition importante. Il est nécessaire, dès la phase de latence, de mettre en œuvre un régime permettant de maintenir les équilibres thermiques et nutritifs et même de constituer des réserves en vue de la phase critique. En outre, une surveillance métabolique doit être exercée.

3.3. 1. *Diététique* (tableau 2). Dans le cas

Tableau 2. *Prophylaxie de la dénutrition: diététique*

Apport Calorique	2000 à 3000 Cal/j
Apport Hydrique	2 l/j
Apport Glucidique	250 à 350 g/j
Apport Protidique	100 à 150 g/j
Apport Lipidique	60 à 100 g/j
Apport Minéral	Fonction des concentrations sanguines
Apport Vitaminique	A, B ₁ , B ₄ , B ₆ , C, D, P, PP, K.

présent, l'apport calorique a été de 2000 à 3000 calories par jour. L'apport hydrique était de deux litres par jour. L'équilibre organique a été établi sur les bases d'un apport glucidique et protidique prépondérant et d'un apport lipidique restreint. L'équilibre minéral a été maintenu en fonction des résultats biochimiques.

Une recharge vitaminique complète a été constituée on administrant les vitamines A, B₁, B₄, B₆, C, D, P, PP et K.

3.3. 2. *Surveillance métabolique.* Une surveillance métabolique systématique a été instituée. Elle comportait tout d'abord des test réguliers de digestibilité.

Ainsi que cela a été exposé dans l'observation clinique, l'étude des constantes biochimiques, sanguines et urinaires a été régulièrement effectuée en particulier en ce qui concerne le métabolisme protidique et minéral.

3.4. *Prophylaxie de l'hémorragie.* La prophylaxie de l'hémorragie réclame la mise en œuvre d'abord d'une surveillance stricte, ensuite d'une prévention appropriée.

3.4. 1. *Surveillance de l'hémorragie.* La surveillance des signes hémorragiques a été mise en place dès la période de latence et poursuivie pendant toute la période critique. Elle comportait les examens cliniques habituels:

—dépistage de pétéchies cutanées ou muqueuses,

—signe du lacet,

—etc. . . .

Au niveau du tube digestif, l'examen systématique des selles par gammaspectrométrie permettait, après injection de Fer 59 de détecter des hémorragies de l'ordre de 50 cm³.

L'examen cytologique urinaire a été réalisé quotidiennement. Enfin, ont été effectués sur él plan hématologique, des examens thrombo-él astographiques quotidiens, l'étude des divers facteurs de la coagulation et l'estimation de l'activité fonctionnelle des thrombocytes.

3.4. 2. *Prévention de l'hémorragie.* La prévention de l'hémorragie a comporté:

—une alimentation fluide dès que nécessaire,

—un surcharge en vitamines antihémorragiques,

—l'administration prophylactique d'acide ε—aminocaproïque.

3.5. *Prophylaxie de l'aplasie médullaire.* La prophylaxie de l'aplasie médullaire a été basée sur la surveillance hématologique et les prévisions thérapeutiques.

3.5. 1. *Surveillance hématologique.* La surveillance hématologique a été organisée de façon à fournir des informations complètes, fréquentes et contrôlées.

Ainsi que cela a été exposé dans l'observation clinique, l'évolution hématologique a été suivie en ce qui concerne les différentes lignées cellulaires sanguines, les différents territoires médullaires et par l'incorporation de Fer 59. La fréquence des examens a été au moins quotidienne et à certaines périodes multi-quotidiennes. Les examens ont été effectués simultanément dans

deux laboratoires différents et parfois dans trois afin d'exercer un contrôle strict. De toute façon, une planification très minutieuse des prélèvements sanguins et l'utilisation de micro-méthodes ont permis d'effectuer des milliers d'examen hématologiques et biochimiques avec une soustraction totale de 1 litre de sang en en deux mois.

3.5. 2. *Prévisions thérapeutiques.* Compte tenu du bilan dosimétrique et biologique, la phase de latence a été mise à profit pour la prévision des traitements hématologiques éventuels qu'il conviendrait d'instituer à la phase critique. Le premier souci a été d'effectuer le groupage sanguin du patient d'une façon extrêmement détaillée et dans deux laboratoires différents. Le phénotype a été établi concernant les systèmes A.B.O., MNS, P, RH, Kell, Lewis, Duffy, Kidd et Lutheran (Tableau 3). Toutes les démarches ont été effectuées auprès des organismes compétents pour faire effectuer dans les heures qui suivraient la demande, des différentes transfusions sanguines éventuelles. Pour le sang total, les donneurs aussi voisins que possible avaient été sélectionnés. En ce qui concerne l'obtention de concentrés d'érythrocytes, de thrombocytes et de granulocytes, la possibilité de l'obtention présentait un degré croissant de difficultés. En effet, sont nécessaires :

- pour les érythrocytes 4 donneurs,
- pour les thrombocytes 12 donneurs,

—pour les granulocytes 60 donneurs.

Ceci explique que certaines de ces transfusions particulières ne pouvaient être envisagées que sur des indications thérapeutiques impérieuses. Enfin, tout avait été prévu pour des greffes éventuelles de moelle osseuse. Étant donné que le patient appartenait à une famille nombreuse de 6 enfants, le groupage sanguin de ses ascendants et collatéraux a été effectué (tableau 3). Il a permis de mettre en évidence la possibilité d'utiliser, comme donneurs extrêmement voisins, le père et les deux frères. Quelques donneurs supplémentaires n'appartenant pas à la famille avaient été sélectionnés.

3.6. *Conditionnement psychique.* La phase de latence, sans être caractérisée par l'euphorie, peut être considérée comme n'entraînant aucune inquiétude chez le patient.

Par contre, dès les premières manifestations de la phase critique, on est en droit de s'attendre à un effondrement psychologique, compte tenu du caractère de l'affection. Aussi, le conditionnement psychique du malade a-t-il été préparé dès la phase de latence. On a tenu essentiellement à assurer sa distraction au moyen des émissions radiophoniques et de la télévision. La lecture a été proscrite du fait de l'impossibilité d'obtenir une stérilité convenable du document. En outre, le patient a pu converser à distance avec sa famille, ce qui a été, pour lui, un soutien moral considérable.

Tableau 3. Groupage sanguin de la famille

Date de naissance	Père 24.4.09	Mère 16.6.11	Sœur n°1 4.11.30	Sœur n°2 7.9. ?	Sœur n°3 7.10.35	Frère n°1 3.3.42	Frère n°2 30.4.47	Malade
<i>Systemes</i>								
A.B.O.	A ₂	O	O	O	O	A ₂	A ₂	A ₂
MNS	M/Ss	N/Ss	MN/Ss	MN/Ss	MN/Ss	MN/Ss	MN/Ss	MN/Ss
P	P ₂	P ₂	P ₂	P ₂	P ₂	P ₂	P ₂	P ₂
RH	CCD.ec	CcD.ec	CCD.ec	CcD.ec	CcD.ec	CdD.ec	CcD.ec	CCD.ec
Kell	K—	K—	K—	K—	K—	K—	K—	K—Kpa
Lewis	Le(a—b+)	Le(a—b+)	Le(a—b+)	Le(a—b+)	Le(a—b+)	Le(a—b+)	Le(a—b+)	Le(a—b+)
Duffy	Fy(a+)	Fy(a+)	Fy(a—)	Fy(a—)	Fy(a+)	Fy(a—)	Fy(a+)	Fy(a+)
Kidd	Jk(a—)	Jk(a+)	Jk(a—)	Jk(a—)	Jk(a—)	Jk(a+)	Jk(a+)	Jk(a+)
Lutheran	Lu(a—)	Lu(a—)	Lu(a—)	Lu(a—)	Lu(a—)	Lu(a—)	Lu(a—)	Lu(a—)

Les médications myélotoxiques n'ont, cependant, été utilisées qu'à la demande, à la phase critique.

3.7. *Télésurveillance continue.* La phase de latence a également été mise à profit pour mettre en place une télésurveillance continue. Celle-ci consistait dans la possibilité de conversations par interphone et de surveillance visuelle par télévision. Par ailleurs, pouvaient être enregistrés à distance :

—la température ambiante, la respiration, la température du malade, le pouls et la tension artérielle, l'électrocardiogramme et l'électroencéphalogramme.

Les examens radiographiques pouvaient être effectués dans l'antichambre au travers de la chambre et du caisson stériles. Enfin, la totalité des informations était répercutées à distance sous la surveillance jour et nuit du personnel infirmier. Le dispositif avait un système d'alarme pré-réglé sur des seuils concernant respectivement la température, le pouls et la respiration.

4. *Traitement au cours de la phase de crise*

4.1. *Principe d'action thérapeutique.* Au moment où la télésurveillance continue a donné l'alarme pour la première manifestation critique, les traitements prophylactiques envisagés jusqu'ici devaient faire place au traitement héroïque. Ceci devait permettre de compenser dans les meilleurs délais les différents troubles se manifestant. Mais, de toute façon, des questions extrêmement angoissantes d'indications thérapeutiques devaient se poser pendant les semaines de la phase de crise.

Le premier principe de notre action thérapeutique a été d'envisager le minimum d'interventions.

"Primum non nocere" dit le vieil adage médical mais, en outre, cette prudence thérapeutique devait également permettre a posteriori d'interpréter bien plus facilement l'évolution des phénomènes. Notre deuxième principe d'action thérapeutique a consisté à adapter d'une façon aussi étroite que possible le traitement aux manifestations. Il s'est donc agi, dans tous les cas, de traitements focalisés sur des objectifs extrêmement précis.

4.2. *Traitement du syndrome fébrile.* Le syndrome fébrile s'est manifesté brutalement au

21ème jour et a persisté sous forme d'une hyperthermie permanente entre 38 et 40°C pendant 4 semaines (Fig. 1). Il convient de rappeler que les deux premières semaines du syndrome fébrile ont coïncidé avec la crise hématologique alors que les deux dernières ont suivi la restauration hématologique.

Cette manifestation pose évidemment de nombreux problèmes pathogéniques concernant l'hyperthermie qui peut être d'origine infectieuse, toxique, métabolique, etc. . . . De fait, la distribution des doses reçues au niveau de la moelle et au niveau des viscères peut conduire à l'hypothèse que le syndrome fébrile a été en relation avec trois types de phénomènes :

- manifestations cataboliques générales,
- syndrome hématologique,
- syndrome viscéral.

En effet, les doses absorbées au niveau de la cavité abdominale sont de l'ordre de 600 à 800 rads et les portions terminales de l'intestin ont subi des irradiations dépassant 1000 rads. Bien que les hémocultures soient restées négatives et qu'aucune hémorragie intestinale n'ait été décelée, il est vraisemblable que des passages toxiques et bactériens se soient produits sans aboutir à un état septicémique. Ce sont ces considérations qui nous ont guidés dans les indications thérapeutiques pour le syndrome fébrile.

Les moyens de traitement utilisés ont consisté, tout d'abord, dans la réfrigération par abaissement de la température ambiante et par couverture de glace sur le patient. Nous n'avons utilisé ni les antipyrétiques, ni l'hibernation, les médications possibles présentant un caractère trop myélotoxiques. Les antalgiques et les tranquillisants ont été utilisés sous forme de valium et de palfium. Il n'y a pas eu d'administration de corticoïde. Le gros problème a été celui de l'utilisation des antibiotiques. Dès les manifestations fébriles initiales extrêmement violentes avec état comateux et malgré la réponse négative de trois hémocultures, en 6 heures, le traitement antibiotique a été institué.

Le choix des antibiotiques a été déterminé par les antibiogrammes utilisés sur la flore intestinale stabilisée (Tableau 4). Le spectre était couvert par l'emploi de colimycine et de virgimycine. Ces deux antibiotiques ont été administrés à

Tableau 4. Traitement du syndrome infectieux

<i>Candida</i>	<i>Mycostatine</i> +
<i>Enterocoque</i>	<i>Virgimycine</i> +
<i>Staphylocoque</i>	<i>Virgimycine</i> + <i>Pristinamycine</i> + <i>Erythromycine</i> + <i>Terramycine</i> + <i>Spiramycine</i> +
<i>Citrobacter</i>	<i>Colimycine</i> + <i>Streptomycine</i> + <i>Gentamycine</i> + Acide nalidixique (Negram) + <i>Tetracycline</i> + <i>Chloramphénicol</i> + <i>Kanamycine</i> -
<i>E. Coli</i>	<i>Colimycine</i> + <i>Streptomycine</i> - <i>Gentamycine</i> + Acide nalidixique (Negram) + <i>Tetracycline</i> - <i>Chloramphénicol</i> - <i>Kanamycine</i> -

Dr. Y. Chabbert.

doses massives et ce, pendant 4 semaines jusqu'à la fin du syndrome fébrile.

4.3. Traitement du syndrome hématologique.

4.3. 1. *Bases cliniques et dosimétriques.* Le syndrome hématologique a, de fait, débuté dès le jour de l'irradiation. Ses manifestations ont atteint un caractère éminemment critique à la fin de la troisième semaine et au début de la quatrième (cf. § 2). En ce qui concerne les granulocytes (Fig. 4):

- leur nombre absolu est resté inférieur à la normale du 3ème au 31ème jour,
- environ 1000 du 20ème au 25ème jour, avec un minimum de 14 mm³ au 21ème jour.

Les thrombocytes sont tombés (Fig. 8):

- au-dessous de 100.000 du 6ème au 33ème jour,
 - au-dessous de 50.000 du 13ème au 31ème jour,
- le minimum étant de 14.000 le 23ème jour.

À ces constatations cliniques, venaient s'ajouter les résultats dosimétriques. Ceux-ci se caractérisaient par une irradiation médullaire théorique de 550 rads et par une distribution hétérogène, avec un minimum de 2 à 300 rads au niveau de la tête, un maximum de plus de 4000 rads au niveau du pied gauche, et une irradiation pondérée prépondérante au niveau du bassin de 600 à 700 rads (cf. § 4.3).

4.3. 2. *Transplantation médullaire.* Sur les bases dosimétriques et cliniques précédentes, le problème essentiel qui se posait était celui d'une transplantation médullaire.

La dose médullaire théorique de 550 rads correspondait à une indication de greffe médullaire. Par contre, l'hétérogénéité de distribution et le sous-dosage relatif à moins de 300 rads de la moelle osseuse cervicale et céphalique contre-indiquaient, pour des raisons de conflit immunologique éventuel, la greffe médullaire.

Ce même sous-dosage laissait un léger espoir de restauration spontanée à partir des cellules souches survivant dans ces territoires. Aussi la décision a-t-elle été prise de prévoir une transplantation médullaire mais de ne l'effectuer que comme ultime ressource en cas de non restauration spontanée au cours de la 5^{ème} semaine.

4.3. 3. *Transfusion sanguine*. Les indications de transfusion sanguine étaient conditionnées par la nécessité de conserver intactes les chances de succès d'une transplantation médullaire. De ce fait, devait être évitée, dans toute la mesure du possible, toute perturbation hémato-logique extérieure. Ceci a conduit à écarter les transfusions de sang total et à leur substituer, soit des injections de plasma, soit des transfusions de concentrés cellulaires. Les indications de transfusion de concentrés érythrocytaires étaient fondées sur l'apparition de signes d'anoxie cardiaque ou cérébrale.

Les indications de transfusion thrombocytaire reposaient sur l'apparition de signes manifestes d'hémorragie.

Les indications de transfusion de concentrés granulocytaires étaient liées à l'apparition d'un état septicémique impossible à juguler par les antibiotiques.

Seules, les transfusions de concentrés érythrocytaires ont dû être effectuées à l'apparition de signes manifestes d'anoxie cardiaque au cours de la 5^{ème} semaine.

5. *Traitement au cours de la phase de rémission*

La phase de rémission a commencé la 3^{ème} semaine, à la fin du syndrome fébrile. De fait, il ne s'est pas agi cliniquement d'un retour complet à la normale mais un état sub-fébrile aux environs de 38°C a persisté. Il était, selon toute vraisemblance, lié à l'évolution des radiolésions du pied et de la jambe gauches dont l'observation clinique et le traitement sont présentés ultérieurement (Section III).

Sur le plan général, la conduite thérapeutique, au cours de la phase de rémission a eu pour premier objectif de ramener le patient à des conditions normales d'existence. Elle a eu pour second objectif de le maintenir, toutefois, dans des conditions particulières du fait de l'évolution du syndrome d'irradiation locale du membre inférieur gauche.

C'est ainsi que le séjour sous triple enceinte a

été maintenu pour assurer une asepsie complète des plaies cutanées.

Le retour à l'ambiance bactériologique normale ne s'est effectué que par paliers:

—sortie du caisson avec maintien en chambre stérile,

—sortie de la chambre stérile et,

—retour en Belgique.

Dans le domaine de la diététique, le régime alimentaire maintenu stérile pendant les phases de latence et de crise a cessé de l'être à la fin du 2^{ème} mois; en même temps, un régime de suralimentation était instauré.

Le conditionnement psychique a été spontanément amélioré du fait de la prise de conscience par le patient de sa restauration générale. Toutefois, l'évolution douloureuse des radiolésions cutanées du membre inférieur gauche a nécessité la continuation du programme de distraction.

En outre, l'autorisation des visites familiales a été d'un appoint notable.

III. **RADIOLÉSIONS DU MEMBRE INFÉRIEUR GAUCHE ÉTUDE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE**

Lors de l'accident du 30 décembre 1965, la victime a subi une irradiation dont les exposés précédents ont précisé les circonstances et la dosimétrie.

Rappelons brièvement que les reconstitutions de l'accident ont révélé que la dose reçue part d'un maximum de 5.000 rads au niveau de l'avant pied et des orteils pour passer à 3.000 au niveau du torse, à 2.000 au niveau des chevilles, à 1.200 au niveau du pubis et décroître enfin en allant de bas en haut, d'avant en arrière et de gauche à droite pour atteindre 150 rads dans la région occipitale.

Il fallait s'attendre en conséquence à ce que le syndrome irradiatif général se complique à plus ou moins brève échéance d'une radionécrose très sévère au niveau du pied gauche.

Le patient a signalé qu'au moment de l'accident il a éprouvé très nettement une sensation de chaleur au niveau du pied et de la jambe gauches. Ce phénomène ne serait pas explicable uniquement par la température du réacteur, et en ce cas, il revêt un intérêt particulier en ce sens qu'il représente une sensation subjective directe du rayonnement.

1. *Evolution Clinique*

L'évolution totale du syndrome local a pris dans la phase aiguë que nous décrivons ici environ trente semaines.

L'érythème discret qui s'est montré vers la fin de la première semaine au niveau du pied et de la jambe s'accroît au cours de la seconde semaine en même temps qu'apparaissent l'épilation de la jambe et une première phlyctène au bord interne de la voûte plantaire.

Pendant la troisième semaine alors que les phlyctènes s'étendent depuis les orteils jusqu'aux malléoles on voit survenir l'œdème et les douleurs.

Au cours des semaines 4 et 5, les phlyctènes vont confluer, s'ouvrir en laissant échapper une sérosité claire et finalement se détacher pour laisser le derme à nu sur toute la face inférieure du pied jusqu'au talon.

La 6ème semaine est marquée par l'extension des phlyctènes à la face supérieure du pied dans son tiers antérieur; la chute des ongles 2 et 5 alors qu'une réépidermisation s'amorce au niveau des chevilles et de la voûte plantaire.

Les quatre semaines suivantes voient s'arrêter progressivement la réépithélisation pendant que les parties dénudées se couvrent d'une substance de consistance relativement résistante, de 1 à 2 mm d'épaisseur et d'aspect blanc laiteux qui se renouvelle aussitôt qu'on l'enlève. L'examen histologique de cette substance montre des tissus ayant subi une nécrose coagulante sans structure apparente, limitée en bordure par un exsudat formé de polynucléaires.

Vers la 11ème semaine, le tableau se présente comme suit: le pied est œdématisé, recouvert sur la face inférieure et son tiers supéro-antérieur de la substance décrite plus haut qui englobe également les orteils. L'œdème de la jambe a régressé ainsi que l'érythème. A partir de ce moment, l'évolution torpide se poursuivra à un rythme ralenti pendant que les douleurs vont en progressant.

La sécrétion muqueuse recouvrant le pied, l'œdème du pied, de la jambe et de la cuisse et surtout la douleur évoluent par poussées successives de durée variable et d'intensité croissante.

Au cours de la 16ème semaine, le patient dont l'état général est très satisfaisant sera transféré

dans le Service de Chirurgie du Professeur Morelle à l'Université de Louvain.

Pendant les semaines suivantes, l'œdème et l'érythème de la jambe et de la cuisse s'accroissent pendant que l'état du pied se dégrade progressivement présentant à côté d'hyperkératoses et de télangiectasies, de véritables zones de nécrose mettant à nu les articulations des orteils. Les douleurs sont difficiles à supporter malgré les analgésiques.

Une sympathectomie lombaire est effectuée au cours de la 24ème semaine. À la suite de cette intervention, la douleur semble changer d'aspect, devenant plus superficielle mais tout aussi aiguë. Par contre, l'œdème régresse rapidement tant au niveau de la jambe que de la cuisse, au point que la jambe gauche est nettement plus mince que la droite. Les tissus deviennent flaccides et pâles; quant aux lésions du pied, elles ne semblent pas être influencées par ce traitement.

Devant cette évolution torpide de la nécrose et la douleur insupportable au point que l'état général du malade recommence à décliner, il a fallu procéder à l'amputation au cours de la 25ème semaine.

L'état général semble avoir reçu un coup de fouet favorable après cette intervention. Au bout de deux semaines, les douleurs de projection ont pratiquement disparu; l'appétit et le sommeil reviennent et le malade reprend du poids très rapidement.

La plaie suinte pendant quelques jours; un liquide d'apparence purulente mais stérile à l'examen et à la culture s'écoule encore pendant 2 à 3 semaines. La remise en traction et l'administration de protéines humaines au cours de la semaine 28 remettent les choses dans l'ordre. Les injections de padutine sont arrêtées et au cours de la trentième semaine le malade rejoint son domicile après avoir déjà entamé sa rééducation motrice.

2. *Examens complémentaires*

2.1. *Examens radiographiques.* Les radiographies ont été faites à des intervalles réguliers. À la 6ème semaine, elles montrent un tissu osseux sans altération nette visible. À la 8ème semaine, on voit des décalcifications microgéoïques à l'extrémité du pied gauche.

Les images prises ultérieurement montrent

l'aspect paradoxal d'une structure osseuse qui se détériore progressivement à droite alors qu'elle semble bien conservée à gauche.

M. Lacroix a interprété ces images comme celles d'un os sidéré n'ayant plus aucune vitalité et en tout cas aucun métabolisme calcique.

2.2. *Examens thermiques.* La thermographie effectuée au cours de la 1ère semaine n'a rien révélé de particulier si ce n'est peut être une légère hypothermie à gauche.

La thermométrie cutanée effectuée fin juin montre des valeurs égales à gauche et à droite sauf pour la zone du mollet et du coup de pied gauche où la température est inférieure de 2 à 3 degrés à celle de la région opposée.

2.3. *Examens électrologiques.* L'examen électromyographique effectué le 17 juin a montré à la contraction des tracés typiquement myogènes. Au repos, on détecte une activité de type neurogène. Les tracés myogènes ressemblent à ceux détectés dans les myodystrophies, notamment des potentiels finement dentelés à pointes brèves d'amplitude abaissée. Ceci correspond à une atteinte de la fibre musculaire même, en opposition avec les affections neurogènes où des unités entières sont éliminées. La détection de potentiels fibrillaires de type neurogène dans plusieurs muscles plaide pour une dénerivation de plusieurs fibres musculaires. Le grand intérêt de cet examen a été de révéler en face des lésions nettes de la jambe un état fonctionnel relativement normal des muscles de la cuisse.

2.4. *Examens postopératoires.* Parmi les examens postopératoires, signalons que l'examen histologique se poursuit actuellement. Nous n'avons pas encore tous les renseignements dont nous souhaiterions disposer. Nous espérons pouvoir établir la corrélation entre la dose et les dégâts tissulaires.

Une artériographie pratiquée sur la pièce a montré que les artères principales étaient dégagées. Enfin, une étude approfondie des lésions osseuses est actuellement en cours dans le laboratoire du Prof. Lacroix à Louvain.

3. Conduite thérapeutique

3.1. *Informations de base.* La conduite thérapeutique a été dominée par les informations dosimétriques et l'évolution clinique.

Lorsqu'on a été informé après reconstitution de l'accident, des doses absorbées au niveau

du pied et de la jambe, comprises entre 2.000 et 5.000 rads et leur répartition pratiquement homogène, il est apparu clairement que la probabilité de restauration spontanée au niveau du pied était quasi nulle et au niveau de la jambe fortement compromise.

L'évolution clinique est venue confirmer tout au long des semaines les prévisions basées sur la dosimétrie tant en ce qui concerne les lésions cutanées que les lésions profondes musculaires, vasculaires et osseuses. L'étude de la pièce opératoire est venue apporter une ultime information sur le bien-fondé des observations précédentes.

3.2. *Indications thérapeutiques.* Les indications thérapeutiques ont été posées compte tenu des informations de base précédentes et dans un esprit éminemment conservatif.

Le premier objectif était la prophylaxie contre l'infection et toute agression externe, afin de permettre une observation des lésions cutanées aussi pure que possible et d'éviter toute complication, perturbation ou aggravation.

Le deuxième objectif était d'épuiser toutes les possibilités du traitement médical, en particulier par administration de produits nouveaux tels que la Padutine.

Le troisième objectif était de ne recourir aux interventions chirurgicales qu'en cas de nécessité et en commençant par les moins mutilantes, c'est ainsi que s'est successivement posée la question de la sympsectomie lombaire, des greffes cutanées, de l'amputation au niveau du pied, de la jambe et au niveau de la cuisse.

3.3. *Traitements effectués.* De fait, comme on s'y attendait, on a été contraint d'aboutir finalement à l'amputation haute au niveau de la cuisse.

Mais on n'a été conduit à celle-ci qu'après avoir épuisé toutes les autres possibilités thérapeutiques.

3.3. 1. *Traitement prophylactique.* Le traitement prophylactique a consisté essentiellement dans la prévention de l'infection. Celle-ci a été assurée par la mise du patient dans un caisson stérile même après la restauration du syndrome de l'irradiation globale aiguë.

Elle a été complétée par une toilette bi-quotidienne des lésions cutanées à l'aide de sérum physiologique de pulvérisation à la Néomycine et d'application de gaze imprégnée.

Un contrôle bactériologique systématique et quotidien a permis d'éviter toute pollution microbienne.

3.3. 2. *Traitement médical.* Le traitement médical a constitué en des injections de Padutine. Celles-ci ont débuté aussitôt après que le danger d'hémorragie dû au syndrome général ait semblé écarté et que la tension artérielle soit revenue à une valeur presque normale. Les injections ont été poursuivies même au-delà de l'amputation à titre préventif de l'altération du moignon. Si la padutine a obtenu des succès remarquables dans certaines radionécroses, il semble que ce soit dans des irradiations par rayonnements mous ou moyennement durs maintenant en profondeur le substratum relativement sain.

Dans le cas présent où l'extrémité inférieure du membre gauche a été prise en masse par des rayonnements pénétrants, son effet n'a pas eu la possibilité de se manifester.

Le deuxième aspect du traitement médical est celui du traitement de la douleur; malgré les antalgiques les plus puissants renouvelés jusqu'à 5 fois au cours d'une même nuit, il s'avérait impossible de supprimer une douleur qui compromettait l'appétit, le sommeil et même le repos, ayant pour corollaire une dégradation progressive de l'état général.

3.3. 3. *Traitement chirurgical.* Le premier traitement chirurgical qui s'est imposé a été celui de la douleur par sympathectomie lombaire. La sympathectomie a modifié l'aspect de la douleur. La douleur profonde paroxystique a fait place à une douleur plus superficielle, continue mais tout aussi aiguë. Par contre, l'érythème et l'œdème de la jambe et de la cuisse ont régressé en quelques jours montrant brusquement l'atrophie quasi totale des muscles de la jambe. Aussitôt après est apparue une escarre nécrotique au niveau du mollet, à l'endroit sur lequel reposait la jambe posée en porte-à-faux en raison des lésions du talon. Pour lutter contre les douleurs, il restait éventuellement à envisager la névrotomie qui laisse malheureusement souvent des séquelles sensitives et même motrices. Les greffes cutanées en vue de parfaire la restauration incomplète au niveau du pied ont été envisagées à un certain moment; elles n'ont pas été exécutées puisque le substratum ne permettait sûrement pas leur

conservation et, peut-être, pas même leur prise.

La seule solution restait l'amputation. Vu la nécessité de pouvoir intervenir à une hauteur où le tissu de recouvrement permette d'envisager une cicatrisation normale, il a fallu fixer le niveau de section à mi-cuisse. Les examens cliniques et l'électromyographie ont permis de considérer cette zone qui a cependant reçu 1.500 rads environs, comme relativement normale du point de vue fonctionnel et tégumentaire. Les examens histologiques dont nous disposons actuellement ont confirmé le bien-fondé de cette hypothèse. La cicatrisation relativement ralentie de la plaie peut être due à l'œdème encore présent au moment de l'intervention. De plus, à ce moment, les protéines sanguines qui avaient cependant été relevées par plusieurs injections de protéines humaines atteignaient encore un niveau assez bas. Nous avons vu que l'administration de protéines humaines et la remise en traction ont été suivies d'une cicatrisation complète. Actuellement, le moignon est sain et l'état général semble excellent au point que le patient a même dépassé son poids normal avant l'accident et qu'il se déplace avec facilité à l'aide de béquilles en attendant de recevoir sa prothèse.

Cette conduite thérapeutique aboutissant à une amputation haute a été finalement parfaitement acceptée par le patient qui a compris que l'on avait auparavant épuisé toutes les autres possibilités de traitement.

CONCLUSION

L'observation clinique et le traitement de la personne ayant subi cette irradiation accidentelle, offrent un grand intérêt à de nombreux points de vue.

Dans le domaine de la dosimétrie, il a été possible, par des études poussées et par reconstitutions successives de l'accident, d'acquérir des notions précises sur les doses absorbées. La première constatation est celle de l'importance de l'irradiation globale de l'ordre de 500 rads en moyenne et de la sur-exposition locale du pied gauche atteignant 5.000 rads. Une deuxième constatation aussi importante est celle de l'hétérogénéité de distribution spatiale des doses absorbées allant de 200 à 300 rads à la tête à plus de 1.000 rads au pubis. Il en est

résulté la nécessité d'une interprétation dosimétrique biologique, en particulier en ce qui concerne la répartition des doses médullaires; ceci a conduit à l'estimation d'une dose médullaire théorique de 550 rads et d'une dose médullaire équivalente de 400 rads.

Dans le domaine des investigations cliniques et biologiques relatives au syndrome d'irradiation globale, plusieurs observations méritent mention. La phase de crise a été caractérisée par un syndrome fébrile dont la durée a largement dépassé la restauration hématologique et dont l'explication peut être trouvée soit dans un syndrome viscéral soit dans un syndrome toxi-infectieux. Le syndrome hématologique proprement dit a évolué de façon classique; il a pu être étudié dans toute sa pureté du fait de l'absence d'interférences thérapeutiques inadéquates. Sa gravité est apparue comme la plus sévère parmi les observations accidentelles humaines actuellement connues. Parmi les investigations pratiquées, celles qui ont présenté le plus d'intérêt pour l'étude clinique et la conduite thérapeutique ont été: les diverses numérations globulaires sanguines, les ponctions médullaires comparées en différents points du squelette et les transferts moelle-sang par myélémie. Les résultats des nombreux examens biochimiques ont montré l'intérêt que l'on peut attacher à l'élimination des acides aminés. Enfin, l'étude des caryotypes provenant de cultures de cellules sanguines, a mis en évidence de très nombreuses modifications chromosomiques; l'analyse quantitative des dicentriques et des cassures a permis d'aboutir, dans les deux cas, à une évaluation de la dose globale moyenne de l'ordre de 500 rads confirmant convenablement les autres données dosimétriques.

Dans le domaine de la conduite thérapeutique, ce cas d'irradiation accidentelle offrait un grand intérêt mais présentait de nombreuses difficultés. En ce qui concerne le syndrome d'irradiation globale aiguë, l'importance des doses reçues le situait dans l'éventail des irradiations létales avec chance de survie inférieure à 50%. L'hétérogénéité de distribution des doses absorbées contre-indiquait, sauf comme ultime recours, toute transplantation médullaire.

Le traitement a reposé, tout d'abord, sur une

prophylaxie très minutieuse de la dénutrition, de l'infection et de l'hémorragie, mise en œuvre dès la phase de latence. Pendant la phase de crise, le syndrome fébrile a été traité par administration rationnelle d'antibiotiques. Les seules transfusions pratiquées ont été celles de concentrés d'érythrocytes au 30ème jour devant les signes d'anoxie cardiaque.

Le syndrome de surexposition locale du membre inférieur gauche a présenté plusieurs points d'intérêt. La prophylaxie de l'infection par isolement dans des conditions stériles rigoureuses a permis d'étudier parfaitement l'évolution des lésions cutanées. Le traitement médical à la padutine n'a pu aider à la restauration spontanée du fait de l'importance des doses reçues comprises entre 3.000 et 5.000 rads et du caractère massif de l'irradiation par des rayonnements très pénétrants. Il a été finalement nécessaire de se résoudre à pratiquer une amputation haute à la cuisse en présence de l'évolution nécrotique et des phénomènes douloureux.

Il est un enseignement de caractère général et non le moindre que l'on peut tirer de ce cas d'irradiation accidentelle. C'est l'intérêt de pouvoir effectuer, aussi variés et complets que possible, toutes les études dosimétriques, toutes les investigations cliniques et biologiques et tous les actes thérapeutiques; c'est également la nécessité de disposer d'une équipe cohérente et compétente s'appuyant sur des laboratoires hautement spécialisés. C'est finalement la démonstration de l'efficacité du travail d'équipe et de la collaboration inter-disciplinaire.

REMERCIEMENTS

Les auteurs adressent leurs plus vifs remerciements à toutes les personnes qui, sans compter leur temps, ont apporté leur aide précieuse: —les laboratoires d'analyses médicales de la Fondation Curie, —la Section de Protection contre les Radiations, —le Groupement Technique, et —les laboratoires du Département de Protection Sanitaire du Centre d'Études Nucléaires de Fontenay-aux-Roses; —ainsi que tous les laboratoires médicaux ou hospitaliers, français ou étrangers.

DISCUSSION

A. DUNJIC (*Belgique*):

Quels ont été, à part le vomissement, les autres troubles digestifs présentés par la victime?

R. LE GO:

Il y a eu des nausées et vomissements au cours des premières heures de l'arrivée du malade à Paris. Les vomissements se sont calmés au bout de quelques heures. Les nausées ont persisté 24 heures. Puis tous les troubles digestifs se sont amendés définitivement. En particulier, il n'y a pas eu à déplorer d'hémorragie digestive, malgré les doses importantes (600-700 rads) reçues par la partie inférieure de l'abdomen.

M. GIUBILEO (*Euratom*):

Vorrei sapere se è stata studiata l'evoluzione della spermatogenesi ed eventualmente sono stati fatti rilievi di alterazioni cromosomiche delle cellule germinali.

H. JAMMET:

Examens spermatogénèses? Ils ont été faits et ont montré dès la deuxième semaine une disparition des spermatozoïdes. Il n'a pas été fait d'examen cytogénétiques des spermatozoïdes.