

ÉTUDE DE SIX CAS D'IRRADIATION TOTALE AIGUË ACCIDENTELLE

par H. JAMMET, G. MATHÉ, B. PENDIC, J.-F. DUPLAN, B. MAUPIN,
R. LATARJET, D. KALIC, L. SCHWARZENBERG, Z. DJUKIC et J. VIGNE

[Hôpital Curie, Hôpital Hérold (Association Claude-Bernard), Paris,
et Centre de Transfusion de l'Armée, Clamart (Seine).]

INTRODUCTION

Les cas d'irradiation totale aiguë accidentelle sont rares. Nous rapportons ici l'étude de six observations récentes. Elles méritent en fait une monographie, qui sera publiée dans les mois à venir. Nous avons pensé, cependant, qu'un article préliminaire sur les aspects dosimétrique, clinique et thérapeutique n'était pas dénué d'intérêt, ce d'autant plus qu'ont été pratiquées à cette occasion des transfusions hématopoïétiques. D'ailleurs, un article suit celui-ci, où est exposée la technique transfusionnelle, où sont développés les arguments en faveur de la prise effective de la greffe médullaire.

Le 15 octobre 1958, au centre d'études nucléaires de Vinca, en Yougoslavie, six personnes furent irradiées par des neutrons et des rayons γ provenant d'une réaction nucléaire. Tout laissait prévoir que les doses reçues avoisinaient ou dépassaient celles qui sont habituellement considérées comme léthales. Dès le lendemain, les malades étaient dirigés sur Paris et hospitalisés dans le service de radiopathologie de la Fondation Curie. L'évaluation exacte des doses de radiations reçues posait des problèmes ardu. Il devenait nécessaire de suivre l'évolution clinique pour la confronter avec les résultats physiques et poser en conséquence les indications thérapeutiques. Celles-ci dépendaient de l'irradiation subie. Or, les malades paraissaient inégalement atteints, l'un à dose subléthale, quatre à doses léthales et le dernier à dose supraléthale. Une telle distribution s'avérait exceptionnelle pour une étude rationnelle. Mais seuls nous ont guidés des impératifs médicaux souvent fort éloignés des considérations valables en expérimentation biologique. Le malade le moins irradié ne subit qu'un traitement classique, les cinq autres reçurent une transfusion de cellules hématopoïétiques. Quatre d'entre eux survivent actuellement en condition satisfaisante. Le plus irradié est décédé de complications viscérales, le trente-deuxième jour après l'irradiation, bien que la greffe médullaire ait assuré sa restauration sanguine. Ce sont leurs observations qui sont ici rapportées,

en étudiant successivement la dosimétrie, l'évolution clinique et la thérapeutique.

ÉTUDE DOSIMÉTRIQUE

Conditions de l'accident

L'accident est dû à un réacteur nucléaire expérimental qui doit fonctionner à une puissance pratiquement nulle. Il est constitué de barres d'uranium naturel plongeant dans un modérateur d'eau lourde contenue dans une cuve cylindrique métallique de 2 m de diamètre sur 2,30 m de haut. Il ne comporte pas de réflecteur. Du fait de son utilisation à un niveau sous-critique, il ne possède pas de carapace protectrice. Son fonctionnement est assuré grâce aux modifications du niveau d'eau lourde. Des barres de sécurité de cadmium permettent de bloquer la réaction. Il est possible d'introduire une source additionnelle de neutrons (radium-béryllium), (fig. 1a).

Le réacteur nucléaire est situé sur un bâti métallique haut de 4 m, au milieu d'une salle d'environ 100 m². Six personnes (V, M, G, D, H, B) se trouvent dans la salle, placées comme l'indique la figure 1b. Deux d'entre elles (G, D) sont au pupitre de commande, situé à 4 m environ du réacteur, les quatre autres (V, M, H, B) groupées auprès des installations électroniques situées dans un angle de la pièce, à une distance équivalente. L'expérience en cours consiste à effectuer des mesures de flux de neutrons dus à la fission spontanée ou après addition de la source de RaBe.

L'accident survient du fait de circonstances concourantes : élévation du niveau d'eau lourde et introduction de la source de RaBe. De ce fait, la réaction n'est plus contrôlée. Il en résulte une irradiation par neutrons et rayons γ . Ces derniers proviennent soit de la fission nucléaire, soit de la formation de produits à vie courte au sein du réacteur, soit de l'activation de matériaux situés dans la salle. Lorsque la chute des barres de sécurité bloque la réaction au bout de quelques minutes (3 à 7), l'émission de neutrons s'arrête, tandis que l'irradiation par rayons γ continue avec une décroissance caractéristique des radio-éléments formés.

Cette méthode d'évaluation de la dose reçue offre un caractère trop général et ne tient pas compte de diverses circonstances. C'est ainsi que le rayonnement γ a persisté après le rayonnement neutronique ; l'irradiation par neutrons a été relativement homogène, alors que, du fait de la multiplicité des sources d'émission, l'irradiation γ a été hétérogène dans la salle.

En outre, certaines personnes se sont déplacées au cours de l'irradiation : M, G, D, H, sont restés relativement immobiles, alors que V est revenu auprès du réacteur après l'arrêt, subissant un surplus d'irradiation γ ; B est sorti trois minutes pendant l'accident, d'où une irradiation réduite de moitié environ. La colonne 5 du tableau I donne les limites extrêmes d'irradiation γ . La dernière colonne 6 indique l'ordre de grandeur le plus probable de la dose totale en rem.

On constate que les six personnes peuvent être classées en trois groupes. Une première, V, a reçu une dose très élevée de l'ordre de 1 000 rem. Quatre autres (M, G, D, H) ont reçu entre 600 et 1 000 rem. La dernière B n'a reçu que 400 rem environ.

Le manque de précision au sujet des doses effectivement reçues a rendu difficile et délicate la prise des décisions thérapeutiques. En revanche, l'évolution clinique est venue pleinement confirmer la classification des six malades par ordre d'irradiation décroissante. Enfin les constatations faites au cours de l'examen des pièces d'autopsie de V ont permis de confirmer une irradiation sûrement comprise entre 700 et 1 200 rem.

ÉTUDE CLINIQUE

Symptomatologie générale

La symptomatologie générale des six personnes irradiées en totalité évolua conformément à ce que l'on sait du syndrome d'irradiation totale aiguë

(1, 3, 4, 12). Après une phase initiale de choc radiologique, une période de latence s'établit pendant deux à trois semaines, suivie d'une crise étalée sur les quatrième, cinquième et sixième semaines ; puis une amélioration apparut, coupée toutefois de phases évolutives interférentes.

Dès l'heure suivant l'accident et au cours du premier jour, les personnes exposées présentèrent les signes d'alarme du syndrome d'irradiation totale : asthénie, adynamie, dépression psychique, anorexie, nausées, vomissements, paresthésies des membres supérieurs, sudation. Le moins irradié, B, n'eut pas de vomissements. Le plus irradié, V, fut atteint en outre de diarrhée (tableau II).

Au cours de la période de latence de trois semaines, l'état général relativement bon offre un contraste avec l'évolution des troubles hématologiques, cutanés et viscéraux. Le plus irradié, V, présenta toutefois une altération marquée de l'état général, se traduisant par des épisodes fébriles les quatrième et cinquième jours. Les principales constatations faites au cours de cette période sont : une perte de poids de 0,3 à 2,3 kg avec minimum à la fin de la première semaine, la persistance de l'asthénie, des sueurs abondantes, une insomnie et des céphalées rebelles (Tableaux II et III).

Pendant la période de crise, de la quatrième à la septième semaine, on assista à un effondrement de l'état général. Des épisodes fébriles importants se situèrent au cours des quatrième et cinquième semaines, sauf pour le moins irradié B. Un véritable état de tufos s'installa, tandis que réapparaissent anorexie et nausées et que les sudations nocturnes devenaient profuses, concordant avec une diminution de la diurèse. Seul le moins irradié, B, ne présentait pas ce tableau alarmant.

A la suite des traitements pratiqués, et en particulier de la greffe hématopoïétique, quatre des malades (M, G, D, H) présentèrent à partir de la septième semaine une amélioration progressive de l'état

TABLEAU II

	Asthénie	Nausées	Vomissements	Diarrhée	Transpiration	Tufos
V	+++ 1 j.	+++ 1 j.	+++ 1 j.	+ 4 j.	+++	+++ 24-32 j.
M	+++ 1 j.	+++ 1 j.	+++ 1 j.	o	++	+ 24-30 j.
G	++ 1 j.	++ 1 j.	++ 1 j.	o	+++	± 30-35 j.
D	++ 1 j.	++ 1 j.	++ 1 j.	o	++	± 30-35 j.
H	++ 1 j.	++ 1 j.	++ 1 j.	o	+++	+ 32-38 j.
B	+ 1 j.	+ 1 j.	o	o	++	o

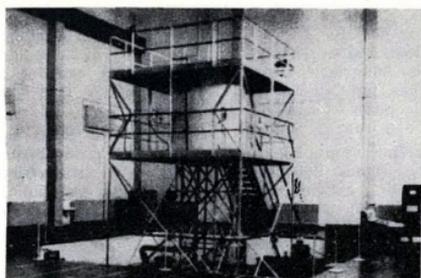
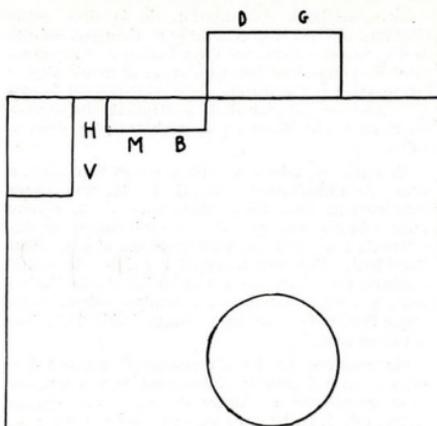


FIG. 1 a (ci-dessus) et 1 b (à droite).



Évaluation des doses de radiations reçues (Réf. 4, 6, 11).

Les mesures physiques effectuées sur place permettent d'évaluer l'ordre de grandeur de l'irradiation. Le flux total de neutrons thermiques déterminé à partir de l'activation de divers objets métalliques est trouvé de l'ordre de $2,10^{11}$ n/cm². Le pourcentage de neutrons rapides d'énergie moyenne 2,2 MeV, par rapport aux neutrons thermiques, est compris entre 6 et 8 p. 100. Le rapport des rayons γ d'énergie moyenne de 3 à 4 MeV aux neutrons thermiques est compris entre 2 et 4 et voisin de 3. Compte tenu du temps d'irradiation, la dose de rayons γ est estimée entre 450 et 1 000 r à l'emplacement des six personnes exposées. Les détecteurs individuels, films dosimètres et stylos électromètres complètement saturés, n'ont pu donner de renseignements sur l'ordre de grandeur de l'irradiation.

Dès leur arrivée à Paris, les six personnes irradiées sont soumises à une évaluation de la radio-activité induite dans le corps par les neutrons. L'appareil utilisé est un spectromètre γ à vingt-cinq canaux, permettant en particulier de mesurer la quantité

de Na 24 formé dans le corps entier. Les valeurs obtenues pour les différentes personnes par comparaison avec un fantôme équivalent sont données en μ C dans la première colonne du tableau I. Par le calcul, on peut en déduire la dose reçue, compte tenu du poids de chacun ; les valeurs correspondantes exprimées en rem sont données dans la deuxième colonne du tableau I. En adoptant pour le rapport des rayons γ aux neutrons thermiques le facteur 3, les doses reçues du fait de l'irradiation γ sont indiquées dans la colonne 3 du tableau I. La colonne suivante donne pour chaque personne irradiée la dose totale en rem, somme des doses partielles précédentes respectivement dues aux neutrons et aux rayons γ .

TABLEAU I

	(1) Na 24 (μ C)	(2) Dose n (rem)	(3) Dose estimée à partir de celle de n (rem)	(4) Dose totale calculée à partir de (2) et (3) (rem)	(5) Limite extrême d'irradiation (rem)	(6) Dose totale (rem)
V	82	210	630	840	450-1 000	1 000-1 200
M	75	214	642	856	450-1 000	700-1 000
G	76	230	690	920	450-1 000	700-1 000
D	63	256	768	1 024	450-1 000	700-1 000
H	53	174	522	696	450-1 000	600-800
B	45	102	306	408	250-500	300-500

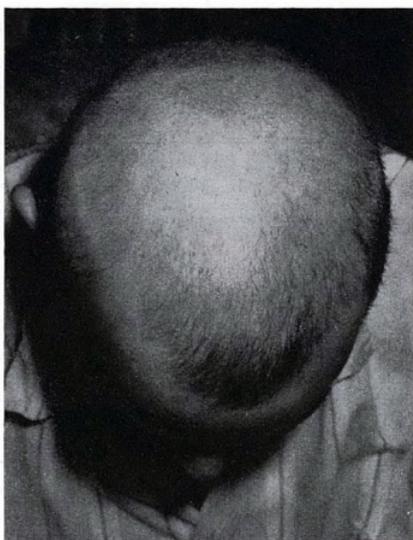
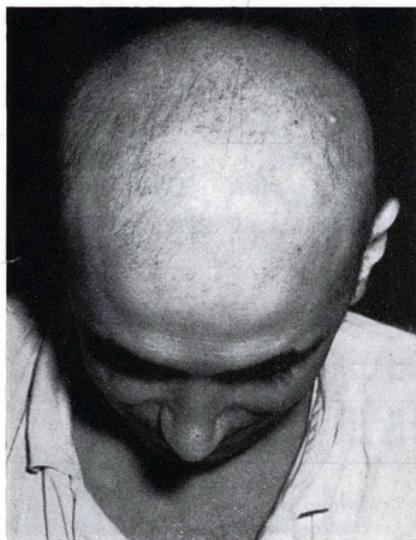


FIG. 2 a.

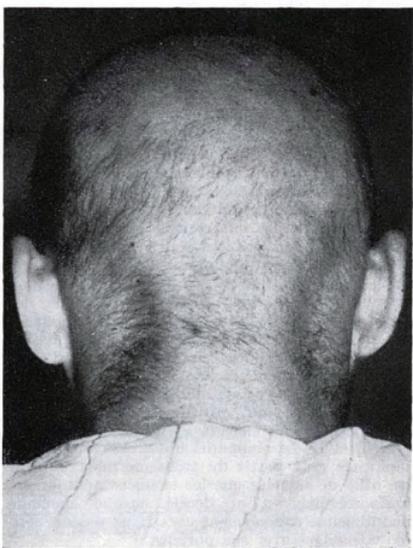
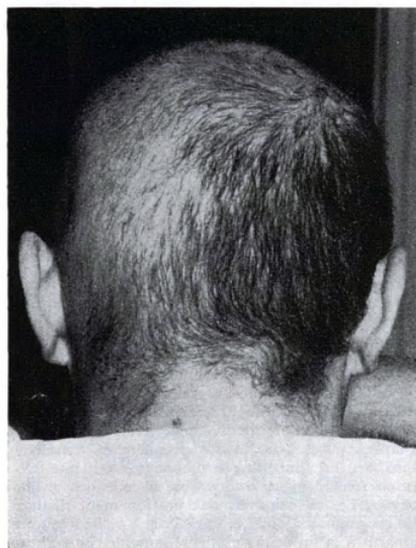


FIG. 2 b.

TABLEAU III

	Érythème	Conjonctivite	Épilation	Poids	Altérations du sperme	Complications et signes divers
V	++ 1 j.	++ 1 j.	Cheveux 14 j. Barbe 14 j.	— 2,3 kg 8 j. — 1,0 kg 28 j.	+++	Douleurs abdominales ⁺ . Perforation intestinale. Occlusion. Anurie. Ictère terminal.
M	++ 1 j.	+	Cheveux 16 j. Barbe 16 j.	— 1,6 kg 6 j. — 3,0 kg 118 j.	+++	Douleurs abdominales ⁺ .
G	++ 1 j.	+	Cheveux 18 j. Barbe 18 j.	— 0,5 kg 6 j. — 6,2 kg 118 j.	++	Douleurs abdominales ⁺ . Herpès.
D	+	+	Cheveux 14 j.	— 1,3 kg 6 j. + 9,0 kg 120 j.		Douleurs abdominales ⁺ . Irrégularité des règles. Herpès.
H	+	+	Cheveux 17 j. Barbe 17 j.	— 0,3 kg 6 j. + 5,6 kg 106 j.	+++	Douleurs abdominales. Subictère. Subocclusion.
B	0	+	Cheveux 20 j.	+ 0,6 kg 10 j. — 3,3 kg 82 j. — 2,6 kg 120 j.	+	Douleurs abdominales.

général, coupée cependant de phases d'altérations liées à des troubles viscéraux. L'entrée en convalescence ne débuta vraiment qu'à partir du troisième mois. Le malade le plus irradié, V, succomba au cours de la période de crise, le trente-deuxième jour. B, bien que moins atteint, présenta une reprise de l'état général plus lente.

Manifestations cutanées

Les manifestations cutanées ont été intéressantes à suivre au cours de l'évolution. Dès le premier jour, tous les irradiés, à l'exception de B, présentèrent un érythème net accompagné de conjonctivite. Un certain degré de pigmentation a pu être décelé à la fin de la deuxième semaine, mais c'est surtout une sécheresse de la peau qui s'est manifestée, accompagnée de desquamation chez le plus irradié, V. Tous les malades présentèrent une épilation, dont le début se situe du quatorzième jour pour le plus irradié, V, au vingtième jour pour le moins irradié, B. (Tableau III.) Bien qu'intéressant la totalité du corps, cette épilation a été surtout marquée au niveau du cuir chevelu et en particulier sur les aires frontales et occipitales (fig. 2 a). Les malades du sexe masculin, sauf B, présentèrent une épilation de la barbe. Il est à noter que, chez plusieurs d'entre eux, l'épilation crano-faciale a offert un caractère asymétrique (fig. 2), dû certainement à l'hétérogénéité de distribution du rayonnement γ secondaire. L'épilation du cuir chevelu a été quasi totale chez V, M, D et H. La réapparition des cheveux ne s'est manifestée qu'à partir du troisième mois. Il peut être utile de signaler que les examens ophtalmologiques réguliers n'ont décelé aucune anomalie cristallinienne et seulement chez H un œdème rétinien coïncidant avec son purpura.

Le syndrome hématalogique

Les troubles hématalogiques ont été suivis essentiellement au niveau du sang périphérique par des formules et numérations effectuées tous les deux à trois jours. Les examens ont été faits en double par deux laboratoires différents. Il convient de signaler, dès l'abord, que les résultats reflètent l'interférence de l'évolution hématalogique et des traitements appliqués.

Les examens pratiqués antérieurement à l'accident montraient un état hématalogique normal pour toutes les personnes irradiées, sauf pour D, qui présentait une légère diminution du nombre des érythrocytes et des leucocytes.

Les numérations pratiquées le premier jour ont servi de nouvelle base de référence pour l'évolution ultérieure. Il faut noter toutefois la présence d'une réaction immédiate sous forme d'une leucocytose allant de 9 à 11 000 cellules par millimètre cube, avec amorce d'une lymphopénie.

Pendant la période de latence, on assiste à une diminution progressive du nombre des cellules sanguines. La pente de décroissance, inégale selon le type de cellules, va en s'accroissant des érythrocytes aux lymphocytes en passant par les thrombocytes et les granulocytes. Pour les lymphocytes, il s'agit d'un véritable effondrement au cours des cinq premiers jours avec fluctuations ultérieures. Les granulocytes diminuent plus progressivement avec deux phases compensatrices à la fin des première et deuxième semaines. La chute des thrombocytes suit une évolution sensiblement comparable à celle des granulocytes. Les réticulocytes ont pratiquement disparu dès les premiers jours, et une « crise » réticulocytaire apparut à la fin de la deuxième semaine. Le nombre

Lymphocytes (milliers par mm³)

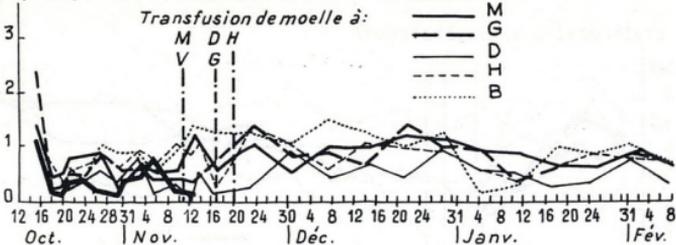


FIG. 3.

Granulocytes (milliers par mm³)

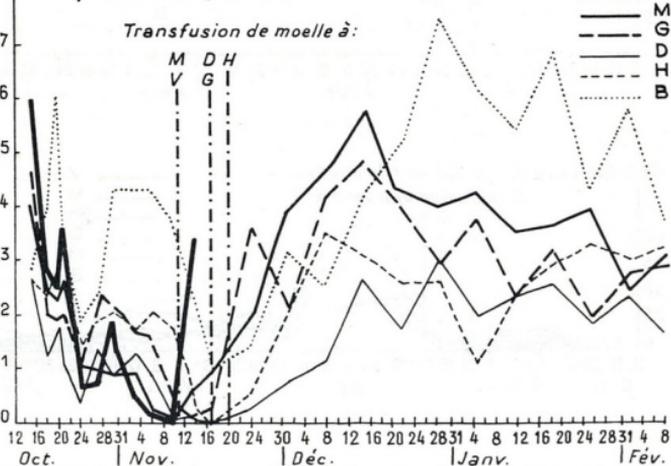


FIG. 4.

Thrombocytes (milliers par mm³)

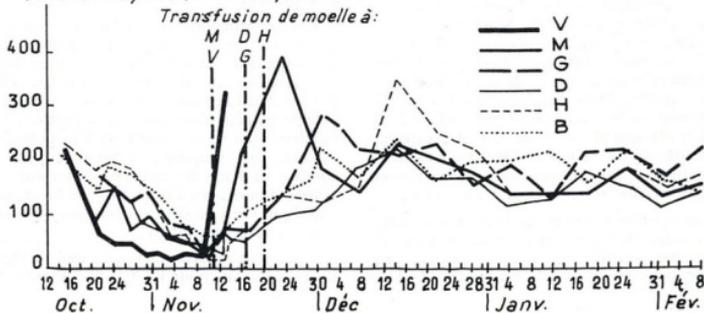


FIG. 5.

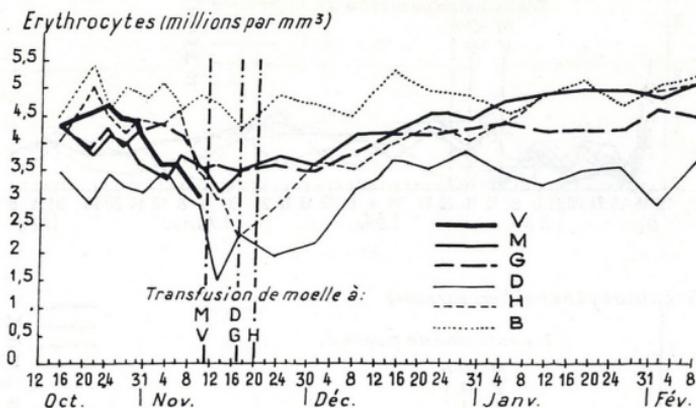


FIG. 6.

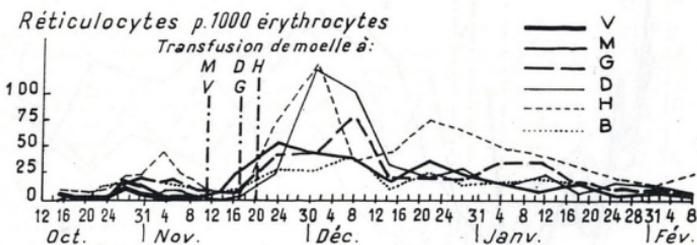


FIG. 7.

des érythrocytes reste sensiblement inchangé au cours de cette période de latence des trois premières semaines.

La période de crise est caractérisée par une aggravation des constatations précédentes, traduisant l'aplasie médullaire quasi totale. Seuls les lymphocytes se maintiennent au faible niveau qu'ils ont atteint dès la première semaine. Les granulocytes passent par un minimum vers la fin de la quatrième semaine, les neutrophiles tombant au-dessous de 50 par millimètre cube sauf pour le moins irradié B, pour lequel ils atteignent 900. Le minimum des thrombocytes est atteint un peu plus tôt au cours de la quatrième semaine, leur nombre tombant au-dessous de 30 000 par millimètre cube pour tous sauf B.

Après leur « poussée » compensatrice, les réticulocytes ont à nouveau à peu près disparu vers la fin de la quatrième semaine. Le nombre des érythrocytes, jusque-là stable, commence à diminuer, attei-

gnant vers la fin de la quatrième semaine des valeurs voisines de 3 000 000 par millimètre cube, sauf pour B qui en possède toujours plus de 4 000 000 et pour H et D qui présentent une anémie nette à 2 200 000 et 1 400 000.

Des transfusions de moelle osseuse sont pratiquées au cours de la cinquième semaine. Dans les huit jours qui suivent cette thérapeutique, l'état hémato-logique se modifie entièrement. On assiste à une triple ascension immédiate thrombocytaire, granulocyttaire et réticulocyttaire. Les érythrocytes ne remontent que secondairement à la poussée réticulocyttaire. Les lymphocytes ne sont pas affectés et continuent leurs fluctuations antérieures. Les précisions concernant l'influence de la greffe hémato-poïétique sur l'évolution hémato-logique se trouvent dans l'article suivant (9).

A partir de la fin du deuxième mois, les numérations sanguines, sauf pour les lymphocytes, redeviennent

sensiblement normales, avec toutefois des fluctuations importantes. Ce nouvel état hématologique est la résultante de l'effet de la greffe hématopoïétique et de la restauration médullaire propre. Il est impossible de préciser la part de chacun de ces deux facteurs, sauf en ce qui concerne les érythrocytes qu'on peut distinguer par des méthodes d'agglutination. On trouvera les détails concernant cette question dans l'article suivant (9). Ces constatations sont valables pour les malades M, G, D, H; pour le plus irradié, V, le décès est survenu le trente-deuxième jour, mais son état hématologique évoluait dans un sens identique à la suite de la greffe hématopoïétique. En revanche, le moins irradié, B, a présenté une restauration sanguine spontanée plus lente que celle des malades traités.

Les précisions concernant l'évolution de l'état hématologique sont données dans le tableau IV et les courbes des figures 3 à 7.

Il peut être intéressant de signaler, en outre, qu'on a constaté une élévation du taux des monocytes après la greffe hématopoïétique. Par ailleurs, chez l'un des malades, M, une forte réaction éosinophilique a été décelée.

Les examens de sang périphérique ont été complétés par des myélogrammes étudiés chaque décade. On a pu constater dès la première semaine une aplasie médullaire intense et, à la fin de la période de latence, une aplasie totale. Dans les deux semaines suivant la greffe hématopoïétique, on assiste à une repopulation de la moelle osseuse, qui aboutit à un myélogramme sensiblement normal.

L'étude de l'hémostase a été effectuée par les méthodes banales de mesure des temps de saignement et de coagulation et du signe du lacet, ainsi

que par l'analyse du complexe prothrombinique et les tests de tolérance à l'héparine. D'une façon générale, les résultats fournis par ces épreuves n'ont pas montré de variations importantes. On peut toutefois signaler que le signe du lacet a été positif à plusieurs reprises, en particulier chez les malades H, G et B. Le complexe prothrombinique a été normal chez tous les patients, sauf chez la malade D de sexe féminin, où accélérine et procovertine étaient abaissées. A plusieurs reprises, chez divers malades, le temps de Howell fut trouvé augmenté.

Ces examens ont été complétés par des épreuves thrombo-élastographiques effectuées chaque semaine. Les résultats ont montré des perturbations importantes traduisant une atteinte fonctionnelle thrombocytaire. Dès la fin de la phase de latence et pendant la période de crise, la vitesse de coagulation était nettement accrue et l'amplitude réduite. Chez l'un des malades, H, ces perturbations sont devenues extrêmes, coïncidant avec l'apparition d'un purpura et s'atténuant de façon très sensible à la suite de transfusions plaquettaires. (Les tracés thrombo-élastographiques des figures 8 illustrent bien ces faits.)

Le syndrome hémorragique ne s'est manifesté que de façon discrète chez la plupart des malades; il consista essentiellement en gingivorragies au moment de la période de crise. D et V ont fait des épistaxis. H a présenté un purpura des membres inférieurs à partir du vingt-sixième jour pendant deux semaines. D a été atteinte de ménorragies importantes, au point d'entraîner une anémie audessous de 2 000 000 d'érythrocytes par millimètre cube. Mais c'est la personne la plus irradiée, V, qui, au cours de la cinquième semaine, a présenté les hémorragies les plus graves, digestives et pulmonaires. Le melana, les hématoméses et les hémo-

TABLEAU IV

	Hématies	Réticulocytes	Plaquettes	Polynucléaires neutrophiles	Lymphocytes	Syndrome hémorragique
V	3 100 000 25 j.	0,4 p. 1 000 25 j.	19 000 18 j.	15 25 j.	132 5 j.	Épistaxis 14 j. Gingivorragie 30 j. Hématémèses 27-32 j. Hémoptyses 30-32 j.
M	3 100 000 28 j.	0,4 p. 1 000 25 j.	28 000 25 j.	48 25 j.	230 15 j.	Gingivorragie pendant le brossage des dents.
G	3 500 000 45 j.	2 p. 1 000 5 j.	14 000 25 j.	42 28 j.	240 3 j.	"
D	1 430 000 28 j.	0,03 p. 1 000 32 j.	25 000 28 j.	6 29 j.	80 28 j.	Épistaxis 12 j. Ménorragie ⁺⁺ 26-43 j. Gingivorragie pendant le brossage des dents.
H	2 240 000 32 j.	4,3 p. 1 000 32 j.	14 000 25 j.	18 32 j.	276 32 j.	Purpura 26 j. Gingivorragie pendant le brossage des dents.
B	4 260 000	7,6 p. 1 000	53 400	916	390	Gingivorragie pendant le brossage des dents.

ptysiens ont progressivement augmenté d'importance ; ces dernières, d'un caractère massif, ont abouti finalement au décès. L'autopsie a montré un état purpurique généralisé du tube digestif, des poumons infarcis et des pétéchies rénales et vésicales.

Troubles viscéraux et génitaux

La symptomatologie viscérale discrète chez le malade B, le moins irradié, a pris un caractère inquiétant chez certains autres, devenant dramatique chez le plus irradié, V.

Chez les quatre malades M, G, D, H, on n'a constaté aucun signe pulmonaire ou cardiaque, mais quelques fluctuations de la tension artérielle. La symptomatologie hépatorénale est restée muette, sauf en ce qui concerne H, qui a présenté un subictère à la fin de la période critique. Tous ont présenté à cette même période des manifestations digestives caractérisées par une épithélite gingivo-buccale, des douleurs diffuses et persistantes de l'abdomen, une sensibilité accrue du cadre colique, des troubles du péristaltisme intestinal. L'un d'eux, H, a même présenté un épisode de subocclusion vers la fin de la période critique*.

Dans le cas du malade le plus irradié, V, des complications viscérales très graves sont apparues au cours de la quatrième semaine, entraînant finalement la mort. La première a consisté en une réaction péritonéale en plastron s'étendant progressivement à la cavité abdominale, puis régressant sous l'effet des antibiotiques. Trois jours après apparaissaient les signes d'une occlusion intestinale ; l'autopsie devait montrer qu'il s'agissait d'une double invagination iléocœcale et cœcocolique. Une anurie secondaire et un ictère venaient compliquer une situation déjà dramatique. Évoluait parallèlement une épithélite généralisée des muqueuses digestives et pulmonaires accompagnée d'hémorragies massives. L'autopsie a permis de préciser l'atteinte des différents viscères, prédominant au niveau des poumons, de l'estomac, du grêle, du colon, des surrénales et des reins.

Chez les cinq malades du sexe masculin, les exa-

* Il est à noter que l'état de tufos de la période critique masque les réactions viscérales et rend difficile leur dépistage.

mens de sperme ont montré dès la deuxième semaine un effondrement du nombre des spermatozoïdes et des altérations morphologiques et fonctionnelles très importantes. Les examens ultérieurs ont décelé une disparition complète des spermatozoïdes chez deux des malades, M et H, presque complète chez les deux autres, G et B. L'autopsie de V a montré une dépopulation totale des tubes séminifères.

La malade D a présenté des troubles du cycle menstruel : irrégularité et raccourcissement. Des ménorragies importantes se sont produites notamment au moment de la période critique qui coïncidait avec la période normale de menstruation.

Examens biochimiques

De très nombreux examens biochimiques systématiques ont été effectués pour suivre l'évolution métabolique et pour apporter des renseignements utiles à la thérapeutique. Ils ne représentent pas la totalité de ceux qui peuvent offrir un intérêt, mais une étude complète aurait nécessité des prélèvements sanguins trop importants.

D'une façon générale, les examens biochimiques sanguins n'ont pratiquement pas montré de modifications importantes (fig. 4). Les constantes physiques n'ont pas varié. Le bilan électrolytique n'a montré de perturbation appréciable qu'au cours de la première semaine et de la période critique : hypochlorémie, hyponatrémie, hyperkaliémie. Les protides totaux ont légèrement baissé, ainsi que la sérine au moment de la période critique. L'examen électrophorétique n'a montré qu'au cours de la première semaine une diminution des globulines γ (il est à noter que des injections de γ globulines ont été faites ultérieurement) et parfois une augmentation des globulines α et β . Au cours de la première semaine, on a constaté une hyperazotémie discrète.

La diurèse a été très abondante (deux à trois litres par jour) au cours de l'évolution, sauf à l'acmé de la période critique, où existait une oligurie nette. L'élimination uréique et minérale a subi des fluctuations analogues. On n'a pas noté de glycosurie, mais une albuminurie au cours des premières semaines.

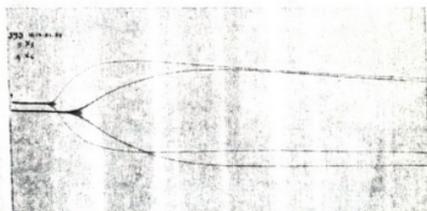
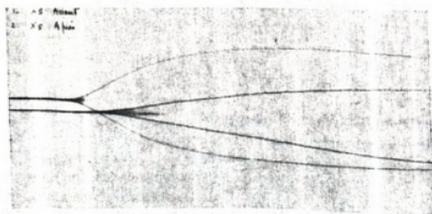


FIG. 8.

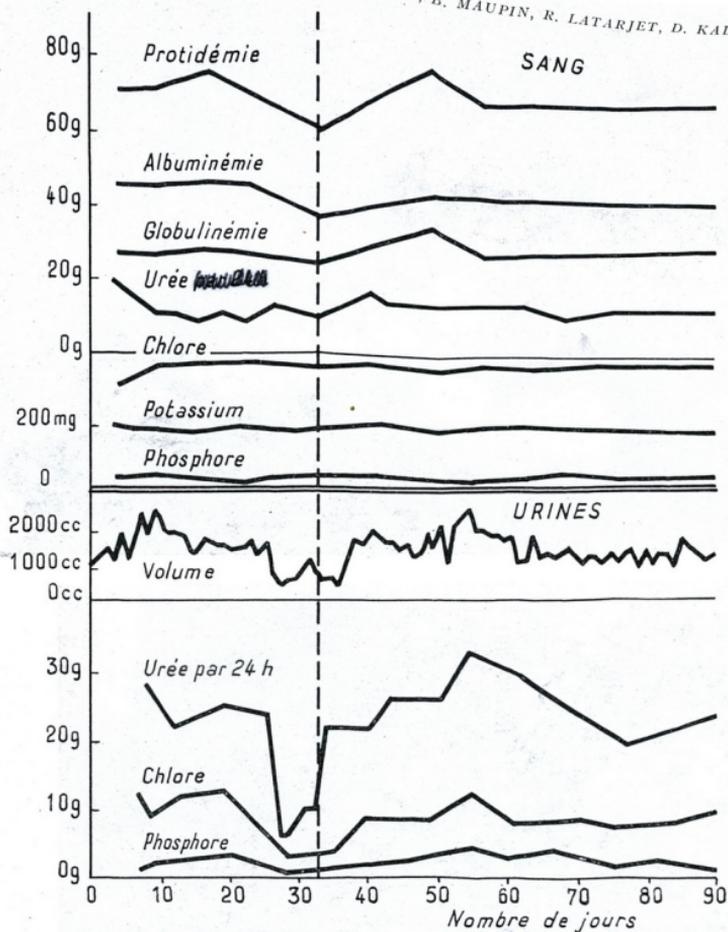


FIG. 9.

On a pu déceler de façon irrégulière la présence de pigments : urobiline, etc... L'examen chromatographique a permis de mettre en évidence une augmentation de l'excrétion des amino-acides normaux, qui, considérable dès la première semaine, s'est poursuivie jusqu'au cours de la période de convalescence. En outre, des acides aminés anormaux apparaissent : proline, phénylalanine, tryptophane,

thréonine, acide aspartique (fig. 10). Chez le malade le plus irradié, on a décelé à la phase terminale des cylindres urinaires.

De nombreux tests hépatiques et rénaux ont été pratiqués régulièrement, qui n'ont permis de déceler aucun trouble fonctionnel. La vitesse de sédimentation des érythrocytes s'est révélée nettement accrue jusqu'à la fin de la période critique.

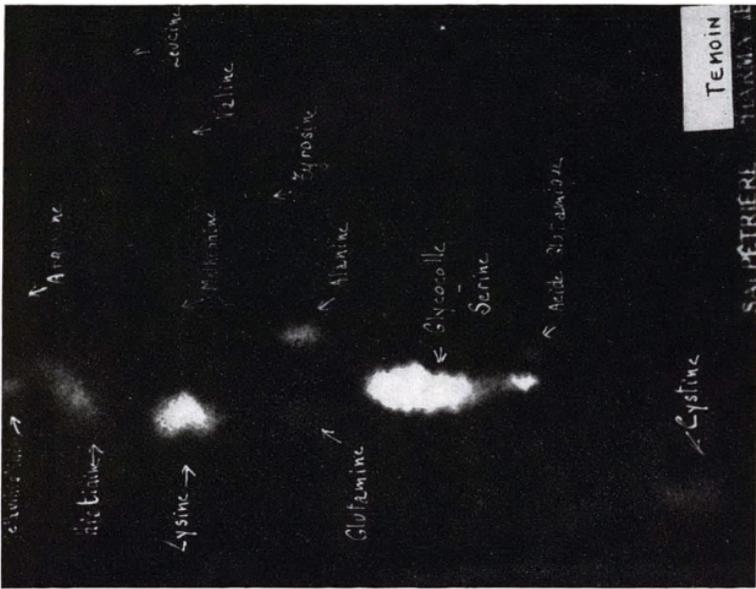


FIG. 10.
Chromatographie des amino-acides urinaires d'un témoin
et du malade D (3^e jour).

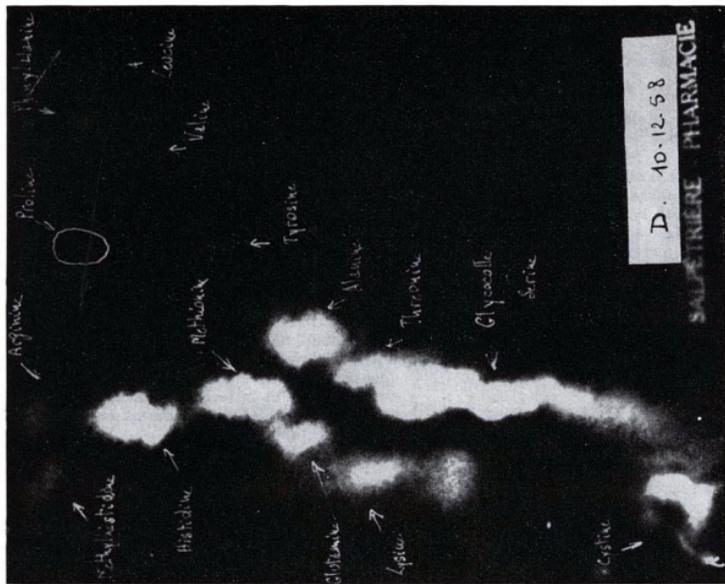
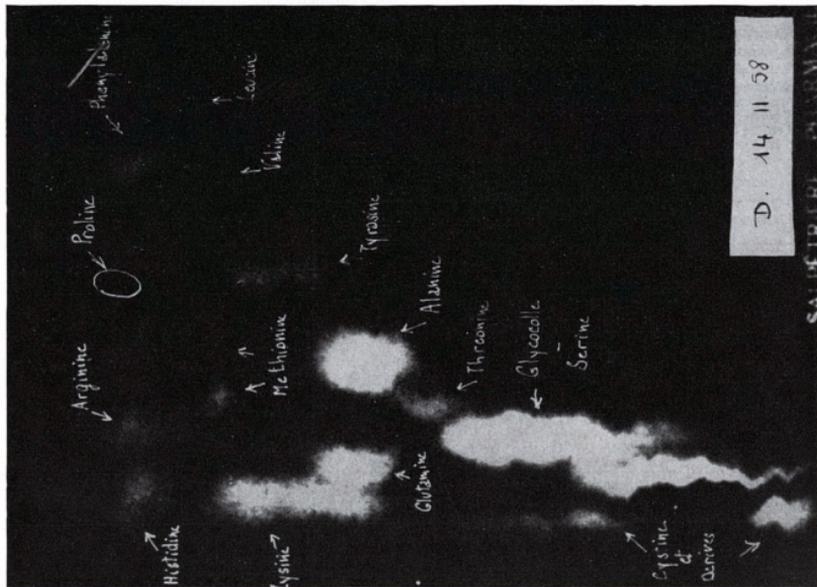


FIG. 10 (suite).

Chromatographie des amino-acides urinaires
du malade D (29^e et 55^e jour).

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE

L'action thérapeutique a reposé sur quelques principes directeurs simples. Placer les malades dans les meilleures conditions possibles par une cure et une diète appropriées, les mettant en particulier à l'abri de tout risque d'infection exogène. Devant l'imprécision des données relatives aux doses de radiations reçues, c'est l'évolution clinique qui a déterminé une thérapeutique symptomatique classique, évitant autant que possible tout acte susceptible de contrarier un traitement ultérieur. En face d'une situation désespérée évoluant vers une issue fatale, des thérapeutiques d'avant-garde fondées sur les acquisitions expérimentales les plus récentes ont été tentées.

Thérapeutique générale

Le premier jour, avant leur départ pour Paris, les malades ont reçu diverses médications "antichoc" et des antibiotiques. A leur arrivée à la Fondation Curie, ils ont été isolés dans des conditions d'asepsie et d'antisepsie rigoureuses : visites limitées du personnel médical et infirmier, pulvérisations d'antiseptiques, soins particuliers des orifices naturels, etc... La cure a consisté en repos complet, mais l'alitement n'a été total que de la troisième à la septième semaine. La diète a été celle de l'hôpital pendant la phase de latence. Un régime "hypotoxique" a été prescrit pendant la première partie de la période critique, faisant place à un régime spécial entièrement liquide jusqu'à la septième semaine*. Après la

* Ce régime alimentaire apportait une quantité très importante d'eau (3 l environ), était équilibré en protéides (110 g), lipides (50 g), glucides (340 g), sels minéraux (12 g) et fournissait 2 400 calories par jour.

période critique a eu lieu un retour progressif au régime hypotoxique, puis au régime normal hospitalier avec des bouillies d'appoint permettant un apport supérieur au précédent. Il n'a été fait appel à l'alimentation parentérale que pour le malade le plus irradié, V, dans la phase terminale de complications viscérales.

Ce régime alimentaire était complété par une vitaminothérapie intense : complexe B, C, D, K, PP. Des extraits cortico-surrénaux et hépatiques ont été administrés régulièrement. Une thérapeutique d'appoint en acides aminés particuliers tels que lobamine et cystéine a été mise en œuvre.

Les antibiotiques n'ont été prescrits qu'en cas de nécessité, afin de ne pas contrarier les thérapeutiques hématologiques. Ils ont été choisis en conséquence. Les plus utilisés ont été la pénicilline, la streptomycine et la terramycine. Le chloramphénicol n'a été employé qu'au moment des complications digestives (tableau V).

Traitement hématologique

Dans le traitement du syndrome hématologique, les procédés classiques ont été utilisés avec retenue. Une petite transfusion de 150 cm³ de sang total, d'utilité discutable, a été effectuée le troisième jour pour compenser les prélèvements sanguins importants nécessités par les examens initiaux. Pour les deux malades D et H présentant une anémie au cours de la période critique, des culots érythrocytaires furent injectés. En présence du syndrome hémorragique chez V, D (ménomorragie) et H (purpura), des transfusions de thrombocytes isolés ont été pratiquées à dose massive. Des injections de γ -globulines ont

TABLEAU V

	Pénicilline	Streptomycine	Terramycine	Chloramphénicol	Vitaminothérapie	Opothérapie
V	2 000 000 U. 4-15 j.	1 g 4-15 j.	600-800 mg I. M. 22-32 j.	3 g 29-32 j.	Complexe B, C, D, K, PP	Extraits de foie. Cortine.
M	2 000 000 U. 22-25 j.	1 g 22-25 j.	600 mg 26-37 j.	3 g 29-32 j.	*	Lobamine. Cystéine.
G	0	1 g 35-38 j.	400 mg I. M. 29-40 j. 2 g <i>per os</i> 84-88 j.	3 g 29-33 j.	*	
D	2 000 000 U. 4-13 j. 4 000 000 U. 27-37 j.	1 g 4-13 j. 1 g 27-37 j.	0	3 g 31 j.	*	Testostérone. Progésterone.
H	4 000 000 U. 51-54 j.	1 g 51-54 j.	600 mg I. M. 34-41 j. 49-58 j.	3 g 29-32 j.	*	
B	2 000 000 U. 12-19 j.	1 g 12-19 j.	0	0	*	

TABLEAU VI

	Sang total	Hématies	Plaquettes	Globulines γ	Exsanguino-transfusion	Transfusion hématopoïétique
V	150 cm ³ 3 j.	o	500.10 ⁹ 16 j.	20 cm ³ 9 j.	5,5 l 28 j.	Embryonnaire 4,2.10 ⁹ cell. 14 j. Médullaire 8,5.10 ⁹ cell. 27 j. 211 cm ³
M	150 cm ³ 3 j. 500 cm ³ 23 j.	o	o	20 cm ³ 9 j.	o	Médullaire 11.10 ⁹ cell. 27 j. 183 cm ³
G	150 cm ³ 3 j.	o	o	20 cm ³ 9 j. 20 cm ³ 34 j.	o	Médullaire 12.10 ⁹ cell. 33 j. 270 cm ³
D	150 cm ³ 3 j.	0,5 l 29 j. 1 l 30 j.	750.10 ⁹ 29 j.	20 cm ³ 9 j. 20 cm ³ 34 j.	o	Médullaire 8,5.10 ⁹ cell. 33 j. 300 cm ³
H	150 cm ³ 3 j.	1 l 34 j.	750.10 ⁹ 29 j.	o	o	Médullaire 14.10 ⁹ cell. 36 j. 300 cm ³
B	150 cm ³ 3 j.	o	o	o	o	o

été effectuées pendant les phases de latence et de crise chez quatre des malades (tableau VI).

Lorsque fut acquise la quasi-certitude d'une évolution fatale d'abord pour V, puis successivement pour M, G, D et H, la décision fut prise de tenter une transfusion de tissu hématopoïétique. Les renseignements relatifs à l'irradiation de V et les signes d'alarme initiaux suggéraient l'intérêt d'une action rapide. Devant les risques possibles d'une réaction immunitaire secondaire consécutive à une transfusion de tissu adulte, on avait décidé de donner la préférence à un tissu hématopoïétique embryonnaire. Une tentative fut faite le quatorzième jour par injection de 4,2 milliards de cellules de foie fœtal.

L'absence de réponse et l'aggravation de l'évolution nous incitèrent à tenter des transfusions veineuses de moelle osseuse adulte provenant, par ponctions intra-osseuses, d'un seul donneur de phénotype aussi voisin que possible de celui du malade. Ces transfusions furent pratiquées pour V et M le vingt-septième jour, pour G et D le trente-troisième jour et pour H le trente-sixième jour, les volumes injectés allant de 180 à 300 cm³ et le nombre de cellules de 8,5 à 14 milliards. On trouvera dans l'article suivant (9) tous les détails concernant la technique utilisée et les arguments en faveur de la prise de la greffe. La prise de la greffe hématopoïétique s'est traduite par une remontée spectaculaire des cellules de la lignée myéloïde dans le sang circulant ainsi que le montrent les courbes (fig. 3 à 7), phénomène qui n'a pas eu d'équivalent chez le malade le moins irradié et non greffé, B. Mais, en outre, après un choc post-transfusionnel de quarante-huit heures, l'état général était profondément modifié dans un sens favorable. La sortie du tumphos s'accompagnait de dynamisme et d'euphorie. Le retour de l'appétit

était suivi d'une reprise de poids allant au delà du poids initial, contrastant avec la perte de poids persistante du malade non greffé, B.

Traitements particuliers

L'exposé précédent s'applique assez bien aux malades M, G, D et H. Le malade le moins irradié, B a été soumis à la même cure, au même régime alimentaire, aux mêmes médications vitaminiques et opothérapiques, mais il ne reçut aucun traitement spécifique du syndrome hématologique. Le malade le plus irradié, V, a subi, du fait des complications infectieuses et viscérales, des traitements complémentaires : une exsanguinotransfusion de 5,5 l, le vingt-huitième jour, l'aspiration continue pour son occlusion intestinale, une épuration extra-rénale par rein artificiel (service J. Hamburger) devant l'anurie et la respiration artificielle à la phase terminale.

CONCLUSIONS

Les observations précédentes offrent déjà un intérêt du fait de la rareté des cas d'irradiation totale accidentelle. Mais il est, en outre, possible de tirer des études dosimétrique, clinique et thérapeutique, des enseignements pour l'avenir.

Dosimétrie

Sur le plan dosimétrique, il est indéniable que l'imprécision des données relatives aux doses de radiations effectivement reçues ne peut que gêner l'action thérapeutique. Seule l'irradiation par neutrons peut être évaluée "a posteriori" par mesure de la radio-

activité induite dans le corps humain. Il s'avère donc nécessaire d'utiliser des détecteurs de rayons γ collectifs ou individuels, capables d'enregistrer des doses comprises entre 50 et 1 000 röntgens. En particulier le port, par les personnes suffisamment exposées, de détecteurs individuels (stylos électromètres, détecteurs chimiques, fils d'or, etc...) offre un intérêt certain.

Clinique

L'étude clinique a permis de confirmer la valeur des signes précoces tels que nausées, vomissements et diarrhée. Les signes cutanés offrent également un intérêt non négligeable, en particulier l'érythème et la conjonctivite du début, ainsi que l'épilation survenant la troisième semaine, juste avant la période critique. Parmi les examens hématologiques, il apparaît que les différences entre les nombres de cellules, en fonction de la dose reçue, sont bien plus considérables et facilement interprétables pour les granulocytes que pour les lymphocytes ou les thrombocytes. C'est ainsi que le nombre minimum des granulocytes neutrophiles passait de 916 à 48 entre le malade le moins irradié, B, et les autres, alors que les différences n'étaient respectivement pour les lymphocytes et les thrombocytes que 390 à 276 et 53 000 à 20 000. Il se confirme que les examens biochimiques classiques ne traduisent pas de façon sensible l'importance de l'irradiation, sauf en ce qui concerne l'élimination urinaire des acides aminés. Enfin, il semble utile d'insister sur la gêne que l'état de tymphose provoque dans le dépistage des complications viscérales à la période critique.

Thérapeutique

Sur le plan des indications thérapeutiques, les six malades se présentent de façon remarquable en ce qui concerne l'éventail des doses de radiations reçues.

Le moins irradié, B, s'offre comme un cas type d'irradiation subléthale inférieure à 500 rem. Un isolement, une cure et un régime alimentaire convenables semblent suffire avec quelques médications adjuvantes. Il faut toutefois noter que la restauration de l'état général et des troubles hématologiques est lente à s'opérer. Cet inconvénient ne saurait justifier à nos yeux une tentative de greffe hématopoïétique incertaine et peut-être dangereuse.

Il en va tout autrement pour une dose d'irradiation létale comprise entre 500 et 1 000 rem, dont les quatre malades M, G, D et H constituent des exemples. Dans ce cas, l'isolement, la cure et la diète précédentes, même accompagnés de traitements symptomatiques, ne semblent pas pouvoir suffire. L'indication d'une transfusion hématopoïétique apparaît raisonnable, et la prise de la greffe semble seule capable de permettre à l'organisme d'attendre la restauration spontanée de son propre tissu myéloïde, assurant la

survie. Pour le choix du moment de cette intervention, il semble que l'on puisse temporiser jusqu'au début de la phase critique afin de vérifier que l'évolution clinique confirme bien les données dosimétriques.

Mais, dans le cas d'une irradiation supraléthale avoisinant ou dépassant 1 000 rem, dont V peut être pris comme exemple, il apparaît impérieux de tenter une greffe hématopoïétique aussitôt que possible. Ceci devrait permettre au malade de se présenter dans les meilleures conditions hématologiques et générales pour affronter les complications viscérales de la période critique et permettre éventuellement un traitement (même chirurgical).

Pronostic

Il est actuellement difficile de porter un pronostic sur les cinq personnes survivantes.

Dans l'immédiat, pour les quatre qui ont subi la transfusion hématopoïétique avec prise de la greffe, l'éventualité d'une réaction immunologique secondaire ne peut être exclue. Il est difficile d'extrapoler de l'expérimentation animale à l'homme, étant donné les différences existant entre les tissus médullaires.

A court terme, pendant quelques mois au moins, pour les cinq malades, il semble que l'on puisse s'attendre à des fluctuations hématologiques et des anomalies spermatogénétiques, de même qu'à une persistance de l'asthénie interdisant toute reprise de travail prématurée.

A long terme, la probabilité d'induction de leucémie ou de certains cancers est vraisemblablement accrue. Il est difficile de se prononcer sur l'importance d'un raccourcissement de vie éventuel.

Ces observations sont douloureuses, en particulier du fait que l'une des personnes irradiées est décédée. Et pourtant, du fait de l'éventail des doses reçues, cette irradiation accidentelle a offert une occasion exceptionnelle et pour ainsi dire contraignante de montrer l'efficacité chez l'homme de traitements expérimentés avec succès chez l'animal depuis plusieurs années. Ces observations apportent peut-être également des indications précieuses pour le traitement déjà essayé de leucémies au moyen de greffes hématopoïétiques après irradiation totale.

RÉSUMÉ

Six personnes irradiées accidentellement auprès d'un réacteur nucléaire ont reçu respectivement des doses subléthales (1), létales (4) et supraléthales (1). L'évolution clinique a confirmé les résultats physiques aussi bien en ce qui concerne la classification des sujets que l'importance des troubles constatés. Après une phase

de choc initial et une période de latence de trois semaines, une crise hématoïdologique très grave a conduit à cinq tentatives de greffe hématoïdologique. Quatre d'entre elles ont été suivies d'une restauration rapide. Le malade le plus irradié est cependant décédé des suites de complications viscérales. Le malade le moins irradié (et qui n'a pas reçu de transfusion de moelle) a présenté une restauration spontanée plus lente.

SUMMARY

Six persons have been accidentally submitted in working near an atomic reactor to sublethal, lethal and supralethal doses of radiation. The clinical course confirmed the evaluation by physical methods of the doses received and the classification of the patients paralleled the importance of pathological signs and symptoms. After a phase of initial shock and a period of latency of about three weeks, an extremely serious hematologic crisis occurred and that brought the authors to attempt five patients homologous graft of bone marrow cells. In four cases, a rapid improvement followed. However the patient who had received supralethal doses of radiation died from visceral complications. The sixth patient, who had been the less irradiated and in whom the graft had not been attempted, recovered spontaneously but slowly.

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui, à divers titres, nous ont apporté leur aide par l'exécution d'examen ou leur contribution au traitement. Ces remerciements vont tout particulièrement à M. Jeanmaire, chef du Laboratoire de Radiotoxicologie à Saclay, MM. Hamburger et Richet, M. Renault et M^{lles} Jacquier et Blanpin de l'Hôpital Saint-Antoine, MM. German et Mangeot de l'Hôpital de la Salpêtrière, MM. Dausset et Salmon du Centre National de Transfusion Sanguine, MM. Tailhefer, Pilleron, Dolfuss, Klotz et Doria. Nous tenons également à rendre hommage aux infirmières et laborantines de l'Hôpital Curie, en particulier M^{lles} Desmond, Chassin et Estienne, ainsi qu'à M^{lle} Larosa du Centre de Transfusion Sanguine de l'Armée.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDREWS (G. A.). Communication personnelle.
2. CASTER (W. O.) et ARMSTRONG (W. D.). Electrolyte balances following total body X-irradiation (Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1955, 90, 56).
3. GOUSKOVA (A. K.) et BAISSOGOLOV (G. D.). Deux cas aigus de mal des rayons chez l'homme (traduction française) (Conf. Int. Genève, 1955, 11, 39).
4. HASTERLIK (R. J.) et MARINELLI (L. D.). Dosimétrie physique et observations cliniques sur quatre humains atteints par les rayonnements à la suite d'une fuite accidentelle dans un ensemble critique (Conf. Int. Genève, 1955, 11, 27).
5. HEMPELMANN (L. H.), LISCO (H.) et HOFFMAN (J. G.). The acute radiation syndrome: A Study of nine cases and a review of the problem. (Ann. Int. Rad. 1952, 36, 279.)
6. HOFFMAN (J. G.) et HEMPELMANN (L. H.). Estimation of whole-body radiation doses in accidental fission bursts (Am. J. Roentgen., 1957, 77, 144).
7. JACKSON (D. P.), CRONKITE (E. P.), LEROY (G. V.) et HALPERN (B.). Further studies on the nature of the hemorrhagic state in radiation injury (J. Lab. Clin. Med., 1952, 39, 449).
8. KATZ (E. J.) et HASTERLIK (R.). Aminoacidemia following total body irradiation in the human (J. Nat. Cancer Inst., 1955, 15, 1085).
9. MATHÉ (G.), JAMMET (H.), PENDIC (B.), SCHWARZENBERG (L.), DUPLAN (J.-F.), MAUPIN (B.), LATARJET (R.), LARRIEU (M.-J.), KALIC (D.) et DJUKIC (Z.). Transfusions et greffes de moelle osseuse homologue chez des humains irradiés à haute dose accidentellement (Rev. Franç. Études clin. biol., 1959, 4, 226).
10. POPOVIC (D.). The bare critical assembly of natural uranium and heavy water (Conf. Int. Genève 1958, n° 491).
11. UNION CARBIDE NUCLEAR Co. Accidental radiation excursion at the Y 12 plant. Final Report (Report n° Y 1234, 1958).
12. WARREN (S.) et BOWERS (J. Z.). The acute radiation syndrome in man (Ann. Int. Med., 1950, 32, 207).
13. WOODS (M. C.), GAMBLE (F. N.), FURTH (J.) et BIGELOW (R. R.). Control of the post-irradiation hemorrhagic state by platelet transfusion (Blood, 1953, 8, 545).