

Les nouvelles orientations en radiobiologie et radiopathologie

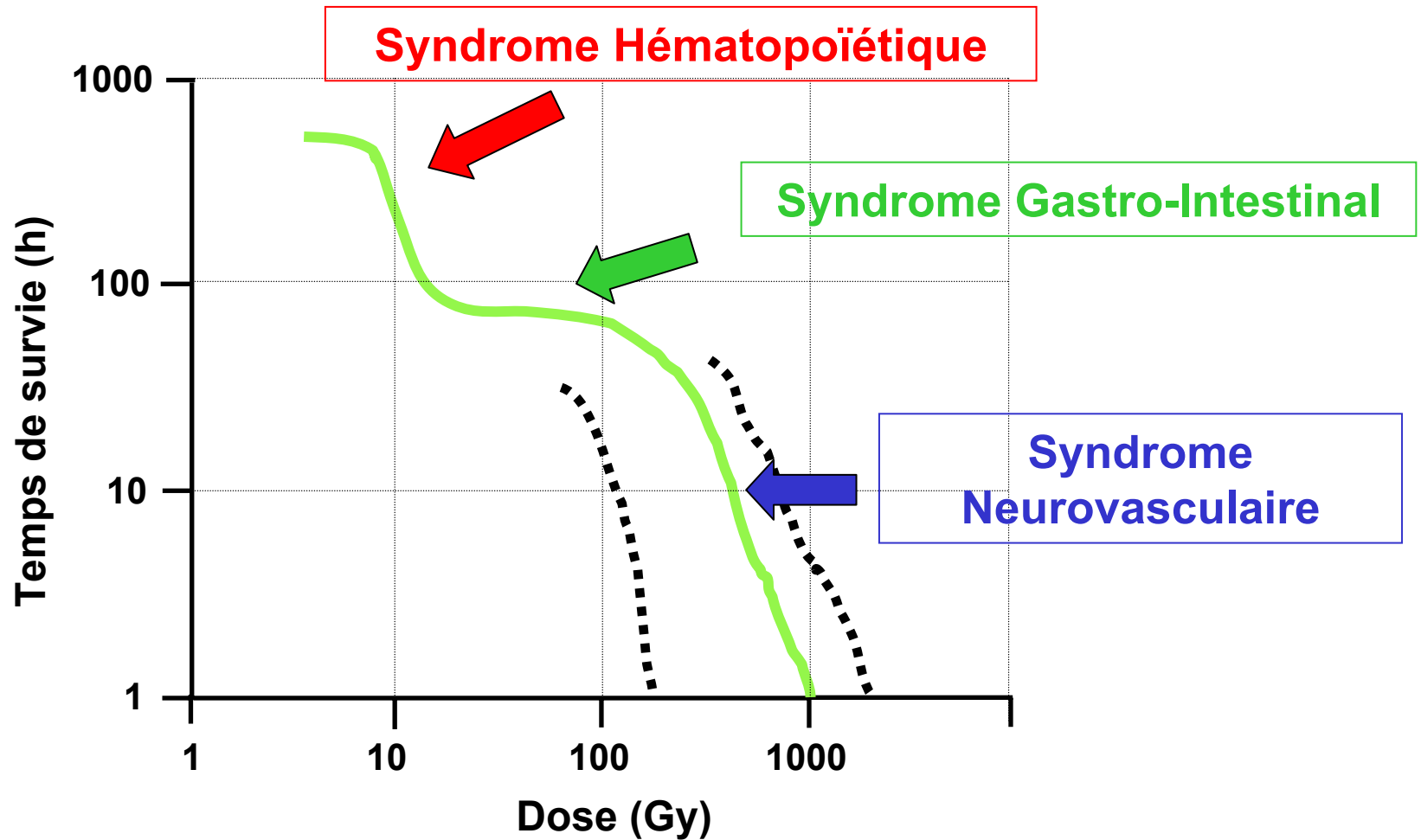
Paris, 18 novembre 2004

Prise en compte de la défaillance multi viscérale dans le syndrome aigu d'irradiation

Patrick GOURMELON
Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

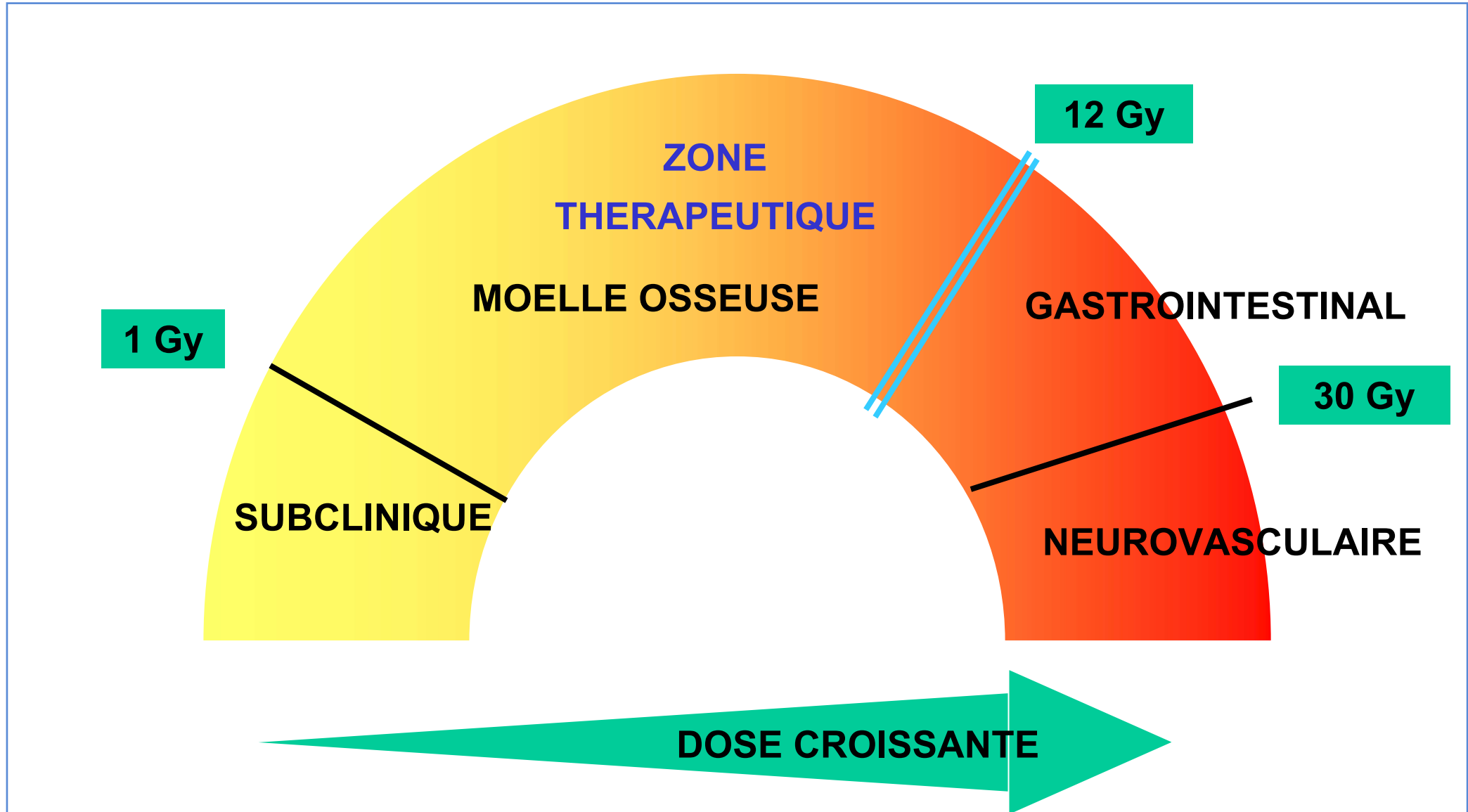
Le Concept Historique du Syndrome Aigu d'Irradiation (SAI)

Relation entre le Temps de Survie et la Dose Irradiation Aiguë Globale

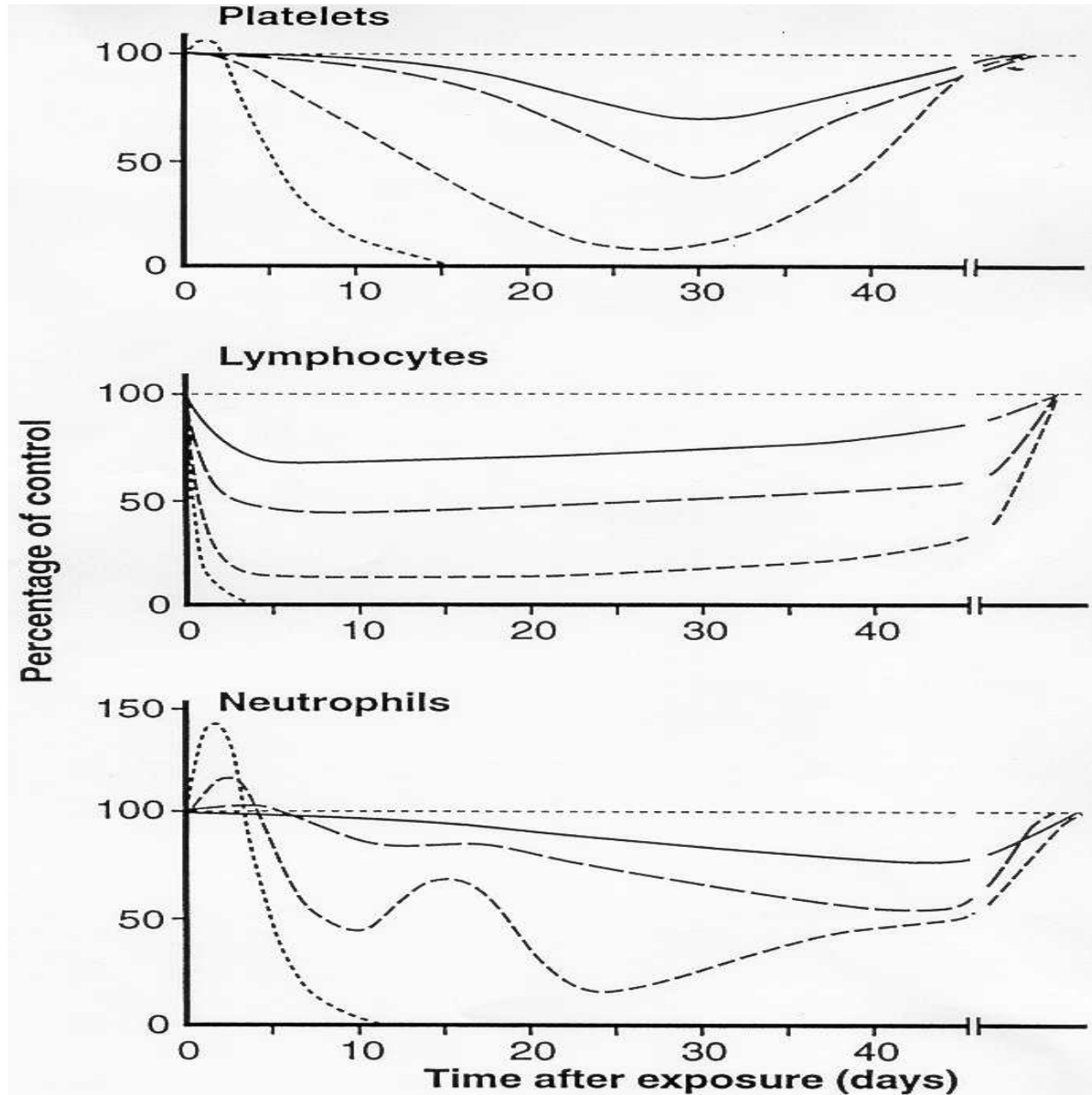


(Bond VP et al, 1965, In: Mammalian Radiation Lethality, pp 231-275).

Le Syndrome Aigu d'Irradiation

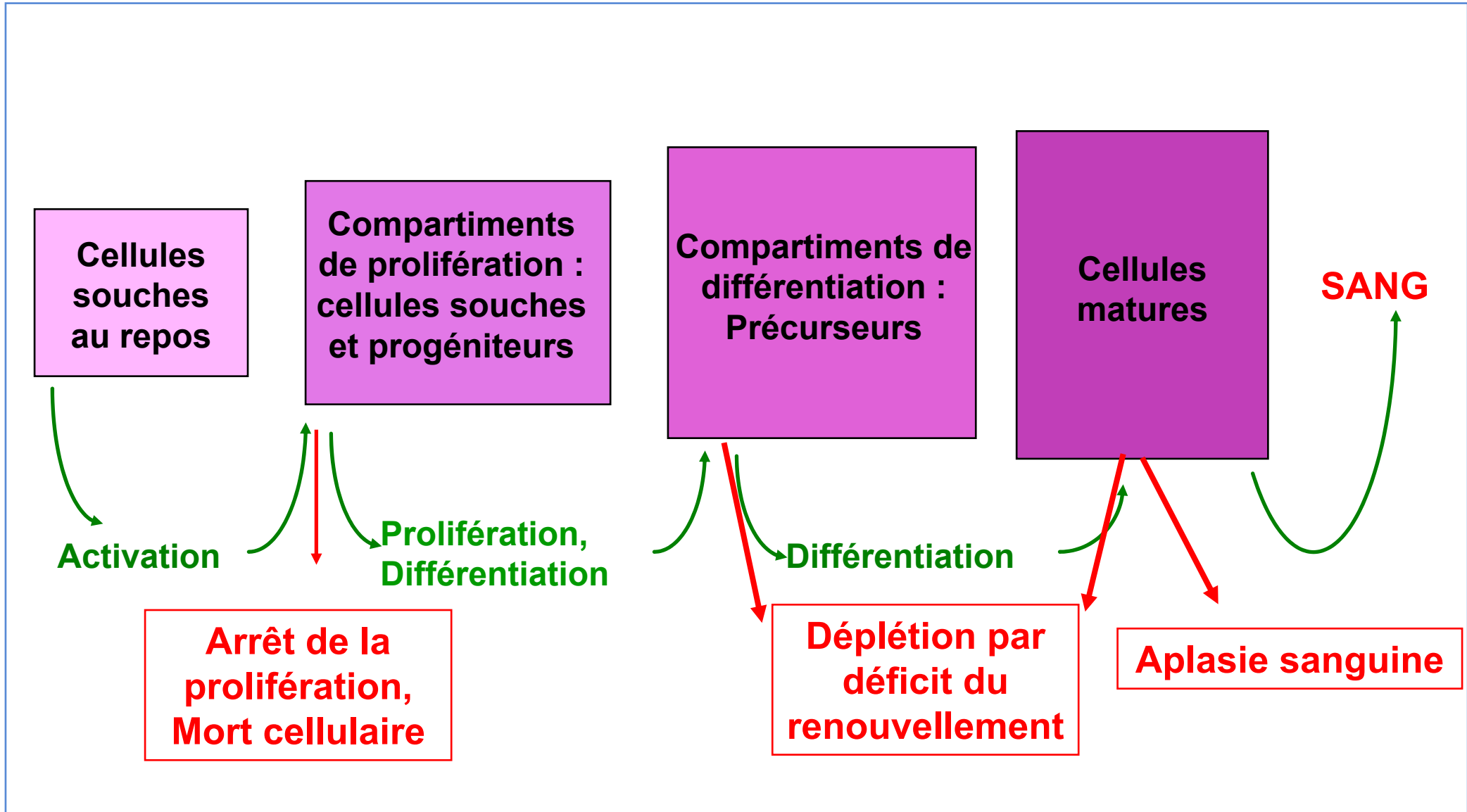


Aplasia Sang Périphérique

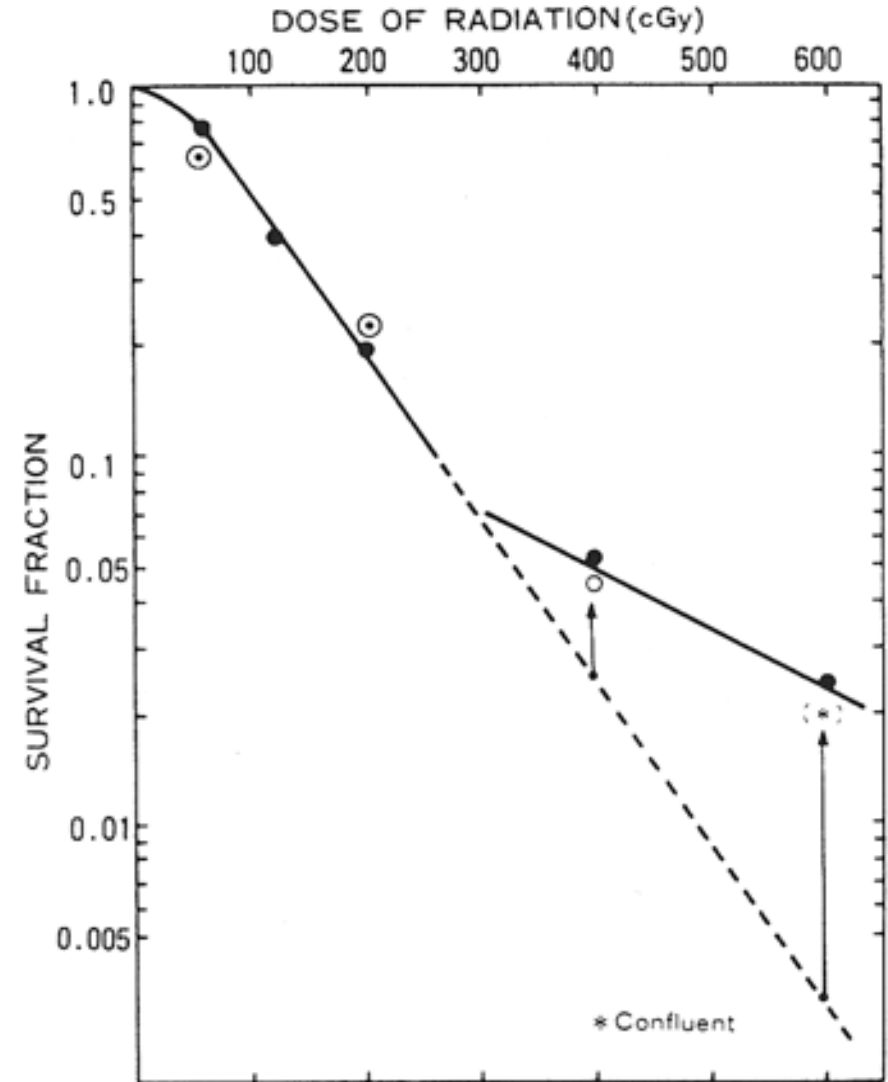
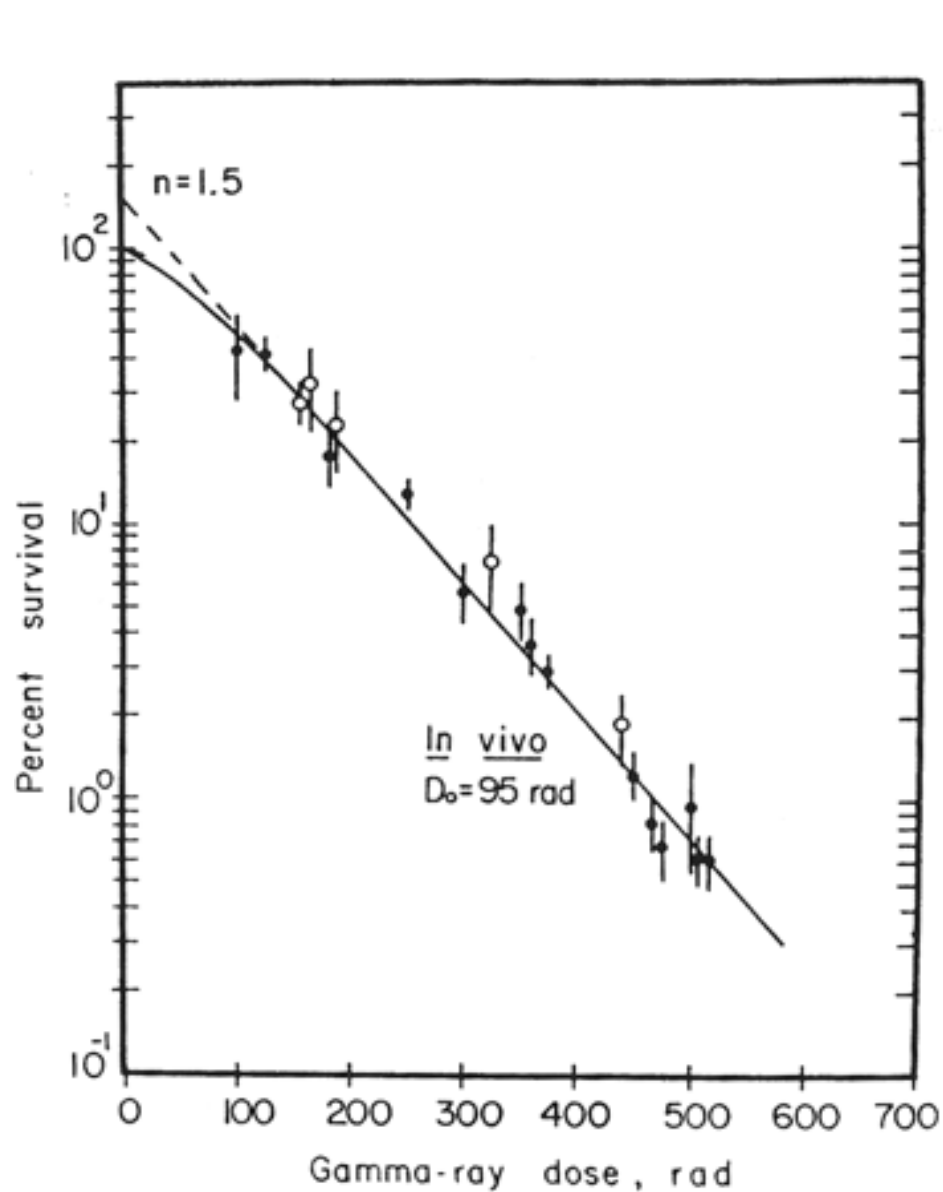


Le syndrome hématoïétique

Mort mitotique des cellules souches

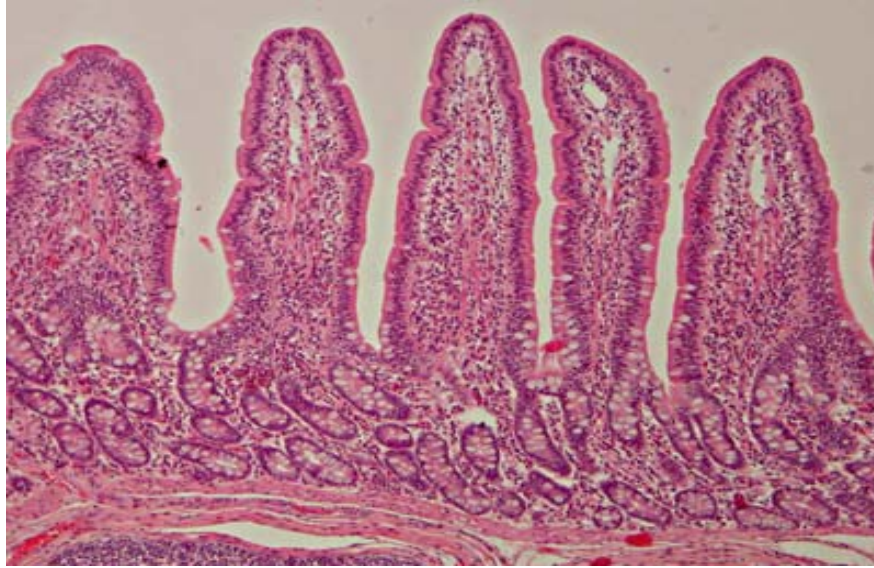


Courbes de Survie Progéniteurs Hématopoïétiques CFU-S

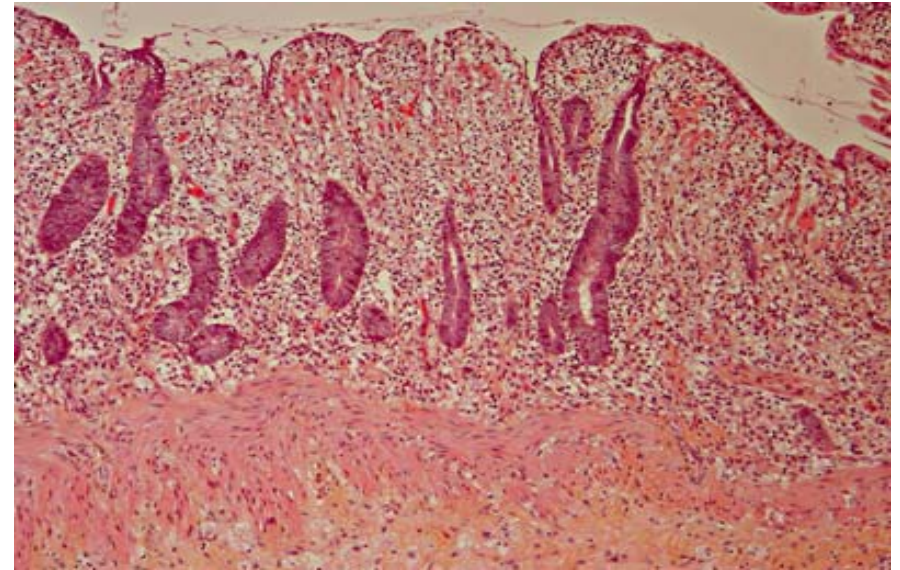


(Hall E.J. Radiobiology for the Radiologist, 2000)

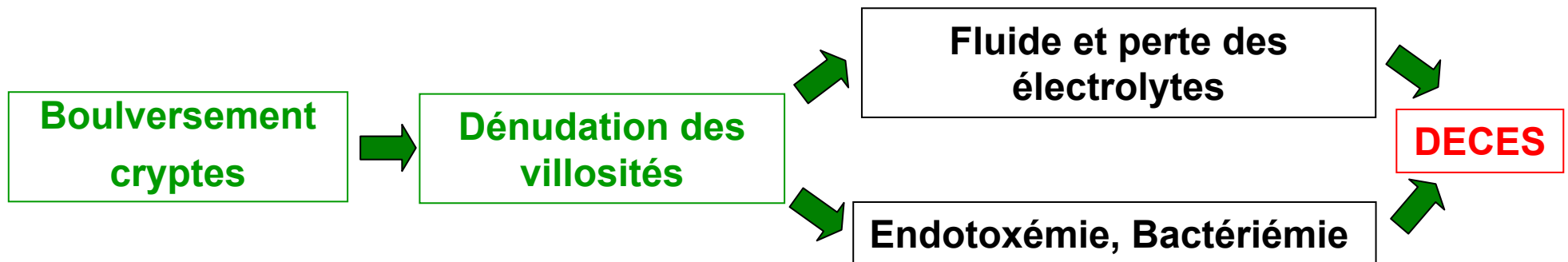
Le Syndrome Gastro-Intestinal



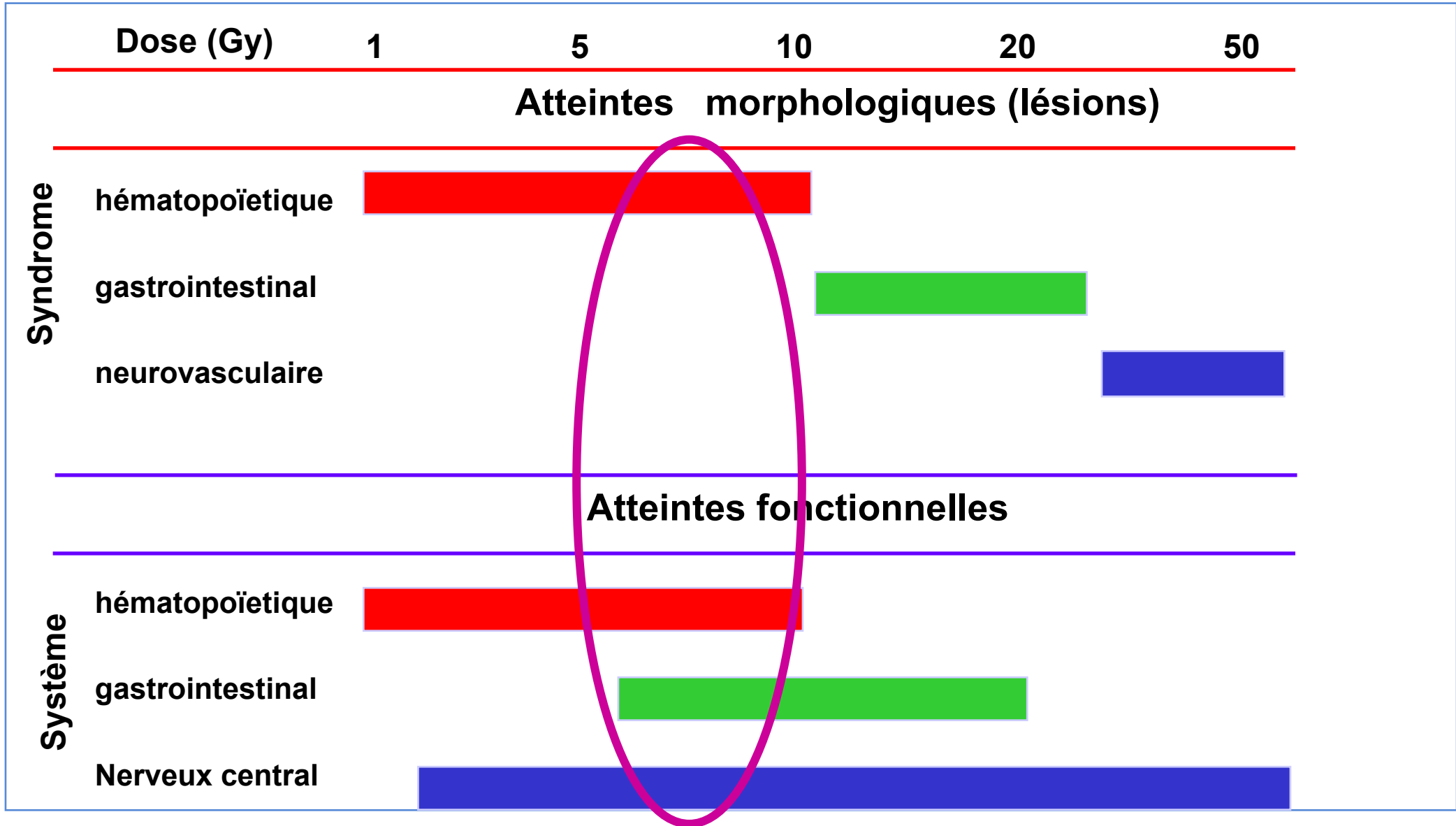
Contrôle



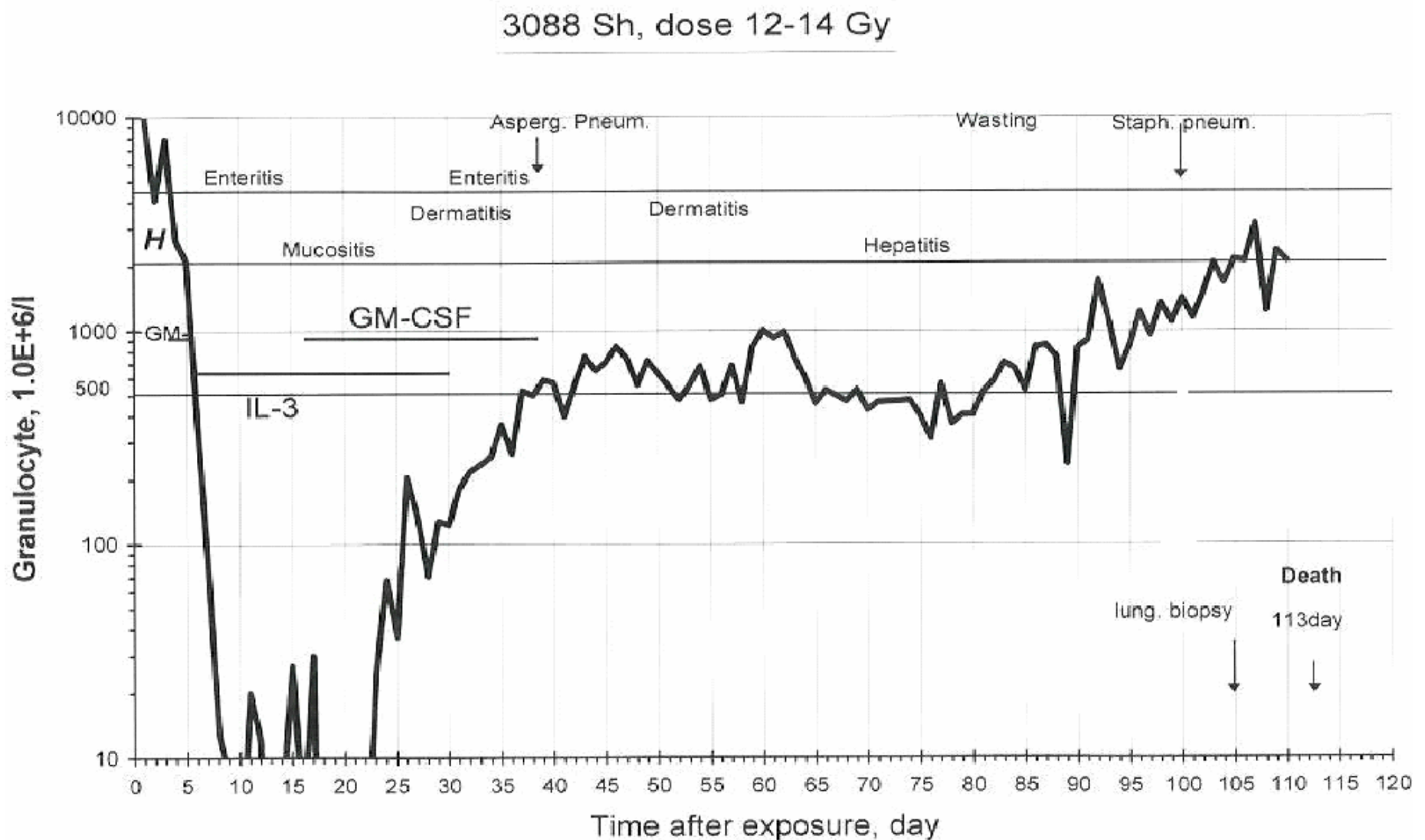
16 Gy Jour 5



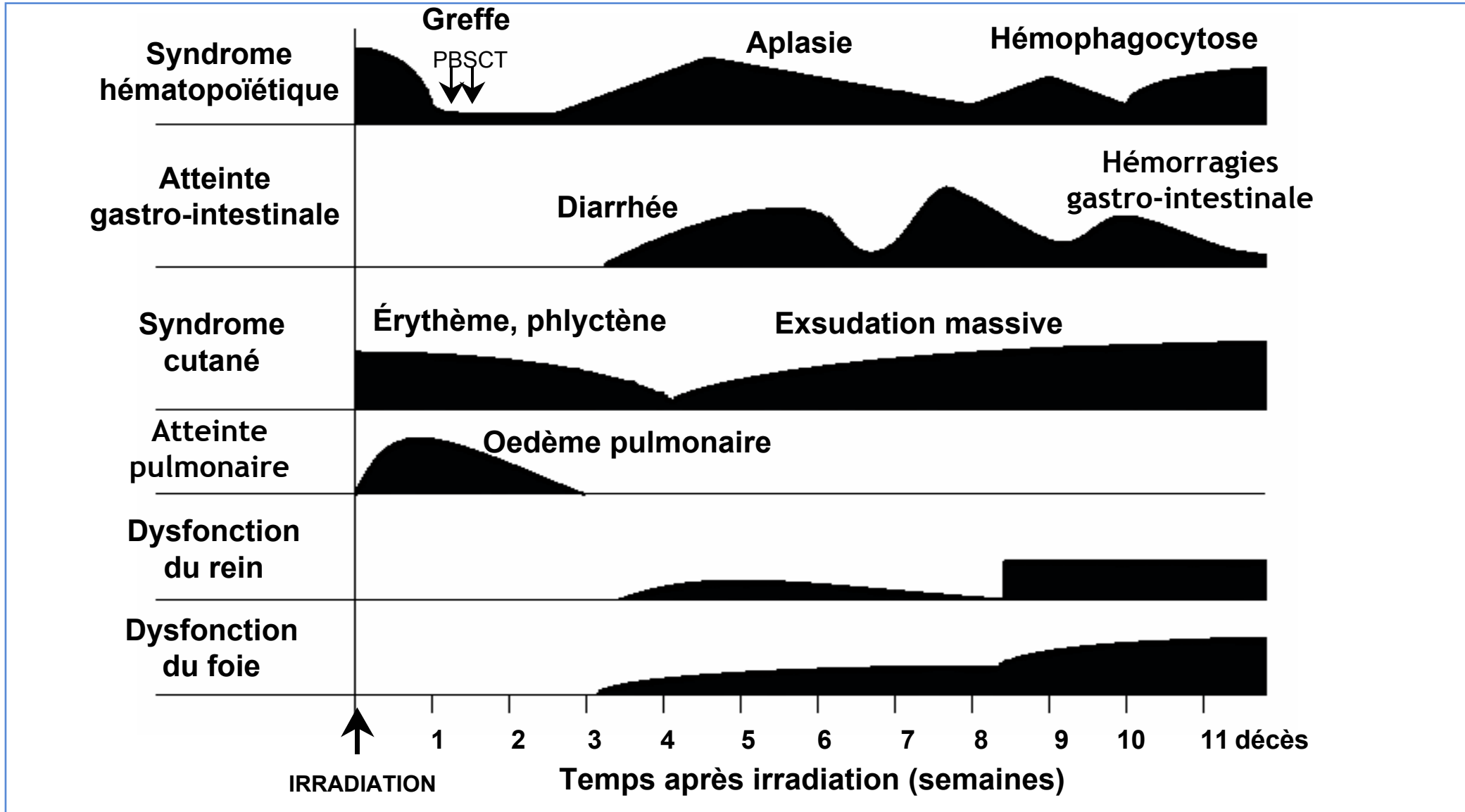
Les Pathologies Mixtes du SAI



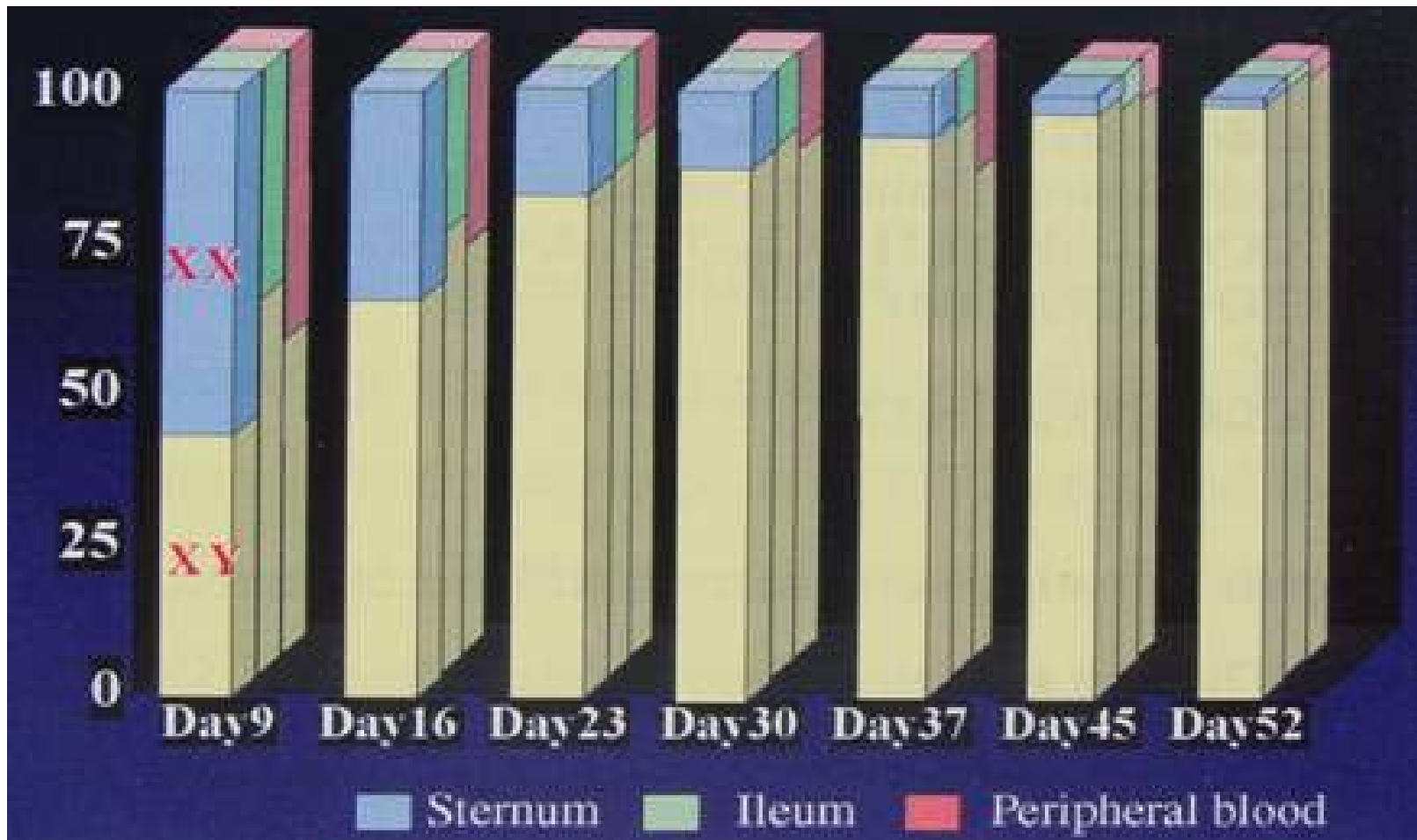
Accident de Nesvizh (1991) 15 Gy



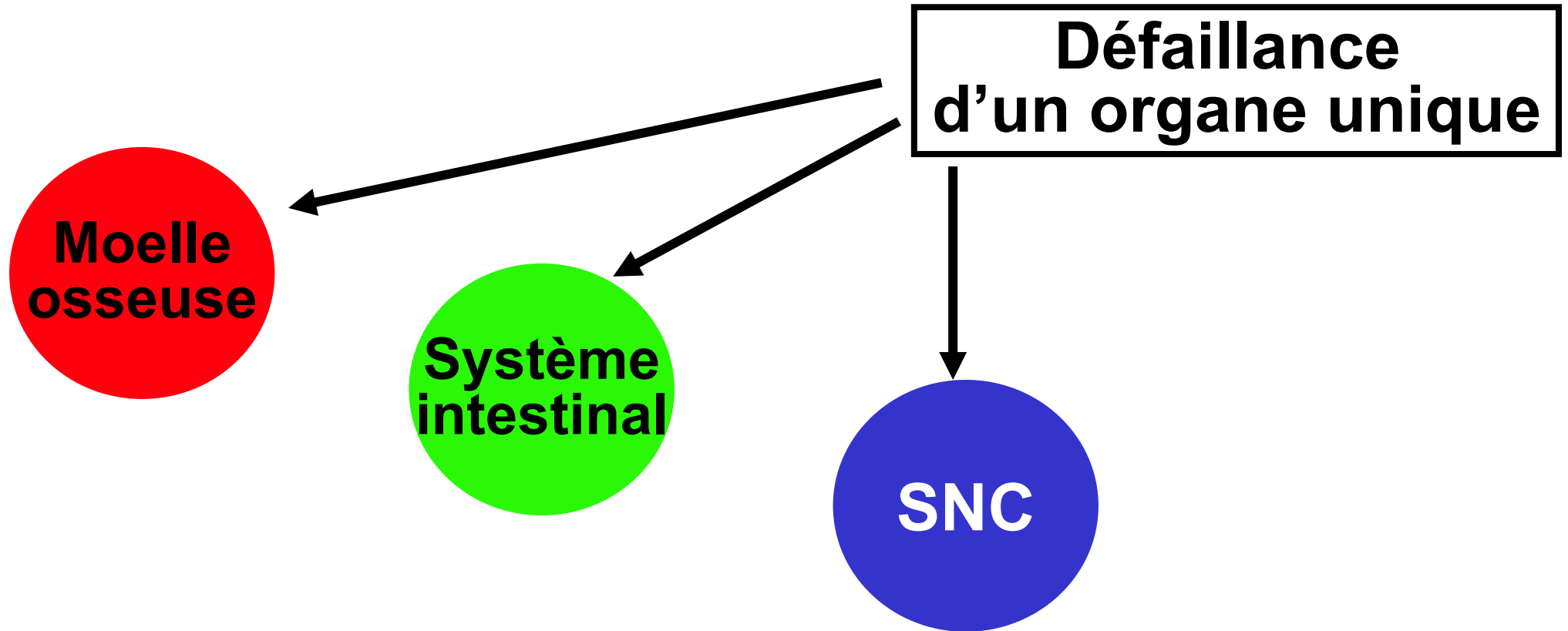
Accident de Tokai-Mura (1999)



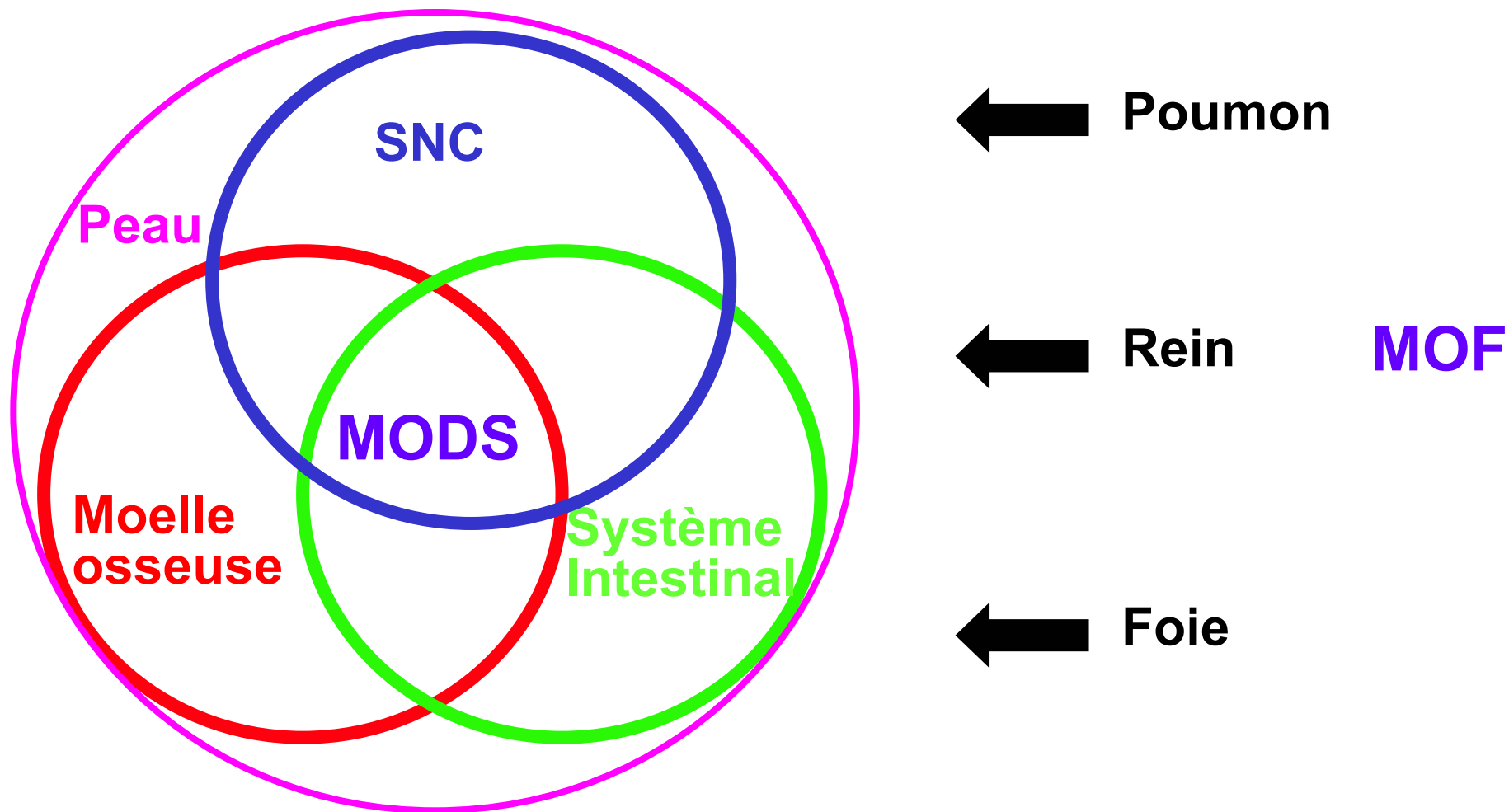
Chimérisme après Greffe de sang de Cordon Accident de Tokai Mura



Le DOGME du Syndrome Aigu d'Irradiation



Le nouveau concept : Le Syndrome de Dysfonctionnement Multi Viscéral (MODS) Le Syndrome de Défaillance Multi viscérale (MOF)



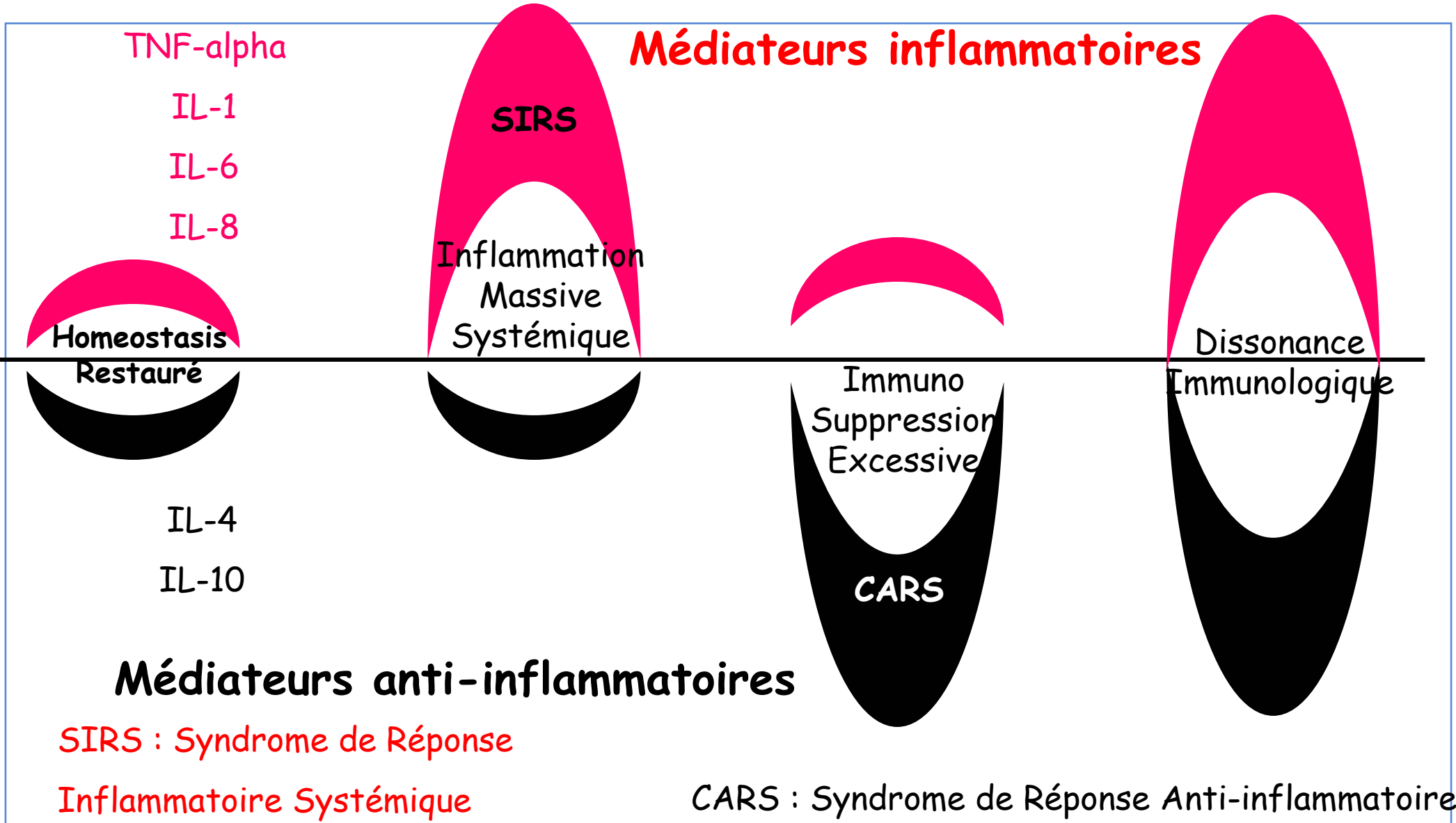
Historique du Concept de Défaillance Multiviscérale (MOF)

- **1975** (Baue A.): les patients dans les unités de soins intensifs meurent d'un nouveau syndrome caractérisé par une défaillance séquentielle des organes
- **1977** (Eiseman): Nouveau terme de « Multiple Organ failure » (MOF)
- **1980** (Polk and Fry): Le MOF est l'expression fatale d'une infection incontrôlée
- **1983-85** (Faist and Goris): MOF sans infection -> Le MOF peut apparaître comme le résultat d'une « réponse inflammatoire autodestructive » : Le SIRS syndrome (syndrome de réponse inflammatoire systémique)

Le Concept Général de la Défaillance Multi Viscérale (MOF)

- ◆ Collapsus graduel et séquentiel de virtuellement tous les organes
- ◆ Apparaît après un large spectre d'agressions
- ◆ Causé par traumatisme, brûlures thermiques, brûlures chimiques, pancréatite, infection, etc.
- ◆ Phénomène qui n'est pas une conséquence de l'agression elle-même mais de la réponse de l'hôte à l'agression
- ◆ En relation étroite avec le phénomène identifié cliniquement comme "inflammatoire"
- ◆ Mécanisme inconnu
Production de médiateurs biochimiques qui échappent au contrôle physiologique

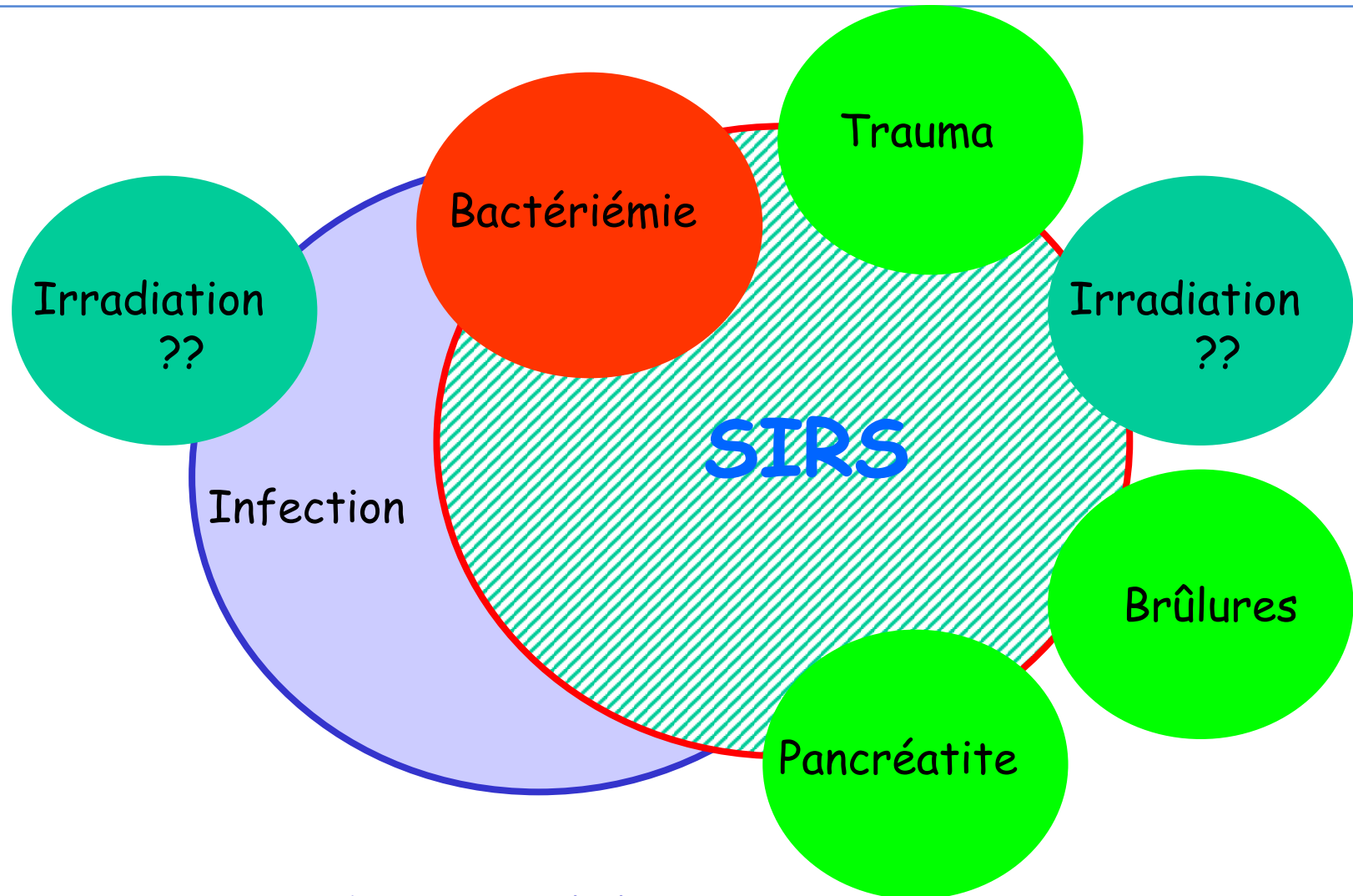
Balance Pro- et Anti-inflammatoire SIRS et CARS



SIRS → MODS → MOF

- SIRS est le résultat d'une activation systémique du système immunitaire inné quelle que soit la cause.
- SIRS est l'expression clinique de l'action de médiateurs endogènes intrinsèques de la phase de réaction aiguë.
- SIRS peut compromettre la fonction d'organes variés induisant un syndrome de dysfonctionnement multi viscéral (MODS) où les fonctions de chaque organe ne sont plus capables de maintenir l'homéostasie.
- SIRS et MODS sont des expressions graduelles d'une inflammation excessive au décours d'une affection aiguë.
- L'inflammation systémique et la défaillance multi viscérale sont un continuum.

Le concept du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS)



➔ Une réponse commune à une variété d'agressions

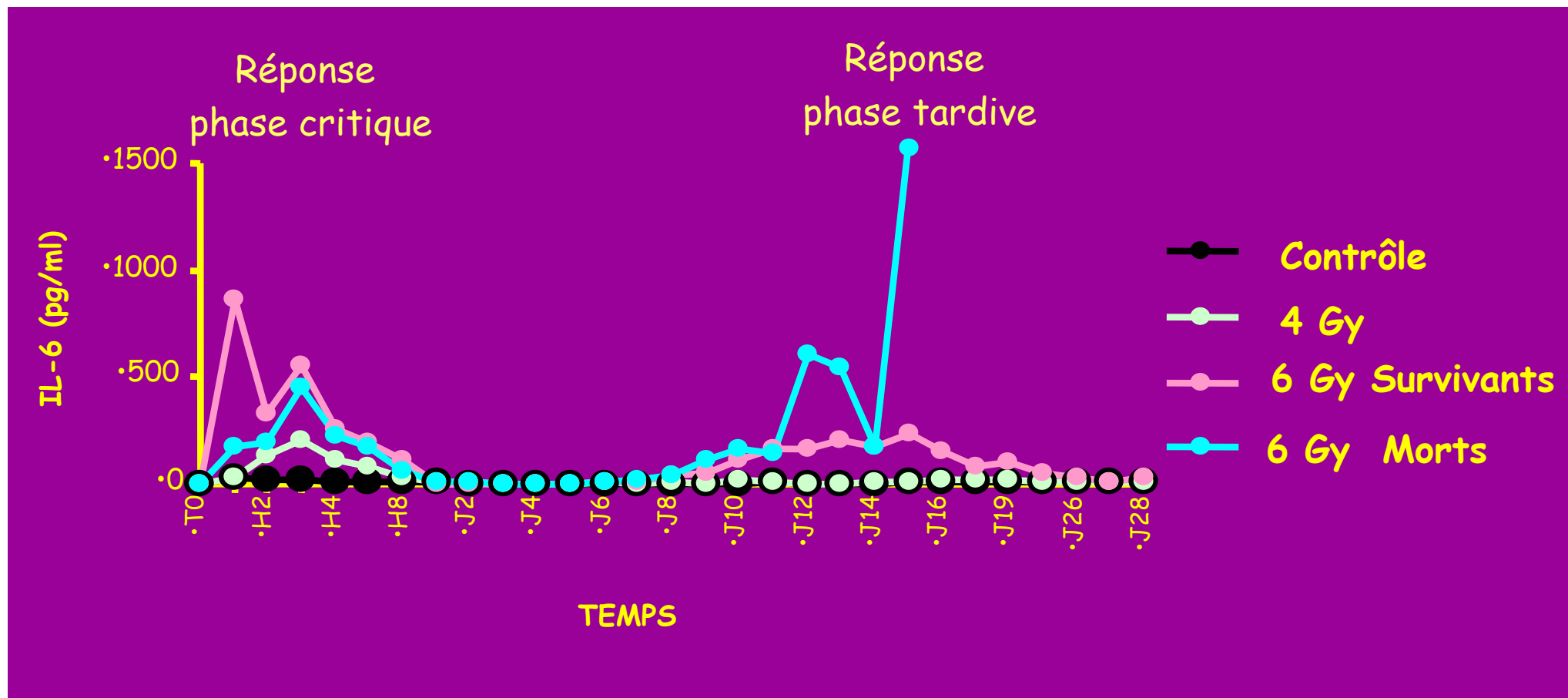
Modifié de Bone *et al.*

**Le syndrome de réponse
inflammatoire systémique radioinduit**

Le modèle expérimental primate non humain

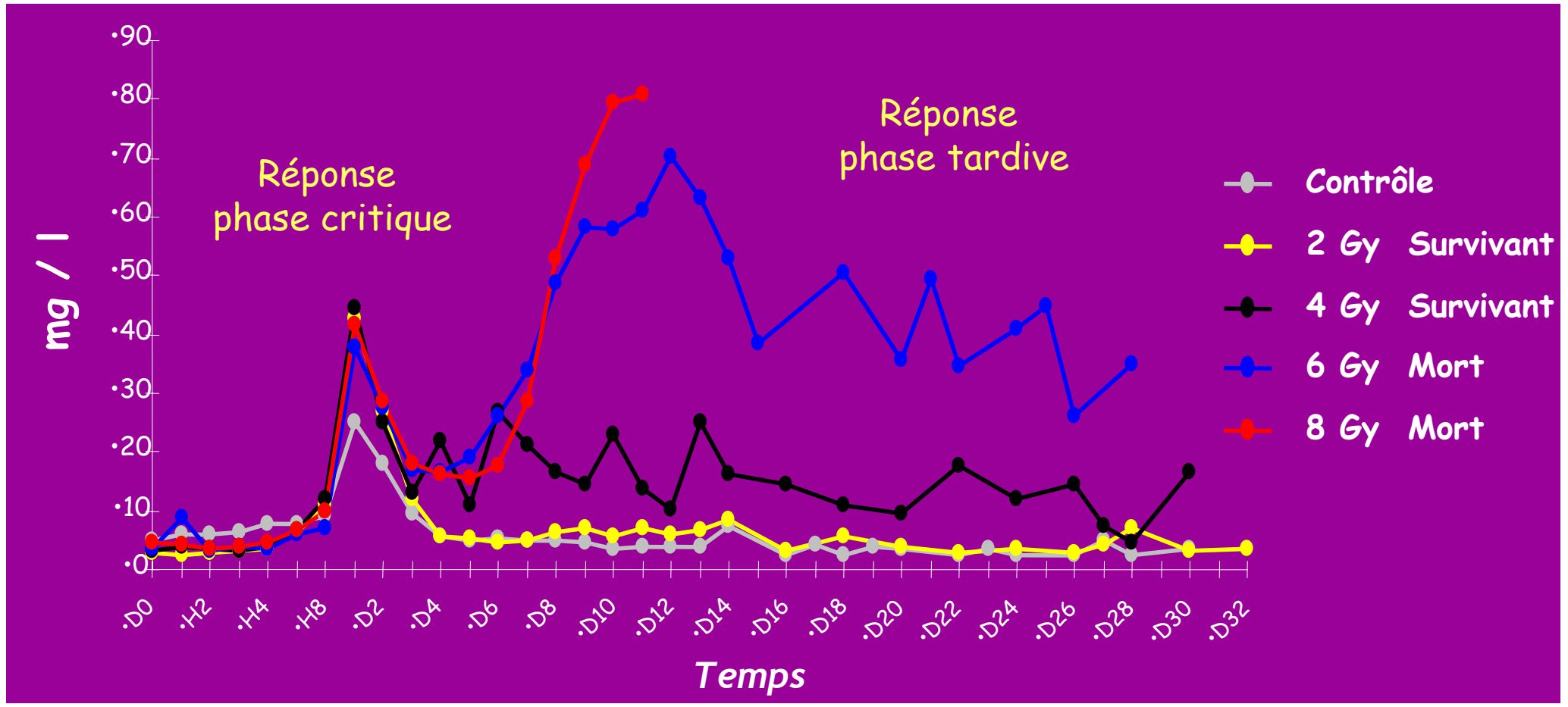
Les cytokines pro-inflammatoires

Cinétique sanguine de l'IL-6 chez le babouin après irradiation globale (2-8 Gy)

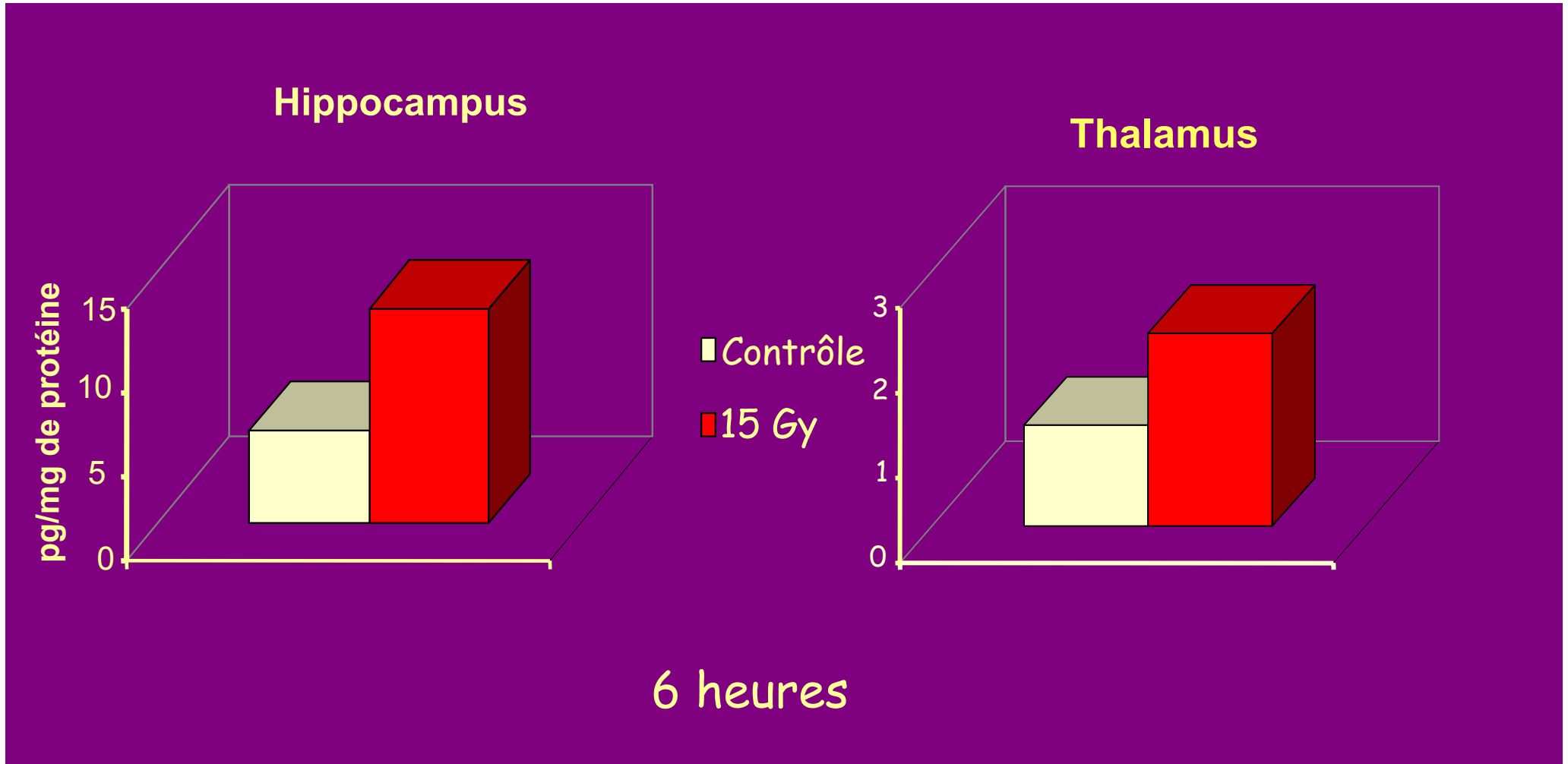


Le Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SIRS) radioinduit chez le primate

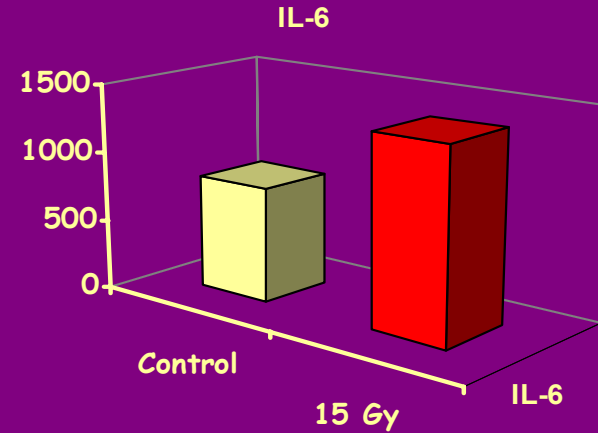
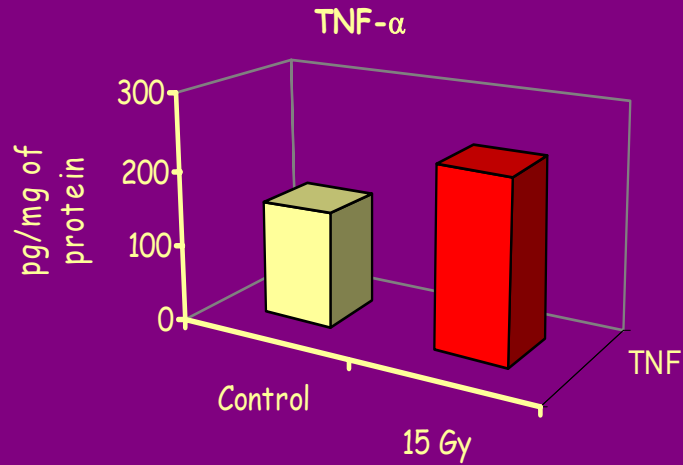
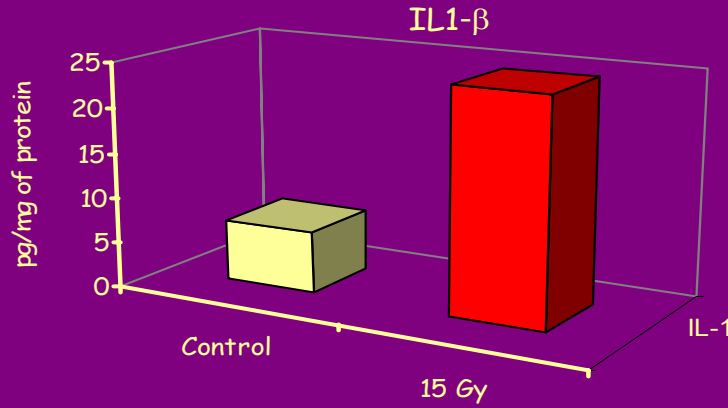
Les protéines de la phase aiguë
Cinétique sanguine de la C-réactive protéine chez le babouin après irradiation globale (2-8 Gy)



Le syndrome de réponse inflammatoire du CNS
IL-1b concentrations après irradiation (15 Gy)
Tête protégée



Cytokines dans l'hypothalamus 6 heures après irradiation (15 Gy) - Tête protégée



- ◆ **Signes cliniques du syndrome initial du SAI**
Fièvre élevée, diarrhée, ...
- ◆ **Augmentation transitoire du nombre de neutrophiles**
- ◆ **Augmentation de la perméabilité vasculaire**
Oedème (peau, poumon),

Dilatation des vaisseaux sanguins
Accidents de Sarov, Tokai-Mura

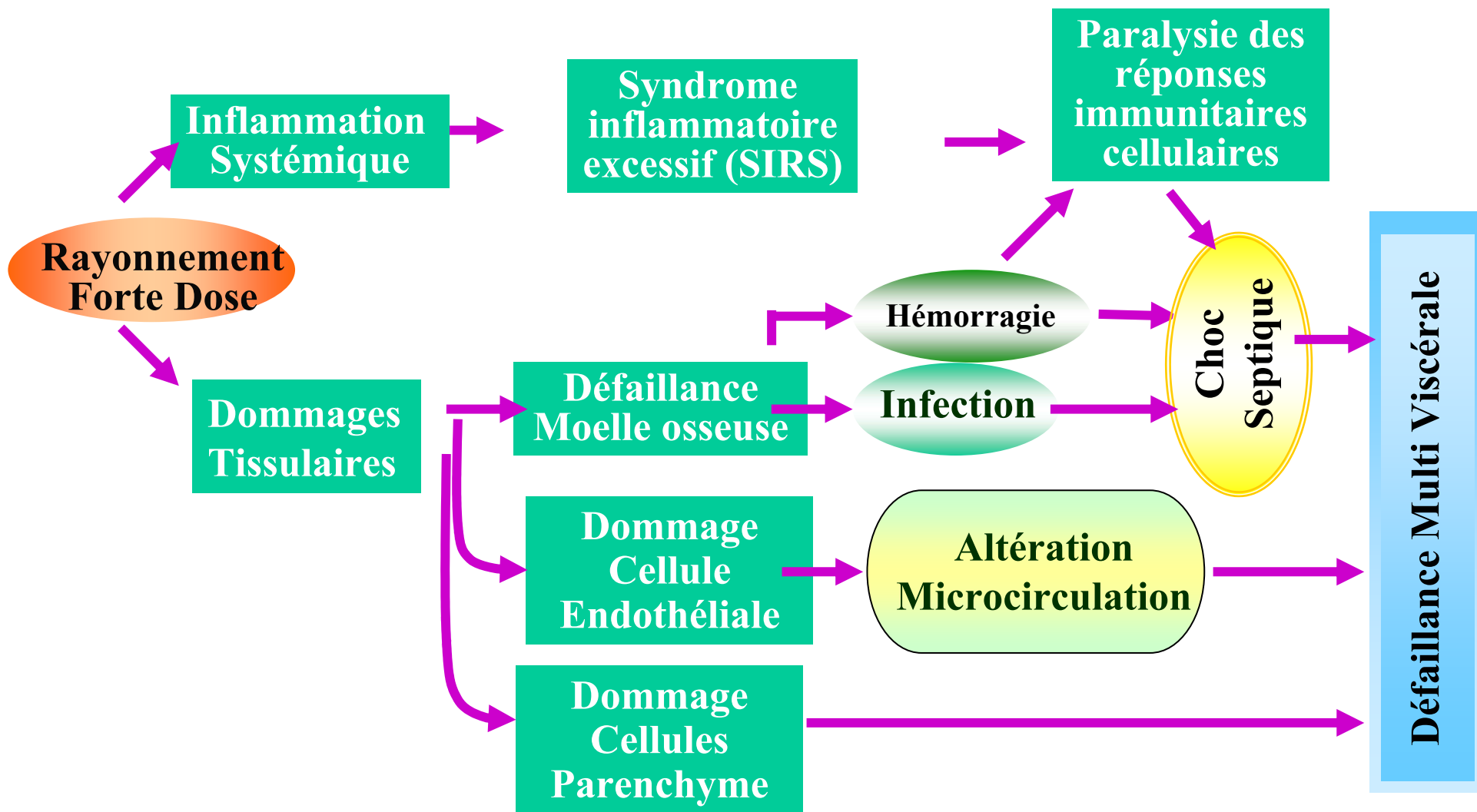
Facteurs à l'origine de la défaillance multi viscérale après irradiation

- Réponse inflammatoire sévère à la phase précoce
- Dommages moelle osseuse
- Dommages système digestif
- Dommages vaisseaux sanguins

Dommages combinés

MOF





DOSE

TYPE DE PARTICULE
Neutron, Gamma, X

**Spécificité de la
DEFAILLANCE MULTI VISCERALE RADIOINDUITE
SIRS CARS**

VOLUME IRRADIE
Hétérogénéité de la Dose

**REPONSE DE L'HOTE
A L'AGRESSION**

- ◆ Le dogme de la défaillance d'un organe critique unique (SOF) par mort mitotique pour expliquer la pathogénèse et la léthalité du SAI est aujourd'hui devenu un concept réducteur et dépassé.
- ◆ La gestion médicale d'un irradié accidentel en terme de pronostic et de choix thérapeutique doit être appréhendée dans le cadre d'un syndrome de dysfonctionnement multi viscéral (MODS) susceptible d'induire une défaillance multi viscérale (MOF).
- ◆ La confirmation d'un Syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) radioinduit suivi ou non par un syndrome de réponse anti-inflammatoire (CARS) permettrait d'approcher la genèse du MODS et du MOS radioinduits.
- ◆ L'étude du SIRS radioinduit ouvrirait de nouvelles pistes thérapeutiques pour le traitement du SAI.