

CEA-DPS-87-02-SHR

**BILAN INITIAL ET SURVEILLANCE
D'UNE IRRADIATION GLOBALE ACCIDENTELLE
AIDE-MEMOIRE**

**A. FLURY-HERARD, D. JULLIEN
Institut de Protection et de Sécurité Nucléaire
Département de Protection Sanitaire
Services d'Hygiène Radiologique
B.P. n° 6 - 92265 Fontenay-aux-Roses Cédex**

Rapport DPS-87 02-SHR

Bilan initial et surveillance d'une irradiation globale accidentelle

A. Flury-Hérard, D. Jullien

RESUME

Ce document traite de la conduite à tenir lors d'irradiations globales accidentelles, aiguës ou chroniques, et complète le rapport DPS 86/07 SEAPS précédemment paru.

Les critères du tri en fonction de l'évaluation de la dose absorbée moyenne, le bilan clinique et paraclinique initial, les modalités de surveillance et les traitements entrepris sont ainsi schématisés. Ces derniers comportent essentiellement la réanimation hématologique avec des transfusions sanguines et une prophylaxie anti-infectieuse. Les indications et conditions de réalisation d'une greffe de moelle osseuse sont également présentées.

Early diagnosis and monitoring of whole-body accidental exposure

A. Flury-Hérard, D. Jullien

ABSTRACT

This paper deals with the handling of accidental, acute or protracted, whole-body overexposures. It is complementary to the report DPS 86/07 SEAPS previously published.

The criteria for initial classification, as a function of the mean absorbed dose, the clinical and paraclinical evaluation, the monitoring methods and the treatments to undertake are described successively. The basic components of the therapy are the intensive care of the hematological syndrome with blood products transfusions and anti-infection prophylaxy. The indications and conditions for bone-marrow grafts are also discussed.

BILAN INITIAL ET SURVEILLANCE D'UNE IRRADIATION GLOBALE ACCIDENTELLE

Préface

1. Evaluation de l'importance d'une irradiation globale

2. Bilan d'entrée

- 2.1. Interrogatoire
- 2.2. Bilan clinique
- 2.3. Bilan paraclinique

3. Surveillance clinique quotidienne

4. Surveillance paraclinique de base pendant l'hospitalisation

- 4.1. Surveillance sanguine
- 4.2. Surveillance urinaire
- 4.3. Surveillance bactériologique
- 4.4. Surveillance médullaire
- 4.5. Surveillance électroencéphalographique
- 4.6. Problèmes posés par la surveillance paraclinique

5. Thérapeutique

- 5.1. Mesures préventives
- 5.2. Traitements utilisés au cours de l'aplasie médullaire

6. Tableaux récapitulatifs

- 6.1. Conduite à tenir au cours des premiers jours suivant une irradiation accidentelle aiguë globale
- 6.2. Résumé des examens et mesures prophylactiques et curatives

Annexe I : Indice de Karnovsky

Annexe II : Modalités des prélèvements

Annexe III : Médicaments myélotoxiques

Annexe IV : Décontamination digestive

Annexe V : Thérapeutique substitutive (Hématies - Plaquettes et Leucocytes)

PREFACE

L'irradiation globale accidentelle peut revêtir deux aspects :

- L'irradiation aiguë est caractérisée par une courte durée d'exposition, un débit élevé et l'apparition de signes cliniques précoces.
- L'irradiation prolongée, liée généralement à la présence accidentelle d'une source scellée, se définit par une longue durée d'exposition, un faible débit ; une latence dans l'apparition de la symptomatologie clinique peut être observée.

Dans les deux cas, la surexposition n'est jamais homogène, tant en surface qu'en profondeur.

Le retentissement clinique est lié directement à la *dose absorbée moyenne* : son importance conditionne l'apparition et l'intensité d'un syndrome hématologique, voire digestif et/ou céphalique.

La *gravité des surexpositions localisées* est fonction de la dose et de la localisation, en particulier s'il s'agit de surexposition abdominale, céphalique, trachéale ou pulmonaire.

Ce document ne constitue qu'un aide-mémoire, à utiliser en cas d'accident ; il cite les examens indispensables au diagnostic à l'entrée du malade en milieu hospitalier, les modalités de surveillance et les principales règles thérapeutiques à observer. Des modifications, peuvent bien entendu, être faites en fonction de chaque cas clinique. Pour tous renseignements complémentaires et explicatifs, le lecteur peut s'appuyer sur un document plus complet : **Irradiation globale accidentelle - Bilan - Modalités de surveillance - Traitement (Rapport DPS 86/07 SEAPS)**.

1. Evaluation de l'importance d'une irradiation globale

L'examen initial permet le *tri* des sujets qui ont pu être irradiés. Ce tri tient compte des résultats de l'examen clinique et, dans la mesure des possibilités, des résultats des examens paracliniques et de la dosimétrie. La qualité de ceux-ci diffère selon le mode de surexposition :

- dans les irradiations globales aiguës, les signes physiques précoces sont inconstants mais l'interrogatoire et les examens complémentaires fournissent des éléments suffisants en quantité et qualité pour permettre d'établir la dosimétrie globale et topographique ;
- dans les irradiations globales chroniques, la symptomatologie est beaucoup plus riche mais l'interprétation des résultats des examens biologiques est délicate du fait de multiples interférences (régénération et réparation, infections, stress, modifications métaboliques, etc...) et la dosimétrie physique est difficile à établir de par l'ancienneté et la durée de l'accident.

Les éléments cliniques et paracliniques à prendre en considération sont résumés dans le Tableau 1 :

- Accident d'irradiation globale aiguë :
 - . les signes prodromiques
 - . la chute lymphocytaire
 - . les variations initiales du nombre des polynucléaires
- Accident d'irradiation globale aiguë vu tardivement ou irradiation globale prolongée :
 - . l'appréciation du degré d'hypoplasie ou d'aplasie médullaire sur :
 - . les signes de gravité : infections
hémorragies
 - . les données biologiques : NFS avec réticulocytes et plaquettes
les myélogrammes effectués si possible en 2
ou 3 sites différents
 - . les signes de surexposition localisée :
 - . neurologique
 - . ORL : état trachéal +++
carrefour aérodigestif
 - . pulmonaire
 - . digestive
 - . cutanée

Tableau 1

Eléments cliniques et paracliniques
permettant l'évaluation de la dose absorbée moyenne

Dose (Gy)	0 à 0,25	0,25 à 1	1 à 2,5	> 2,5
Signes cliniques initiaux	0	0 ou troubles transitoires mineurs	troubles mineurs + diarrhées, fièvre, sudation	symptomatologie plus intense attent jusqu'au collapsus
Hématologie	N	N + chute modérée transitoire des lymphocytes	<ul style="list-style-type: none"> - chute lymphocytaire (3 jours) - pic fugace de granulocytes neutrophiles - chute progressive des éléments figurés 	
EEG	N	N ou quelques modifications (seuil 1 Gy)	<ul style="list-style-type: none"> - altérations sur les ondes de vigilance et sur le rythme de fond - modifications de la répartition de l'énergie sur les différentes fréquences 	
Cytogénétique	N	Modifications augmentant avec la dose, le débit de dose (seuil : 0,2 à 0,5 Gy)		
Biochimie	N	Les modifications et leurs variations sont liées : <ul style="list-style-type: none"> - à l'importance de l'irradiation - aux phénomènes inflammatoires - aux effets des traitements 		

N = résultat normal

2. Bilan d'entrée

2.1. Interrogatoire

L'interrogatoire doit être extrêmement précis :

(i) il rassemble un maximum d'éléments concernant les conditions de l'accident :

- . irradiation aiguë ou prolongée
- . durée de l'irradiation
- . distance séparant le sujet de la source
- . segment du corps susceptible d'avoir subi une surexposition

Il est complété par un ou plusieurs schémas.

(ii) il évalue le retentissement de la surexposition :

- . délai d'apparition de la symptomatologie clinique par rapport au moment présumé de l'accident,
- . description chronologique des signes physiques observés

(iii) il recherche les antécédents médicaux ou les facteurs de risque nécessitant une surveillance accrue :

- . terrain vasculaire (HTA, insuffisance coronarienne, insuffisance veineuse)
- . diabète
- . autre affection chronique.

2.2. Bilan clinique

- Age
- Pouls, TA
- Poids
- Evaluation de l'état général : indice de Karnovsky (Annexe I)
- Examen cutanéomuqueux :
 - . Signes d'hypoplasie médullaire :
 - . Thrombopénie { hématomas, pétéchies, ecchymoses
bulles hémorragiques dans la cavité buccale
 - . Leucopénie { lésions cutanées surinfectées
conjonctivites
mycose buccale
 - . Anémie { pâleur cutanéomuqueuse
ongles blancs

. Signes de surexposition localisée :

- . Erythème, oedème, brûlures cutanées, ulcération
- . Mucite, asialie
- . Alopecie
- . Ongles secs

. Autres signes :

- . Insuffisance hépatique : ictère...
- . Carence nutritionnelle : langue dépapillée, framboisée, oedème

- . Déshydratation

pli cutané
sécheresse buccale
hypotonie des globes oculaires

. Examen clinique :

- . pulmonaire
- . cardiaque
- . abdominal, à la recherche de signe d'*invagination* (+++) signant un syndrome viscéral avec hémorragies digestives
- . Neurologique

. Examen ophtalmologique :

- . acuité visuelle
- . fond d'oeil avec examen de l'état des cristallins, en particulier de leur face postérieure, et recherche d'hémorragies rétiniennees

. Examen ORL

- . amygdales
- . larynx

2.3. Bilan paraclinique

Les principaux examens paracliniques sont énumérés ci-dessous et présentés dans un ordre qui suit schématiquement l'ordre chronologique lors de l'hospitalisation, et qui ne préjugent pas de l'importance relative de chaque examen.

(i) Bilan sanguin (Annexe II)

- Hématologique :

- . NFS, plaquettes, réticulocytes
- . vitesse de sédimentation
- . fer sérique, capacité de saturation de la transférine (CSTf)
- . étude de l'hémostase : taux de prothrombine (TP)
 - temps de Howell (TH)
 - temps de céphaline kaolin (TCK)

fibrinogène

. étude immunohématologique : *bilan prétransfusionnel*

groupe sanguin complet avec phénotypage au moins dans les systèmes les plus immunogènes (Rhésus, Kell, Lewis, Duffy)

recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)

étude du système HLA

- Biochimique :

. urée, créatinine, glycémie, calcémie, phosphorémie, ionogramme (Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^-)

. lactico-déshydrogénase (LDH)

. transaminases (SGOT, SGPT)

. γ glutamyl transférase (γ GT)

. phosphatases alcalines

. bilirubine

. cortisolémie

. électrophorèse des protéides

. protéines de l'inflammation et de la nutrition (PI et PN)

- Examens particuliers qui ne peuvent être envisagés que dans quelques laboratoires spécialisés:

. étude chromosomique (dicentriques, anneaux)

. culture de CFU sanguins

(ii) Bilan urinaire

- Ionogramme urinaire (Na^+ , Cl^- , K^+ , HCO_3^-)

- Urée urinaire

- Recherche et quantification :

. hématurie

. protéinurie

. glycosurie

(iii) Bilan bactériologique

- Examen cyto-bactériologique des urines (ECBU)

- Coproculture

- Examen cyto-bactériologique des crachats (ECBC)

- Examen cyto-bactériologique vaginal (ECBV)

- Prélèvement de gorge

- Prélèvement à la demande (3 séries d'hémocultures si fièvre > 38,5° C)

(iv) Bilan médullaire

- Ponctions médullaires multiples, au moins dans deux territoires éloignés. Les sites de ponction doivent être guidés par les données de l'interrogatoire (position du sujet par rapport à la source, segment de corps le plus exposé...), de la dosimétrie
- Scintigraphie médullaire quantitative au fer 59
- Culture de CFU, BFU médullaire
- Radiographie du thorax
- Electroencéphalogramme

Le Tableau 2 résume les principaux éléments cliniques et paracliniques appréciant la gravité de l'irradiation.

Tableau 2

Éléments cliniques et paracliniques
appréciant la gravité de l'irradiation

Éléments signant la surexposition localisée : Dosimétrie topographique	Éléments signant l'irradiation globale : Dose médullaire moyenne
<p><u>Clinique :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Alopecie, dépilation - Anémie - Modification topographique du revêtement cutané : érythème, oedème, brûlures cutanées, ulcération - Troubles du comportement - Troubles digestifs 	<p>Signes périphériques d'aplasie médullaire (au moins 1,5 à 2 Gy en dose médullaire moyenne) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hémاتome, pétéchies, ecchymoses - pâleur cutanéomuqueuse - signes d'infection
<p><u>Paracliniques :</u></p>	
<ul style="list-style-type: none"> - Myélogrammes - Biopsie médullaire - Culture de progéniteurs médullaires (BFU, CFU) - Scintigraphie médullaire quantitative au fer 59 - EEG (composante de surexposition céphalique) - Thermographie, capillaroscopie. 	<ul style="list-style-type: none"> - NFS, réticulocytes, plaquettes - Analyse chromosomique des lymphocytes circulants - EEG (composante d'irradiation globale)

3. Surveillance clinique quotidienne

- Etablir une fiche de réanimation
- Pouls, TA, température : toutes les 3 heures
- Peser : 2 fois par semaine
- 2 examens cliniques complet par jour
- Noter chaque selle, recherche aux bandelettes de sang dans les selles
- Diurèse : conserver les urines des 24 h

3 fois par jour, recherche aux bandelettes : glucosurie, protéinurie, hématurie

Bilan des entrées	Bilan des sorties
1. Perfusions 2. Boissons	1. Diurèse 2. Autres pertes (diarrhées, vomissements...) 3. perspiration (37° C=800 ml et ajouter 300 ml/d°)

4. Surveillance paraclinique de base pendant l'hospitalisation

Les éléments ci-dessous représentent la surveillance de base et peuvent être complétés ou allégés en fonction des données cliniques et paracliniques.

4.1. Surveillance sanguine

- NFS, plaquettes, réticulocytes = 1 fois/jour
 - TP, TH, TCK, fibrinogène = 2 fois/semaine
 - Bilan biochimique sanguin :
 - . court : urée, créatinine, glycémie, calcémie, phosphorémie, ionogramme : 1 fois/jour
 - . long : bilan court + LDH, SGOT, phosphatases alcalines, γ GT, bilirubine : 2 fois/semaine
 - Cortisolémie : 1 fois/semaine ou tous les 15 jours
 - Electrophorèse des protides : 1 fois/semaine
 - Fer sérique + Capacité de saturation de la transférine (CSTf): 1 fois/semaine
 - Protéines de l'inflammation et de la nutrition : 1 fois tous les 10 jours
 - CFU sanguin
 - Etude chromosomique
- } Fréquence à déterminer en fonction de chaque cas

4.2. Surveillance urinaire

Tant que le malade est perfusé : ionogramme urinaire : 1 fois/jour.

4.3. Surveillance bactériologique

A adapter en fonction des infections objectivées :

- . ECBU
 - . Coproculture
 - . ECBC
- } 1 fois/jour
- . Autres prélèvements en fonction de la clinique
 - . Prélèvement au niveau de l'entrée du cathéter, tous les 3 jours, lors du pansement
 - . Prélèvement de milieu ambiant 2 fois/semaine

4.4. Surveillance médullaire

- . Prélèvements de moelle
 - . Scintigraphie médullaire quantitative
- } Fréquence à déterminer en fonction de l'état clinique, des données hématologiques et dosimétriques

4.5. E.E.G.

La fréquence de cet examen est fonction des perturbations constatées et des traitements institués.

4.6. Problèmes posés par la surveillance paraclinique

Une surveillance rigoureuse nécessite de nombreux examens sanguins qui entraînent une spoliation sanguine chronique, qui interfère avec les effets hématologiques causés par l'irradiation. Si tous les examens précédents sont effectués dans les conditions précisées, les prélèvements hebdomadaires représentent environ 250 ml (350 ml pour la première semaine d'hospitalisation).

5. Thérapeutique

L'objectif principal est d'éviter toute complication infectieuse et hémorragique et/ou de les juguler rapidement.

5.1. Mesures préventives

Elles comportent :

- La constitution d'un environnement approprié :

- . Environnement protégé avec :
 - . chambre particulière et si possible chambre stérile ou système d'isolement avec matelas à flux laminaire
 - . literie et linge changés tous les jours
 - . linge de toilette avec savon et gants renouvelés tous les jours
 - . matériel spécifique à la chambre (thermomètre, stéthoscope, tensiomètre)
 - . lavage systématique des mains avant d'entrer dans la chambre ; en cas de gestes au contact du malade, port de gants à usage unique et de bavette
 - . blouse propre (une blouse par personne et par jour)
 - . lavage humide quotidien de la chambre par une personne dont la blouse est changée tous les jours et qui commence son service par la chambre du malade granulopénique
 - . siphons désinfectés quotidiennement à l'eau de javel.

. Nourriture :

- . lorsque l'alimentation est possible, elle sera stérile et variée, servie dans une vaisselle stérile avec élimination des restes immédiatement après le repas
- . dans le cas contraire, un cathéter souple siliconé est mis en place, soit dans une veine de l'avant-bras, son extrémité étant poussée jusqu'au tronc veineux sous-clavier, soit dans une veine fémorale. Les conditions d'asepsie les plus rigoureuses doivent entourer sa mise en place et son maintien ainsi que le changement des flacons de perfusion. Les flacons de perfusion doivent apporter :
 - . environ 30 ml/kg d'eau (soit 2l/24 h chez l'adulte)
 - . et 2000 à 3000 calories en apport progressif et équilibré avec 50 % de glucides, 20 % de protides et 30 % de lipides
 - . ainsi que des oligoéléments et des vitamines et un apport minéral (en particulier K^+ , Na^+ , HCO_3^-) qui sera établi et modifié en fonction des concentrations sanguines.

- Une surveillance rigoureuse du risque infectieux :

- . les prélèvements initiaux permettent de connaître la flore du malade et son abondance
- . les prélèvements systématiques (ECBU-ECBC) doivent être répétés tous les 3 jours, ainsi que

les prélèvements au niveau d'un foyer infectieux localisé
 . tout décalage thermique inexpliqué par le développement d'un foyer infectieux, l'apparition d'une phlébite fera pratiquer des hémocultures ainsi que l'ablation et la mise en culture du cathéter.

- *La suppression de tout médicament myélotoxique (Annexe III)*

- *Une décontamination digestive (Annexe IV)*

5.2. Les traitements utilisés au cours de l'aplasie médullaire

Deux attitudes thérapeutiques sont envisageables : soit attendre la reconstitution spontanée de la moelle hématopoïétique du malade en l'aidant à surmonter la période d'aplasie par un traitement substitutif, soit proposer une greffe de cellules médullaires dans le cas où une reconstitution spontanée paraît impossible.

- *Thérapeutique substitutive*

Il s'agit éventuellement d'une thérapeutique substitutive qui traite et prévient les conséquences de l'insuffisance de production médullaire. Elle exige un suivi clinique, immunologique et transfusionnel qui impose l'hospitalisation dans un service spécialisé.

Les différents produits sanguins utilisés ainsi que les modalités d'utilisation et de surveillance sont résumés dans l'Annexe V.

Les résultats du bilan prétransfusionnel permettent, pour éviter tout risque d'immunisation, l'utilisation de culots érythrocytaires phénotypés. De même, d'autres précautions sont nécessaires pour minimiser le risque d'alloimmunisation :

- . utilisation de culots érythrocytaires appauvris en leucocytes (ou transfusions de sang congelé)
- . utilisation de plaquettes provenant d'un donneur unique
- . irradiation préalable des produits sanguins (15 à 25 Gy)
- . recherche systématique d'anticorps irréguliers une semaine après chaque transfusion.

Ceci nécessite une collaboration étroite avec le Centre de Transfusion Sanguine et une bonne prévision des besoins.

- *La greffe de la moelle osseuse*

Elle ne peut être que très rarement envisagée, du fait de ses indications et surtout de ses limites.

Les indications sont celles d'une aplasie grave :

- . aplasie médullaire totale avec des myélogrammes désertiques en tous les points ponctionnés et une absence totale de pousse des progéniteurs granulomonocytaires et érythrocytaires, précoc-

ces et tardifs ;

très mauvaise tolérance clinique de l'aplasie

Les limites sont liées :

à la nécessité d'obtenir un donneur histocompatible apparente ou non : les tests de compatibilité ayant du être faits nécessairement avant l'aplasie totale ;

à la valeur pronostique des résultats des myélogrammes et des cultures : il faut s'assurer que figurent parmi ces points de ponction, ceux pour lesquels la dose médullaire est la plus faible. La greffe est en effet exclue s'il existe un territoire médullaire dont les cellules souches peuvent assurer la régénération spontanée de la moelle du sujet.

les limites classiques de la greffe, en particulier l'âge du malade, peuvent être discutées en fonction de l'existence ou non d'une affection chronique associée et du degré de compatibilité du donneur potentiel.

Dans le cas où une greffe serait envisagée, il est indispensable, outre les précautions déjà citées, de ne pas effectuer de transfusion de produits sanguins provenant d'un membre de la famille du receveur si, parmi celle-ci, un donneur peut être choisi.

- L'antibiothérapie

L'apparition d'un syndrome fébrile chez un sujet granulopénique est une urgence thérapeutique.

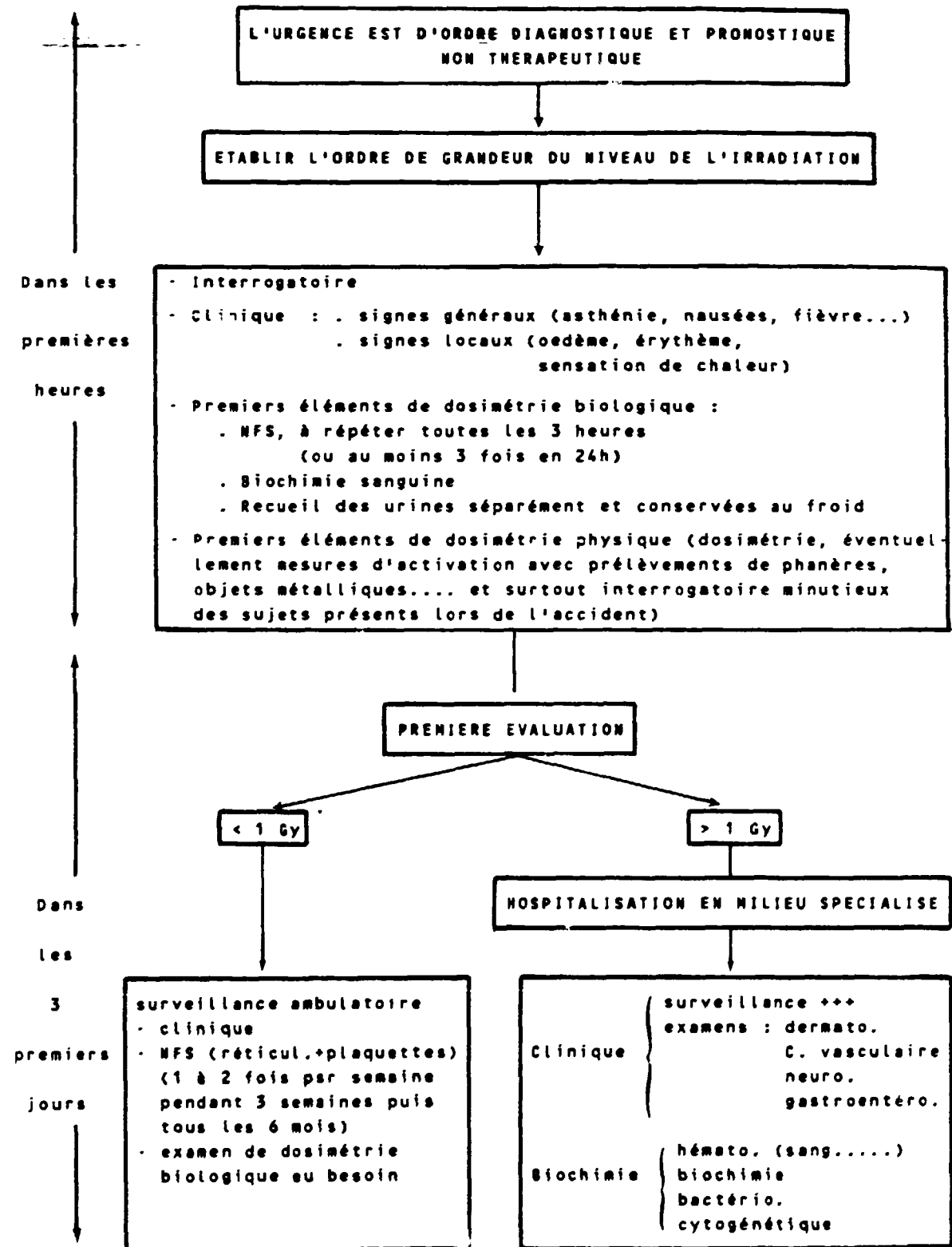
Après tous les prélèvements bactériologiques nécessaires, une antibiothérapie parentérale doit être instituée : d'abord en fonction de la flore du malade et de sa sensibilité, puis en fonction des résultats des antibiogrammes (Tableau 6.2).

En cas de persistance de la fièvre au-delà de 48 heures malgré un traitement antibiotique adapté, des transfusions de granulocytes s'imposent selon les modalités décrites en Annexe V.

La sortie d'aplasie et d'hypoplasie est souvent longue. Elle nécessite une prise en charge globale et une évaluation permanente des besoins transfusionnels qui doivent être adaptés en fonction des numérations et des résultats des examens fonctionnels médullaires.

6. Tableaux récapitulatifs

6.1. Conduite à tenir au cours des premiers jours suivant une irradiation accidentelle aiguë globale



Au-delà des 3 premiers jours**HOSPITALISATION**Evolution rapidement favorable

- Absence de symptomatologie
- Bon état général
- Evolution hématologique favorable
- Autres examens complémentaires dans les limites de la normale (biochimie, bilan nutritionnel, EEG...)

Evolution nécessitant une surveillance accrue
avec l'un ou plusieurs des éléments suivants

Clinique

- . Persistance d'une asthénie,
- . Apparition ou persistance de signes dermatologiques, digestifs
- . Infection

Examens complém.

- . Chute initiale significative des lymphocytes circulants
- . Chute des autres éléments figurés du sang (ou de certains d'entre eux)
- . Myélogramme pauvre et/ou disparition des précurseurs jeunes
- . Anomalies constatées sur un ou plusieurs examens complémentaires

L'évaluation dosimétrique est rassurante

L'irradié est suivi en ambulatoire avec pendant 3 semaines après l'accident (1 à 2 fois/semaine) :

- examen clinique complet
- NFS (réticulocytes + plaquettes)
- examen biochimique court

Au-delà, surveillance tous les 6 mois, puis tous les ans.

L'évaluation dosimétrique initiale montre une irradiation

Le risque essentiel est l'aplasie médullaire.

La surexposition de certains territoires peut mettre en jeu rapidement le pronostic vital :

- SNC : prévention de l'œdème cérébral +++
- arbre trachéobronchique. Une trachéotomie préventive avec assistance respiratoire doit être envisagée, si les doses reçues par ces territoires font craindre une nécrose
- t.d. : nutrition parentérale et contrôle hydroélectrolytique.

6.2. Résumé des examens et mesures prophylactiques et curatives

<u>Examens</u>		<u>Mesures</u>	
Objectif	Techniques	Prophylactiques	Curatives
Evaluation de la gravité	NFS, réticulocytes, plaquettes, tous les jours	Environnement protégé	
	Myélogrammes orientés, biopsie médullaire	Bilan transfusionnel	
Evaluation du déficit immunitaire	BK (crachats, tubage, moelle) levures	Traitement immédiat	
Recherche initiale de la flore pathogène	ECBU ORL	Traitement immédiat	
Bilan infectieux initial	Coproculture Prélèv. pharyngé	Décontamination digestive (bains de bouche, amphotéricine B per os, érythromycine à débiter 48h plus tard) (Annexe IV) Nourriture stérile	
Evaluation de l'anémie et de l'hémorragie	NFS + examen clinique+++	Recherche d'agglutinines irrégulières, d'anticorps anti HLA B à 10 jours plus tard. Recherche des ag de l'hépatite	Culots globulaires, phénotypés congelés Plaquettes HLA compatibles (irradiés à 25 Gy)
Recherche du risque infectieux	Coproculture, prélèvement pharyngé tous les 3 jours systématiquement avec antibiogramme	Modification de la décontamination	
Diagnostic d'une infection	Dès fièvre : - hémocultures (3 minimum) - prélèvements orientés (KT, ORL, LCR...)	Recherche d'anticorps anti HLA 10 jours plus tard si la transfusion de leucocytes est nécessaire	Antibiothérapie fonction : - du germe - des antibiogrammes connus Si persistance de la fièvre 48 h après traitement bien conduit : transfusions de leucocytes

Avant aplasie, si possible

Pendant l'aplasie

Annexe I : Indice de Karnovsky

L'indice de Karnovsky est utilisé au cours de la surveillance clinique des maladies malignes. Le terme "maladie" a donc été volontairement laissé mais il ne préjuge pas de la gravité et de l'évolution dans le cas précis des irradiations globales accidentelles.

Autonomie Signes cliniques	Indice	Mesures de surveillance clinique nécessaires
Normal. Ne se plaint de rien Pas de signe de la maladie	100	
Capable d'une activité normale Signes minimes de la maladie	90	} Ne requiert aucun soin particulier
Capable d'une activité normale avec effort. Quelques signes de la maladie	80	
Prend soin de lui-même, mais incapable d'une activité normale ou d'un travail	70	
Requiert une assistance épi- sodique mais subvient à la plupart de ses besoins	60	} Peut vivre à domicile. Subvient à la plupart de ses besoins. Une assistance variable est nécessaire
A besoin d'une assistance importante et de soins médicaux fréquents	50	
Impotent. A besoin d'une assistance et de soins spéciaux	40	} Ne peut prendre soin de lui-même
Sévèrement atteint. L'hospita- lisation est souhaitable bien que le pronostic vital ne soit pas fatal à court terme	30	} Nécessite une hospitalisation ou des soins équivalents
Gravement malade. Hospitali- sation et soins intensifs indispensables	20	
Moribond	10	} La maladie peut évoluer rapidement.

Annexe II : Modalités des prélèvements

La fréquence des prélèvements est indiquée dans le texte aux paragraphes 2.3 et 4.1 à 4.4.

1. Laboratoire d'Hématologie

- NFS, plaquettes, réticulocytes, VS : 5 ml sur tube hépariné
- crase sanguine (TP, TH, TCK, fibrinogène) : 5 ml sur tube citraté

2. Laboratoire de Transfusion Sanguine

- Groupage, phénotypage, RAI : 15 ml sur tube sec
- Anti HLA : 10 ml sur tube sec

3. Laboratoire de Biochimie

- Prélèvement sanguin :
 - . bilan court : urée, créatinine, glycémie, calcémie, phosphorémie, ionogramme : 15 ml sur tube sec
 - . bilan long : bilan court + LDH, SGOT, γ GT, phosphatases alcalines, bilirubine : 15 ml + 10 ml sur tube sec = 25 ml
 - . cortisolémie : 10 ml sur tube hépariné
 - . fer sérique + CSTf : 10 ml sur tube sec
 - . électrophorèse des protides : 10 ml sur tube sec
 - . protéines de l'inflammation : 5 ml sur tube avec héparine sèche
- Prélèvement urinaire :
 - . ionogramme
 - . urée
 - . hématurie
 - . protéinurie
 - . glycosurie

4. Laboratoire de Bactériologie

- . ECBV
- . ECBU
- . ECBC

5. Laboratoires spécialisés

- Cytogénétique : recherches d'aberrations chromosomiques (dicentriques et anneaux) : 10 ml prélevés stérilement sur tube avec héparine sèche
- Cultures de progéniteurs granulomonocytaires et érythrocytaires, médullaires et sanguins. Modalités à fixer avec le Laboratoire.

Annexe III : Liste des médicaments myélotoxiques

Sûrement myélotoxiques

1. Chloramphénicol
2. Dérivés pyrazolés : phénylbutazone, oxyphénylbutazone, aminopyrine
3. Hydantoïne et dérivés : méphénytoïne, diphénylhydantoïne, triméthadione, primidone, phénacémide, éthosuccinide
4. Sulfamides
Sulfonamides : sulfaméthoxypyridazine, sulfathiazol, sulfadiméthoxine
Sulfonylurées : tolbutamide, carbumide, chlorpropanide
Sulfamides diurétiques : acétozolamide, chlorathiazide, hydrofluméthiazine
5. Antithyroïdiens de synthèse : carbinazole, méthylthiouracyl, propylthiouracyl, méthimazole, benzylthiouracyl
6. Sels d'or
7. Dérivés arsenicaux
8. Perchlorate de potassium
9. Quinacrine
10. Colchicine

Potentiellement myélotoxiques

1. Allopurinol
2. Amodiaquine
3. Ampicilline
4. Amphotéricine B
5. Antihistaminiques : chlorphéniramine, pyrinamine, tripélenamide
6. Anti-inflammatoires : indométacine, ibuprofène, acide acétylsalicylique, salicylamide
7. Chlordiazépoxyde
8. Indométacine
9. Méprobamate
10. Mercure
11. Métiamide
12. Meticilline
13. Métyldopa
14. Pénicillamine
15. Phénothiazine
16. Phénylindanedione
17. Quinidine
18. Streptomycine
19. Tétracycline
20. Thiocyanate
21. Thiamphénicol
22. Sels de bismuth

Annexe IV : Décontamination digestive

La décontamination digestive s'impose si une aplasie médullaire est prévisible ou "déjà constituée".

à partir de l'hospitalisation	J ₀	J ₁	J ₂	J ₃	J ₄	J ₅	J ₆
Examens bactériologiques systématiques	Prélèv. pharyngé ECBU Coproculture + ECBV		↓	Prélèv. pharyngé et coproculture	} à effectuer au moins 3 fois par semaine		
	<hr style="width: 50%; margin: 0 auto;"/> cytologie culture antibiogramme						
Examens bactériologiques à effectuer en cas de fièvre ou de foyers infectieux constitués	<ul style="list-style-type: none"> . prélèv. de foyers infectieux . ponction lombaire . hémocultures (3 minimum) . mise en culture du cathéter . ECBU 			A la demande			
Traitement antifongique	<ul style="list-style-type: none"> . Amphotéricine B (Fungizone®) per os (4 à 6 cuillères à café /jour chez l'adulte en 2 ou 3 prises per os) . bains de bouche avec une solution bicarbonatée + fungizone® 						
Traitement antibactérien			↓ J ₂	<ul style="list-style-type: none"> . début du traitement systématique par un antibiotique ne traversant pas la barrière digestive et non myélotoxique [(érytromycine® per os = 2 g/j chez l'adulte (cp à 200 mg)) . en cas de fièvre, débiter le traitement par un antibiotique actif sur les souches potentiellement pathogènes 			

Annexe V : Thérapeutique substitutive

(à prévoir la veille car tous les composés doivent être irradiés préalablement à 25 Gy)

I - HEMATIES

	Concentrés	Hématies déleucocytées cryopréservées
Composant principal	hématies hématocrite = 0,7-0,8	hématies hématocrite = 0,9
Contaminants	plasma, leucocytes, plaquettes, agrégats, solution de prélèvement	solution de suspension (NaCl-glucose-phosphate)
Indications	prévention ou correction de l'anoxie	idem + prévention de l'immunisation anti HLA
Volume	200 à 250 ml conservation 35 j à 4° (SAG)	170 à 250 ml conservation 24 h à 4° C
Risque immunologique	+++	+++
Mesure de l'efficacité	un culot contient au minimum 45 g d'hémoglobine et augmente l'hématocrite de 2 à 2,5 % (chez l'adulte)	
CAT en cas d'inefficacité	rechercher une hémorragie non extériorisée une hémolyse	
Prophylaxie immunologique	RAI +++ Vérifier la comptabilité du culot et du plasma du donneur et du receveur	

Annexe V : Thérapeutique substitutive (suite)

(à prévoir la veille car tous les composés doivent être irradiés préalablement à 25 Gy)

II - PLAQUETTES ET LEUCOCYTES

Composant	Concentrés plaquettaires		Concentrés unitaires de granulocytes
	pool 2 à 12 U	concentré unitaire	granulocytes
Contaminants	plasma, leucocytes, hématies (réticulocytes)		plasma, solution macromoléculaire éléments figurés
Indications	prévention ou traitement d'une hémorragie par thrombopénie		traitement des <u>infections</u> résistant à une antibiothérapie adaptée au cours des granulopénies
Volume	pool = $5 \cdot 10^{10}$ à 10^{11} plaquettes C.U. = 4 à $10 \cdot 10^{11}$ plaquettes		2 à $4 \cdot 10^{10}$ polynucléaires 300 à 500 ml
Risque immunologique	pool = ++++ de prévention délicate C.U. = + (faible)		++++ et de prévention difficile
Mesure de l'efficacité	augmentation de 10^4 plaquettes par U et par m^2 de surface corporelle		<u>clinique</u>
CAT si inefficacité	rechercher - anticorps - captation splénique		- traitement local d'un foyer infectieux - modifier l'antibiothérapie
Prophylaxie immunologique	n'effectuer que des transfusions compatibles		