

ÉVOLUTION COMPARÉE DES TROUBLES DE LA COAGULATION CHEZ LE PRIMATE ET LE PORC APRÈS IRRADIATION CORPORELLE GLOBALE AIGUË



FR9704337

C. Destombe, P. Leflèche, J. Veyret, A. Grasseau, D. Agay et J.C. Mestries

RÉSUMÉ – L'irradiation corporelle globale aiguë chez le porc, à dose létale et en fluence gamma ou mixte neutron-gamma, s'accompagne de troubles de la coagulation plasmatique semblables à ceux relevés chez le babouin. Ces résultats permettent de valider les hypothèses physiopathologiques développées lors des travaux précédents. Ils infirment une éventuelle radiosensibilité spécifique d'espèce concernant ces troubles radio-induits.

COMPARATIVE EVOLUTION OF COAGULATION DISORDERS IN BABOONS AND PIGS AFTER TOTAL BODY IRRADIATION

ABSTRACT – Acute total body irradiation in pigs, with a lethal dose of either gamma or mixed gamma-neutron radiation, induced similar plasmatic coagulation disorders as those observed in baboons. These data validated pathophysiological hypothesis which were developed during previous studies, but do not support the idea of a possible species specific radiosensitivity.

INTRODUCTION

L'irradiation corporelle globale aiguë à des doses sublétales à létales et à fort débit de dose se traduit chez le modèle babouin par le développement d'un syndrome hémorragique lié à une thrombocytopénie et à d'importants troubles de la coagulation plasmatiques en relation avec une coagulopathie de consommation. Bien que le modèle babouin apparaisse comme le plus adapté pour ce type d'exploration du fait de l'importante analogie avec l'homme en ce qui concerne les différents paramètres de coagulation et de fibrinolyse (1), l'extrapolation de ces observations à l'homme ne peut être validée que si il peut être démontré que celles-ci ne sont pas liées à une radiosensibilité propre à l'espèce utilisée. Il est donc intéressant de vérifier que les troubles observés peuvent être retrouvés chez une autre espèce. Le porc est un modèle intéressant, car de taille voisine de celle du modèle primate. L'observation d'anomalies de la coagulation lors d'irradiations réalisées dans les mêmes conditions que chez le babouin est résumée dans ce compte-rendu.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Cinq miniporcs de 25 kg ont été irradiés auprès du réacteur SILENE à la dose de 6 Gy (dose létale) en fluence mixte N/G = 5,5 (avec écran en plomb) et cinq autres à la même dose en fluence N/G = 1/10 (avec écran en polyéthylène cadmié). Des prélèvements sanguins sont réalisés sur tubes contenant des anticoagulants (complexon et citrate) à 1, 3, 6, 24 heures puis chaque jour jusqu'au décès des sujets. Les tests chronométriques de coagulation (TCK, TQ, TT, fibrinogène, facteurs II, V, VII, VIII, IX, X, XI) sont réalisés sur automate BFA BEHRING. Les résultats obtenus sont comparés à ceux relevés lors d'expérimentations réalisées dans les mêmes conditions et aux mêmes doses sur des babouins mâles de 25 à 30 kg.

RÉSULTATS

Ne sont rapportés ici que les résultats concernant les tests globaux de coagulation.

Irradiation en fluence N/G = 5,5

Temps de Céphaline Kaolin (TCK) (figure 1)

Les valeurs basales du TCK sont de $15 \pm 1,4$ secondes alors qu'elles sont de 35 ± 4 secondes chez le babouin. Chez le porc un allongement progressif du TCK est observé à partir du second jour suivant l'exposition et se développe jusqu'au décès des sujets (entre le huitième et le onzième jour) où il peut atteindre 31 secondes soit 200 % des valeurs basales.

Chez le babouin, après un léger allongement initial à J+1, la valeur du TCK augmente nettement à partir de J+5 et J+6, selon une cinétique similaire au modèle porc pour atteindre entre J+11 et J+12 des valeurs voisines situées à 200 % des valeurs normales.

Temps de Quick (TQ)

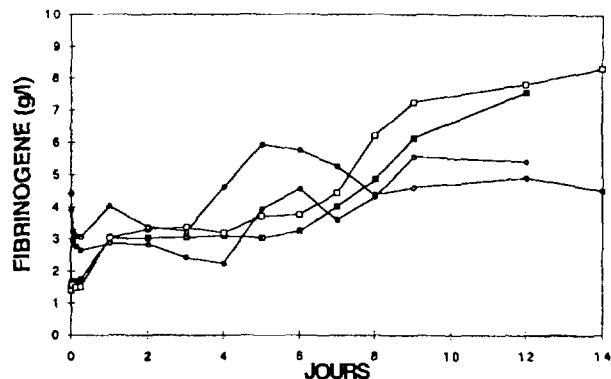
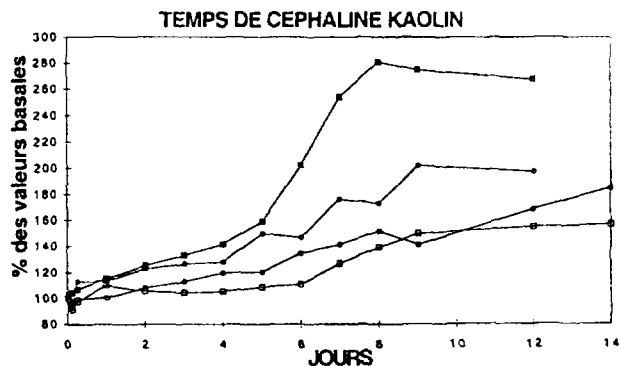
Les valeurs basales de temps de Quick chez le porc sont également plus faibles que celles du babouin ($11,3 \pm 0,6$ s versus $14 \pm 0,3$ s). Les valeurs maximales relevées lors des décès se situent dans les deux espèces à 150 % des valeurs témoins. Un porc a présenté une valeur maximale à 52,3 s soit 490 % de la valeur basale.

Temps de Thrombine (TT)

La valeur moyenne basale de TT chez le porc est $13,5 \pm 1,5$ s versus $17 \pm 0,5$ s chez le babouin. Dans les deux espèces un allongement significatif est observé à partir de J+6. Il se poursuit jusqu'au décès des sujets et atteint des valeurs situées entre 150 et 200 % des valeurs témoins.

Fibrinogène (figure 2)

Le taux circulant basal de fibrinogène est plus élevé chez le porc ($4,4 \pm 0,9$ g/l) que chez le babouin (1,4



FIGURES 1 et 2 - Évolution du temps de coagulation obtenu par le dosage chronométrique concernant le temps de céphaline kaolin (TCK) et le taux plasmatique de fibrinogène chez le babouin et le porc irradiés à la dose de 6 Gy.

—■— babouins irradiés en fluence N/G = 0,1
—□— babouins irradiés en fluence N/G = 5,5

—●— porcs irradiés en fluence N/G = 0,1
—○— porcs irradiés en fluence N/G = 5,5.

± 0,1 g/l). Chez le porc un abaissement du taux de fibrinogène est observé durant les trois premiers jours suivant l'irradiation. Il est suivi d'une variation biphasique se traduisant par une élévation avec un maximum entre J+4 et J+6 qui selon les sujets est situé entre 140 et 160 % des valeurs avant irradiation. Une restauration s'amorce ensuite. Chez le babouin, aucune chute initiale n'est observée, les valeurs doublent à la vingt-quatrième heure, le taux reste ensuite stable jusqu'au sixième jour puis une élévation franche se développe jusqu'au décès des sujets avec des valeurs situées en moyenne à 700 % des taux basaux.

Irradiation en fluence N/G = 1/10

Sous irradiation gamma, les modifications des différents paramètres étudiés ci-dessus sont, chez le porc, semblables à celles relevées en fluence mixte N/G = 5,5. La cinétique et l'amplitude des variations sont identiques. Chez le babouin, les valeurs moyennes terminales de TCK et de TQ relevées lors des décès sont plus élevées lors d'irradiation gamma (entre 280 et 300 % des moyennes basales). Les variations de TT et du taux de fibrinogène sont voisines de celles relevées en fluence neutronique.

CONCLUSION

Ces premiers résultats concernant les effets de l'irradiation corporelle globale sur les principaux paramètres de la coagulation plasmatique chez le porc montre des modifications identiques à celles observées sur le modèle babouin lors d'expérimentations antérieures (1, 2, 3). Ces résultats, en infirmant une éventuelle radiosensibilité spécifique d'espèce concernant ces troubles radio-induits chez le babouin, valident celui-ci comme modèle d'extrapolation à l'homme dans l'étude du syndrome hémorragique sous rayonnements ionisants.

(C.R.S.S.A., La Tronche - Grenoble)

RÉFÉRENCES

- 1 T. BOULET - Contribution à l'étude des troubles radio-induits de la coagulation et de la fibrinolyse chez le babouin. *Thèse de Doctorat vétérinaire* (n° 93-TOU 3-4107), Université Paul Sabatier de Toulouse, 1993.
- 2 J.C. MESTRIES, S. MARTIN, D. JANODET, F. HÉRODIN, P. GOURMELON et M. FATÔME - Effets de l'irradiation neutron-gamma ou gamma sur les facteurs plasmatiques de coagulation. Effets d'un traitement de substitution, *CR Acad. Sci.*, 1991, 313, III, 227-232.
- 3 J.C. MESTRIES, J. VEYRET, S. MARTIN, D. AGAY - Implication de la phase aiguë de l'inflammation, *Travaux Scientifiques C.R.S.S.A.*, 1992, 13, 23-24.