
Brûlure radiologique Chirurgie et Cellules Souches Mésenchymateuses : A propos de deux cas

BEY E. ⁽¹⁾, DUHAMEL P. ⁽¹⁾, LATAILLADE J.-J. ⁽²⁾, DE REVEL T. ⁽³⁾, CARSIN H. ⁽⁴⁾, GOURMELON P. ⁽⁵⁾

1. Service de Chirurgie Plastique HIA Percy. Clamart. drap@noos.fr
2. Centre de Transfusion Sanguine des Armées « Jean Juliard ». Clamart.
3. Service d'hématologie HIA Percy. Clamart.
4. Centre de Traitement des Brûlés. H.I.A. Percy. Clamart.
5. Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN). Fontenay aux Roses.

Résumé

La prise en charge des lésions d'irradiation aiguë localisée est un véritable challenge compte tenu du pronostic fonctionnel mais aussi vital mis en jeu.

La chirurgie seule est souvent dépassée par les poussées évolutives, destructives de ces lésions radio induites. Nous rapportons ici deux cas cliniques d'irradiation aiguë localisée traités par chirurgie et thérapie cellulaire adjuvante par Cellules Souches Mésenchymateuses autologues. L'évolution clinique est spectaculaire.

Il ne s'agit là que de résultats préliminaires mais qui doivent selon nous redéfinir les modalités de prise en charge de ces lésions très spécifiques de la brûlure radiologique.

Le regroupement en un seul lieu sur l'HIA Percy d'équipes multidisciplinaires et spécialisées est un atout majeur et indispensable.

Mots clés : Brûlures, irradiation, chirurgie et thérapie cellulaire

Introduction

Les accidents d'exposition aux rayonnements ionisants sont rares mais spectaculaires par le caractère extensif et délabrant des lésions qu'ils entraînent. Celles-ci sont doses dépendantes et évoluent de l'épidermite sèche (8 Gy) vers l'épidermite exudative (12 Gy) jusqu'à la nécrose (à partir de 25 Gy). Elles caractérisent la brûlure radiologique qui évolue par poussées pouvant entraîner des mutilations majeures mettant en jeu non seulement le pronostic fonctionnel mais aussi le pronostic vital. Soixante cinq accidents d'irradiation aiguë localisée ont été déclarés en France entre 1951 et 1985. [1] L'étiologie principale en France est la iatrogénie médicale mais dans le monde les accidents industriels représentent la cause principale. Ces accidents bien que rares témoignent d'une gravité potentielle compte tenu du nombre de sources de part le monde, de leur contrôle parfois insuffisant et pourquoi pas de leur utilisation à des fins terroristes.

Le traitement est essentiellement chirurgical avec des résultats incertains et souvent décevants. Par ailleurs les progrès de la thérapie cellulaire ont apporté un espoir dans le domaine de la réparation cellulaire avec une nouvelle prise en charge thérapeutique combinant chirurgie et cellules souches mésenchymateuses.

Nous rapportons ici deux observations qui illustrent cette

Abstract

Irradiation burns surgery and mesenchymal stem cells

The therapeutical management of severe radiation burns remains today a challenging issue.

The conventional surgical treatment (excision, skin graft, skin or muscle flap) often fails to prevent unpredictable and un-controlled extension of the radiation necrotic process.

We report here two clinical cases where surgery is combined with cellular therapy using Mesenchymal Stem Cells (MSC)

The clinical evolution is very favourable and there is no recurrence of radiation inflammatory waves observed in the first case after one year.

This novel multi-disciplinary therapeutic approach combining physical techniques, modern plastic surgery and cellular therapy must be improved the medical management of severe localized irradiations.

Key words : Burns, irradiation, surgery and cellular therapy

nouveauté. Bien qu'il s'agisse là que de résultats préliminaires, les résultats cliniques observés méritent d'être exposés tant ils sont prometteurs. Selon nous ils doivent redéfinir les modalités de prise en charge de ces lésions spécifiques d'irradiation aiguë localisée

Cas Cliniques

Cas clinique n° 1

Homme de 26 ans, victime d'un accident d'exposition à une source d'Iridium utilisée en gammagraphie industrielle le 15 décembre 2005. La source déconnectée accidentellement de son support au sein du gammagraphe, était restée au sol de manière non sécurisée. Le patient intrigué par cet objet de la taille d'un stylo, l'avait ramassé, regardé et mis dans la poche arrière gauche de pantalon pendant une dizaine de minutes, temps au bout duquel il ressentit de la chaleur et interpella un de ses collègues qui reconnut parfaitement l'objet et déclencha l'alerte. Le patient hospitalisé en urgence à Santiago développa dans les 48 heures un syndrome d'irradiation globale aiguë avec céphalées, nausées et asthénie caractéristiques.

A l'examen il existait un œdème de la joue droite, un syndrome inflammatoire de la main gauche et une lésion érythémateuse de la fesse gauche qui évolua rapidement au 6^e jour vers une ulcération. Très rapidement une re-

quête d'assistance internationale auprès de l'AIEA (Agence Internationale à l'Énergie Atomique) a été formulée. Elle préconisa une prise en charge rapide de ce patient dans un établissement de soins spécialisé et habitué à ce type de pathologie. Par l'intermédiaire de l'IRSN (Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire), le patient était hospitalisé dans le centre de traitement des brûlés à l'Hôpital d'Instruction des Armées Percy le 29 décembre 2005.

A son arrivée dans le service, il présentait : une lésion érythémateuse des trois premiers rayons de la main gauche, très douloureuse avec incapacité fonctionnelle. Une ulcération centrimétrique de la fesse gauche au sein d'un halo inflammatoire péri lésionnel de 5 cm de diamètre. Un œdème de la joue qui évolua rapidement vers une véritable mucite.

Par ailleurs l'état général était conservé, mais le patient était très algique (douleur résistante aux opiacés). On notait une thrombopénie modérée à 80000.

Les lésions des doigts malgré des soins locaux par des pansements gras pro inflammatoires évoluèrent rapidement vers une épidermite exudative justifiant d'une couverture par greffe de peau le 26 janvier 2006. Cette chirurgie était combinée à des injections in situ de cellules souches mésenchymateuses autologues.

La mucite était traitée par des injections intraveineuse de Kératinocyte Growth Factor (KGF : Képivance®) 4 mg par jour pendant trois jours par semaine renouvelé pendant trois semaines.

Ce traitement débuta cinquante jours après l'irradiation.

La lésion de la fesse, a été traitée par une chirurgie, précoce emportant tous les tissus voués inexorablement à la nécrose, pour lesquels la dose absorbée était supérieure à 25 Gy. Cette chirurgie a été guidée par la reconstruction dosimétrique. Celle-ci était possible compte tenu d'une connaissance parfaite de l'anamnèse de l'accident : type de source, source au contact du patient et durée d'exposition. [2]

L'exérèse devait emporter tous les tissus sous la courbe isodose 20 Gy L'exérèse intéressait ainsi une hémisphère musculo-cutanée de 5 cm de rayon. La séquence thérapeutique comporta une première exérèse, 21 jours après l'irradiation. Trois semaines plus tard, une tentative de fermeture par suture directe échoua avec une recrudescence des douleurs imposant un lâchage de suture et protocole de cicatrisation dirigée. Trois mois après l'irradiation, échec de cicatrisation, l'aspect caractéristique de fibrose radique imposa une nouvelle exérèse chirurgicale associée à des injections in situ de cellules souches mésenchymateuses autologues (CSM) et couverture par autogreffe cutanée. La reprise chirurgicale, au niveau de la fesse était certainement due à une exérèse primaire insuffisante car il était difficile de respecter des marges d'exérèse précises au sein d'un tissu musculaire contractile. Les injections de CSM étaient renouvelées 8 jours plus tard. L'évolution a été favorable avec une cicatrisation complète.

La surveillance à un an montre une stabilité des lésions cicatrisées : avec absence de récurrence des lésions radiques

tant au niveau des doigts que de la fesse.

La disparition des douleurs après la greffe et les injections de CSM, ont facilité les pansements. Ils ont pu être réalisés sans aucune sédation alors qu'initialement la douleur était telle qu'une anesthésie générale était indispensable pour refaire les pansements.

Les trois cures de KGF ont permis la cicatrisation de la mucite. Le KGF est régulièrement utilisé dans le traitement des mucites chimio et radio induites dans le cadre des hémopathies malignes. [3]

Cas clinique n°2

Homme, âgé de 32 ans, vigile, victime d'une exposition accidentelle à une source externe de même type utilisée en gammagraphie industrielle. Cette source était restée bloquée accidentellement et donc non détectée dans une gaine d'extraction d'un gammagraphe. Cette source isolée, égarée non déclarée car insoupçonnée était entreposée dans le poste de travail de ce vigile, sous son bureau, pendant 48 heures du 31 juillet au 1^o août 2006.

Le vigile, en poste diurne était resté à proximité de cette source huit heures par jour pendant deux jours (le bras gauche à 50 cm environ de la source).

Le diagnostic ici retardé, n'était posé qu'un mois plus tard devant des lésions cutanées axillaires gauches chez un patient en aplasie médullaire. Il était hospitalisé à l'HIA Percy le 28 août 2006, dans le service d'hématologie pour un syndrome d'irradiation globale aiguë.

L'examen cutané, retrouvait une lésion desquamante et douloureuse du creux axillaire gauche caractéristique d'une irradiation aiguë localisée sans signe clinique de complication d'aval.

Si l'évolution sur le plan général était très bonne, localement le creux axillaire cicatrisait spontanément alors que toute la face postérieure du bras évoluait vers une épidermite exudative. Devant l'absence de cicatrisation et l'extension des lésions, une première intervention réalisait le parage cutané de toute la face postérieure de bras respectant le plan musculaire et recouvert en deux temps par derme artificiel Integra® et greffe de peau mince autologue fin novembre 2006. L'évolution était désastreuse avec nécrose de toute la face postérieure du bras étendue du coude à la face postérieure de l'épaule. La reprise chirurgicale était indispensable avec parage de toute la face postérieure du bras jusqu'au plan osseux

respectant le nerf radial et couverture par un lambeau musculaire pédiculé de grand dorsal greffé dans le même temps le 7 février 2007 .Au cours de cette intervention 143 millions de cellules souches mésenchymateuses (CSM) étaient injectées in situ par l'intermédiaire d'une plaque de derme artificiel « cellularisé ». Un deuxième set de CSM était réinjecté le 16 février en périphérie du lambeau au niveau des sutures et au niveau de la région deltoïdienne. Complication septique avec nécrose distale du lambeau et reprise évolutive de la radionécrose au coude imposaient une reprise chirurgicale avec un nouveau parage au niveau du coude jusqu'au plan osseux couvert par un lambeau cutané antébrachial radial dit « chinois » en îlot vasculaire le 14 mars 2007. Le site don-

neur du lambeau était recouvert de derme artificiel Intégra®. De la même manière réinjection de CSM in situ en per opératoire et 13 jours plus tard lors de la greffe du derme artificiel.

Une nécrose très limitée à la face antérieure de l'avant bras motivait une nouvelle injection de CSM lors de l'exérèse suture de celle-ci le 27 avril 2007.

C'est au prix de ces nombreuses interventions combinées à cinq set de CSM la cicatrisation complète était obtenue. Sur le plan fonctionnel la main est sensible, avec une flexion active mais un déficit partiel d'extension. Par ailleurs, le patient présente un tableau de capsulite rétractile de l'épaule ainsi qu'un coude bloqué à 90°.

Là encore, la douleur a été le meilleur indicateur clinique de guérison. En effet, si la cicatrisation s'observe, la disparition de la douleur est sans doute corrélée à l'arrêt des poussées inflammatoires très douloureuses propres à ces lésions radio induites.

Dans les deux cas, la cicatrisation complète a été obtenu et nous savons par expérience combien cela est difficile voire même impossible dans un tel contexte d'irradiation.

Discussion

Concernant ces brûlures radiologiques, on doit parler d'un véritable génie évolutif avec des poussées inflammatoires douloureuses entraînant une fibrose caractéristique des tissus conjonctifs aboutissant à des lésions ischémiques et nécroses extensives.

Ce processus est par ailleurs très instable avec des possibilités de récurrences ultérieures caractérisant les radionécroses chroniques. Ceci est la conséquence directe des effets des rayonnements ionisants au niveau cellulaire.

La prise en charge chirurgicale de ces lésions ne s'intéresse finalement qu'aux lésions constituées et obéit au dogme du parage chirurgical c'est à dire mené de manière quasi carcinologique en tissu sain avec des marges d'exérèses larges. La limite de cette exérèse est un problème délicat car la brûlure radiologique n'est pas circonscrite comme celle d'origine thermique. (5,6)

Les principes chirurgicaux décrits par Robinson en 1975 sont toujours d'actualité.(7)

Cependant, si cette attitude est unanimement reconnue et non discutable, elle présente dans ces situations des difficultés liées à l'absence de frontière nette entre la zone irradiée et les tissus sains et doit être menée de façon moins agressive pour les atteintes des extrémités. (8)

Tout ceci explique pourquoi bien souvent ces parages chirurgicaux sont itératifs et très extensifs. De plus, nous savons que chaque reprise chirurgicale s'accompagne d'une relance des processus inflammatoires entraînant de nouvelles lésions de nécroses radiques spécifiques. Ceci aboutit à de vastes délabrements qui en dehors du fait de compromettre le pronostic fonctionnel engagent également et malheureusement aussi le pronostic vital. La reconstruction fait appel aux différentes techniques de chirurgie plastique et plus particulièrement aux lambeaux, structures uni ou pluri tissulaires présentant une vascularisation propre autorisant des couvertures indépendam-

ment de la vitalité du site receveur à la grande différence des simples greffes cutanées qui nécessitent elles un sous sol receveur d'excellente vitalité pour être intégrées. De ce fait la chirurgie plastique moderne des lambeaux représente la plupart des indications.

Il faut maintenant bien différencier les deux cas cliniques présentés.

Le premier doit être considéré comme un cas « quasi expérimental » de par les circonstances de l'accident et les mesures prises en urgence. En effet, il est possible dans ce cas de figure exceptionnel de réaliser une reconstruction dosimétrique qui va guider le geste chirurgical notamment en fixant les limites du parage mais aussi en l'autorisant avant l'apparition même de la nécrose, inéluclable pour des doses absorbées de 25 Gy ou plus.

Il s'agit là d'une véritable « chirurgie par anticipation » qui doit être réalisée en urgence !

Cette chirurgie est menée de manière carcinologique avec des marges d'exérèse de sécurité.

Nous avons vu qu'il était difficile de le réaliser en tissu musculaire contractile.

Cependant, c'est un préambule indispensable pour enrayer la cascade de réactions inflammatoires spécifiques de la brûlure radiologique, responsable des récurrences fibroischémiantes avec nécroses secondaires.

Il est évident que le deuxième cas clinique diffère totalement et qu'une telle attitude n'a pu être appliquée compte tenu d'une anamnèse moins précise et d'une reconstruction dosimétrique impossible. D'ailleurs si nous avions opéré ce malade précocement nous aurions réalisé une chirurgie du creux axillaire qui comme nous l'avons vu a cicatrisé spontanément. Malheureusement, cet accident se rapproche le plus de ce que l'on peut redouter dans un contexte de menace terroriste.

Quelle place doit prendre la thérapie cellulaire ?

Si la chirurgie est indispensable, bien souvent nous savons par expérience qu'elle est insuffisante et qu'elle connaît ses limites devant les reprises évolutives des radionécroses.

Les cellules souches mésenchymateuses ont elles une place dans la cicatrisation et à la réparation cellulaire ?

Si elles ont tout d'abord été utilisées comme aide à la mobilisation des lignées hématopoïétiques après irradiation, elles ont aussi la capacité de différenciation en d'autres lignées mésodermiques notamment : musculaires, cartilagineuses, osseuses, tendineuses et graisseuses mais pas en kératinocytes. Par contre elles libèrent dans le milieu environnemental des facteurs de croissances. Tout ce se passe comme si elles mobilisaient les cellules basales résiduelles. Ce sont les essais réalisés chez la souris avec des cellules souches mésenchymateuses d'origine humaine qui ont montré cette potentialité d'aide à la cicatrisation en cas d'irradiation aiguë localisée.[9,10,11] Les analyses histologiques ont retrouvé ces cellules au niveau de la peau mais en très petite quantité après les injections. Elles s'opposent aux réactions en chaîne de l'inflammation. Elles migrent spontanément vers les tissus lésés quelque soit leur mode d'administration par voie locale

ou systémique. Les cellules que nous avons utilisées sont d'origine hématopoïétique, autologues. Elles sont obtenues après prélèvement médullaire iliaque et mise en culture en une quinzaine de jours.[11] Ceci impose donc un délai entre l'indication et l'utilisation et une moelle prélevable donc riche. Ces deux conditions peuvent promouvoir les allogreffes avec une banque offrant une disponibilité nécessaire en cas de menace terroriste.

Par ailleurs, le nombre de cellules par injection et la fréquence des injections reste encore à affiner. De même on ne peut pas éliminer le risque d'induction néoplasique.

Nous avons observé des phénomènes de cicatrisation tout à fait convaincants et la disparition des douleurs est indéniable.

La thérapie cellulaire semble donc enrayer les réactions inflammatoires douloureuses et les processus fibro ischémiques spécifiques de la brûlure radiologique et qui sont réactivés lors de chaque intervention chirurgicale.

Conclusion

La thérapie cellulaire semble s'imposer comme un traitement adjuvant, complémentaire et indissociable de la chirurgie moderne dans la prise en charge des irradiations aiguës localisées. Elle ne se substitue en aucun cas au traitement chirurgical.

Il s'agit d'une innovation thérapeutique qui doit redéfinir les modalités de prise en charge de la brûlure radiologique. Cette avancée thérapeutique justifie la mise en œuvre prochainement d'un programme de recherche entre le Service de Santé des Armées (les services de Chirurgie Plastique et d'Hématologie de l'HIA Percy, le CTSA) l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire et l'AP-HP.

Enfin, la présence des équipes multidisciplinaires sur le même site facilite le travail d'équipes qui est indispensable à la bonne prise en charge très spécialisée de ce type de patients. Ceci est un atout majeur de l' HIA Percy.

Références

1. GONGORA R., MAGDELENAT H. - Accidental acute local irradiation in France and their pathology. *BJR*, 1986, suppl 19, 12-4.
2. BOTTOLIER-DEPOIS JF., GAILLARD-LECANU E., ROUX A., CHAU Q., TROMPIER F., VOISIN P., GOURMELON P. - New approach for dose reconstruction: application to one case of localized irradiation with radiation burns. *Health Phys*, 2000, 79 (3), 251-6.
3. BORGES L., REX KL., CHEN JN., WIE P., KAUFMAN S., SCULLY S., PRETORIUS JK., FARRELL CL. A protective role for keratinocyte growth factor in a mucine model of chemotherapy and radiotherapy-induced mucositis.- *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66 (1), 254-62.
4. STEPHANAZZI J., BARGUES L., CURET P.M., Le BEVER H., CaARSIN H. Le traitement du syndrome cutané radiologique. In *John Libbey Eurotext editor. De Revel T., Gourmelon P. et al. The Terrorist threat Nuclear, Radiological, Biological, Chemical – A medical approach*. 2005, 112-122.
5. PETER RU, GOTTLÖBER P. Management of cutaneous radiation injuries: diagnostic and therapeutic principles of the cutaneous radiation syndrome. - *Military Medicine* 2002, 167,110-112.
6. DAVID W., ROBINSON MD. Surgical problems in the excision and repair of radiated tissue. *Plast Reconstr Surg* 1975, 55 (1),41-9.
7. ARIYAN S., KRIZEK TJ. Radiation effects: biological et surgical considerations. in : *Mac carthy J, editor. Plastic surgery, Philadelphia: Saunders Company*, 1990?831-48.
8. THIERRY D., BERTHO JM, CHAPEL A., GOURMELON P. Cell therapy for the treatment of accidental radiation overexposure. - *BJR Suppl*. 2005, 27, 175-9.
9. FRANCOIS S., MOUISEDDINE M., MATHIEU N., SEMONT A., MONTI P., DUDOIGNON N., SACHE A., BOURTAF A., THIERRY D., GOURMELON P., CHAPEL A. human mesenchymal stem cells favour healing of the cutaneous radiation syndrome in a xenogenic transplant model. *Annals of Haematology*, 2007, 86, 1-8.
10. MOURCIN F., GRENIER N., MAYOL JF., LATAILLADE JJ., SOTTO JJ., HERODIN F., DROUET M. Mesenchymal stem cells support expansion of in vitro irradiated CD34(+) cells in the presence of SCF, FLT3 ligand, TPO and IL3: potential application to autologous cell therapy in accidentally irradiated victims.- *Radiat Res* 2005 , 164(1),1-9.
11. DOUCET C., ERNOU I., ZHANG Y., LLENSE J.R., BEGOT L., HOLY X., LATAILLADE JJ. Platelet lysates promote mesenchymal stem cell expansion: a safety substitute for animal serum in cell-based therapy applications.- *J Cell Physiol*.2005,205(2):228-36.