

CONFERENCE DE CONSENSUS
Les Vault-de-Cernay
6-7 mai 2003

**INDICATIONS DES GREFFES DE CELLULES SOUCHES
HÉMATOPOÏÉTIQUES ET STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES
DES IRRADIATIONS ACCIDENTELLES**

Un consensus sur la stratégie thérapeutique des irradiations accidentelles a été élaboré par une cinquantaine de spécialistes en hématologie, radiopathologie et dosimétrie, qui se sont réunis en groupe de travail les 6 et 7 mai 2003 à l'Abbaye des Vault de Cernay.

Cette action a été organisée sur l'initiative de l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), acteur national de l'élaboration de la doctrine de la gestion médicale et sanitaire d'un accident nucléaire et dont les laboratoires de recherche et d'expertise constituent un appui technique aux formations hospitalières pour le diagnostic et le traitement des irradiations accidentelles. Cette démarche a été placée sous l'égide de l'Etablissement Français des Greffes, de l'Etablissement Français du Sang et de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. Les experts du Service de Santé des Armées y ont apporté leur contribution active.

Jusqu'à présent dimensionnée pour des sites à risque parfaitement identifiés et pour un nombre raisonnable de victimes, la doctrine de gestion d'un accident radiologique ou nucléaire connaît aujourd'hui une évolution majeure en raison de la menace terroriste dont l'objectif paraît être de causer des pertes humaines significatives en un lieu imprévisible.

Afin de gérer cette menace de nature *a priori* inconnue et couvrant les champs du nucléaire, du radiologique, du biologique et du chimique, les pouvoirs publics et les autorités concernées ont été amenés à élaborer une doctrine intégrée, dite doctrine NRBC.

S'agissant du nucléaire et du radiologique, certains aspects de la gestion médicale de l'accident restaient à préciser, notamment la stratégie thérapeutique à adopter en cas d'irradiation aiguë globale à fortes doses d'un très grand nombre de victimes. En effet, malgré la diversité de l'arsenal thérapeutique existant susceptible de présenter une certaine efficacité (cytokines, allogreffes, expansion de cellules souches, etc.), il n'existait pas de véritable consensus quant à la définition d'un schéma cohérent du traitement de l'aplasie médullaire radioinduite en situation accidentelle. La rareté des irradiations accidentelles dans le monde et le fait que la gestion thérapeutique des victimes ait souvent été historiquement influencée par l'opinion d'experts de sensibilité très différente, expliquent cette absence de consensus, notamment sur les indications de greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Dans le cas d'un accident ou d'un acte de terrorisme de grande ampleur, un nombre très important de victimes (dizaines à centaines) devra être trié et traité dans l'urgence. Les

équipes médicales impliquées dans le « management initial » ne seront pas, le plus souvent, des spécialistes de la pathologie des rayonnements ionisants. Non préparées à une situation aussi inhabituelle, elles seront soumises à un stress majeur pour la définition des conduites à tenir et des choix thérapeutiques. Une standardisation préalable des protocoles était donc nécessaire pour une aide à la prise de décisions adaptées à une telle situation exceptionnelle. La conférence réunie en 2003 avait donc pour objectif d'élaborer un consensus médical sur les indications des greffes de cellules souches hématopoïétiques et sur les autres protocoles thérapeutiques des irradiations accidentelles devient en conséquence une grande priorité.

La problématique des irradiations accidentelles en terme de gestion médicale

Les irradiations accidentelles présentent un certain nombre de caractéristiques originales qui expliquent la complexité de leur gestion médicale et la difficulté d'une harmonisation et d'une standardisation des méthodes de diagnostic et des traitements. Les irradiations accidentelles ne peuvent pas être comparées, par essence, aux irradiations thérapeutiques corporelles totales (ICT) et si des analogies existent entre elles, leurs modalités cliniques et biologiques sont extrêmement différentes. Cette originalité s'exerce dans cinq domaines.

1) Les patients soumis à une ICT sont ou ont été porteurs de tumeurs/hémopathies malignes et ont été traités au préalable par des agents cytotoxiques. Les irradiations elles-mêmes sont réalisées dans un environnement contrôlé et selon des protocoles standardisés avec en particulier une protection systématique des poumons pour la prévention des lésions radiques pulmonaires. Rien de tel lors des irradiations accidentelles où les champs et les doses sont *a priori* inconnues et où la maîtrise du risque infectieux est nettement plus problématique.

2) L'analyse historique des irradiations accidentelles montre qu'à l'opposé des irradiations thérapeutiques totalement aplasiantes elles sont en pratique presque toujours hétérogènes dans la répartition de la dose. Certains territoires médullaires étant sous exposés et relativement protégés, la présence d'une hématopoïèse résiduelle fonctionnelle est possible voire probable. L'existence d'une telle hématopoïèse résiduelle chez un irradié peut radicalement modifier une indication de greffe de cellules souches hématopoïétiques puisqu'une reprise spontanée de l'hématopoïèse reste possible.

3) Aux doses très élevées le pronostic des irradiations accidentelles dépend essentiellement de l'atteinte des organes autres que la moelle osseuse (poumon, système digestif, peau) avec le risque élevé de voir se développer une défaillance multiviscérale fatale, même si l'aplasie médullaire a été parfaitement maîtrisée.

4) Les victimes d'irradiation accidentelle peuvent présenter en fonction des circonstances des lésions radiocombinées englobant blessures et/ou brûlures, qui aggravent considérablement le pronostic et compliquent le traitement.

5) Enfin, l'évaluation des doses qui a été classiquement retenue comme étant l'information clef pour la gestion médicale des irradiations accidentelles ne peut plus être la clef de voûte du processus décisionnel. En effet, en situation opérationnelle et surtout en présence d'un grand nombre de victimes, l'évaluation dosimétrique ne pourra être disponible que tardivement et, de surcroît, ne permettra pas à elle seule une évaluation des dommages biologiques des différents organes qui conditionnent le pronostic final.

Méthode de travail du groupe

Le groupe de travail s'est focalisé sur la conduite à tenir, en terme de diagnostic et de traitement, face à des atteintes majeures (mais non exclusives) du système hématopoïétique, première source de morbidité du syndrome aigu d'irradiation. Le cadre de travail adopté se réfère à l'irradiation externe sans contamination radioactive associée.

Une série d'exposés a permis aux différents participants - hématologues cliniciens, chercheurs, radiopathologistes, radiobiologistes, radiophysiciens - d'appréhender les objectifs et les enjeux du groupe de travail. Les présentations ont porté sur la menace terroriste, les données historiques actualisées des irradiations accidentelles depuis l'accident de Tchernobyl jusqu'à celui de Tokaï-Mura, l'état de l'art du syndrome aigu d'irradiation et de la recherche dévolue à son diagnostic et à son traitement aussi bien pour les cytokines que pour l'expansion *ex vivo* ou la greffe de cellules souches mésenchymateuses (voir programme ci-joint).

Les participants ont ensuite été répartis en 5 sous-groupes, chacun réunissant les différentes compétences présentes, afin de répondre à un ensemble de questions connues à l'avance (jointes en annexe) portant sur le tri des victimes et sur les différentes thérapies possibles (support, cytokines, greffes de cellules souches hématopoïétiques ou mésenchymateuses, expansion « *ex vivo* »). Les sous-groupes se sont réunis le deuxième jour et la comparaison de leurs réponses a permis de dégager un consensus sur l'attitude à adopter pour le traitement des irradiés accidentels.

Ultérieurement, il sera élaboré à partir de ce consensus une plaquette sur la conduite à tenir en cas d'accident, destinée aux praticiens.

Principes généraux du consensus

I) Consensus médical

- **Le tri des victimes**

- Le tri des victimes se fait sur deux grands critères :
 - 1) l'analyse des signes cliniques de la phase initiale (24 premières heures) du syndrome aigu d'irradiation ;
 - 2) l'importance et la rapidité de la chute des lymphocytes sanguins dans les 24 à 48 premières heures.
- Une catégorisation opérationnelle simple des victimes en trois niveaux est proposée en fonction de la sévérité du syndrome aigu d'irradiation :
 - Grade I : Absence de risque létal
Simple mise en observation, traitement ambulatoire
 - Grade II : Risque létal
Traitement à visée curative
 - Grade III : Survie impossible
Traitement à visée palliative

- **Le traitement**

1. Un traitement systématique de stimulation de l'hématopoïèse par cytokines est appliqué aux patients de grade II et aux patients de grade III qui ne présentent aucun signe patent d'une atteinte irréversible du système nerveux central et dont on ne peut savoir d'emblée s'ils sont définitivement de grade III ou de grade II. Ce traitement est mis en place le plus rapidement possible.
2. L'indication de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques est dans tous les cas différée à 3 semaines. Cette greffe pourra être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu positivement au traitement par cytokines et remplissant certains critères prédéfinis détaillés ci-dessous. Une immunosuppression thérapeutique modérée, surajoutée à celle de l'irradiation accidentelle et du type utilisé pour les greffes dites non myélo-ablatives, pourra être envisagée, au cas par cas, dans la perspective de moduler le risque de rejet ou de GVHD.

II) Consensus sur les recommandations pour l'avenir

- Nécessité de conception et de dimensionnement d'une logistique adaptée à la prise en charge thérapeutique des patients par les services impliqués notamment d'hématologie.
- Nécessité de poursuivre certaines recherches à visée appliquée portant sur les cytokines et sur le traitement du syndrome de défaillance multiple des organes, notamment par la greffe de cellules souches mésenchymateuses.
- Nécessité d'une formation et d'une information sur la spécificité de l'irradiation accidentelle auprès des personnels hospitaliers concernés.

Points techniques du consensus

1) Tri des victimes dans une perspective thérapeutique

Le tri des irradiés accidentels dans une perspective thérapeutique est fondé sur les deux critères, gravité du syndrome initial et chute lymphocytaire. Il doit, en raison de la brièveté de ces manifestations cliniques et biologiques, être impérativement effectué le premier jour après l'exposition ce qui nécessite une organisation en conséquence.

Les critères d'évaluation de la gravité initiale du syndrome aigu d'irradiation sont ceux décrits dans le manuel : Medical Management of Radiation Accidents – Manual on the Acute Radiation Syndrome (METREPOL) publié par le British Institute of Radiology en 2001 sous l'égide de la Communauté Européenne : asthénie, nausées, vomissements, anorexie, diarrhée réflexe, fièvre, céphalées, hypotension, perte de connaissance, déficits neurologiques, erythème. Néanmoins une catégorisation plus simple en 3 niveaux, au lieu des 4 décrits par METREPOL, est adoptée par le groupe de travail pour des raisons de simplification opérationnelles.

Grade I : infra-létal ne nécessitant aucun traitement hématologique (surveillance ambulatoire).

- Grade II :** atteinte hématopoïétique manifeste, de légère à sévère, sans atteinte gastro-intestinale irréversible.
Admission en service d'hématologie ou de cancérologie.
- Grade III :** supra-létal, symptômes d'atteintes gastro-intestinales ou cérébro-vasculaire irréversibles.
Pas d'admission en service d'hématologie/cancérologie.
Traitement symptomatique jusqu'à réévaluation clinique à J4 ou J5 pour confirmer définitivement le caractère irréversible de l'atteinte gastro-intestinale (syndrome dit gastro-intestinal ou mort intestinale par destruction des cellules souches des cryptes intestinales).

a) Actions à réaliser dans les 48 premières heures.

- Recueil d'un maximum d'informations pour la dosimétrie physique ultérieure. Interrogatoire du sujet sur sa position par rapport à la source et sur la durée de son exposition, conservation de tous ses vêtements, médicaments et objets personnels, étiquetage, conditionnement prenant en compte le risque d'une éventuelle contamination radioactive associée, définition d'un lieu de stockage.
- Nécessité de créer une fiche réflexe comportant les abaques des données du syndrome initial en fonction de la gravité de l'atteinte radioinduite ainsi qu'une fiche technique préétablie pour un recueil standardisé des signes cliniques, à remplir toutes les 4 heures.
- L'admission dans les services d'hématologie, ou de cancérologie disposant de lits protégés, devra être prononcée à l'issue de la phase d'évaluation des 48 premières heures.
- Bilan biologique
 - Prévoir une check-list préétablie des examens.
 - **NFS toutes les 4 heures**, au minimum toutes les 8 heures (pour une évaluation précise de la pente de la chute lymphocytaire) pendant les 48 premières heures puis 2 fois par jour les jours suivants.
 - 2 prélèvements à 4 heures d'intervalle pour la **dosimétrie cytogénétique** à transmettre en urgence au laboratoire de dosimétrie biologique de l'IRSN.
 - Bilan complet et prétransfusionnel.
 - Examen cytot bactériologique urinaire, coproculture.
 - Bilan inflammatoire.
 - Typage HLA classe I et congélation des cellules pour typage – classe II.
 - Sérothèque en particulier pour le Flt3-ligand (Bioindicateur des dommages hématopoïétiques radioinduits en cours de validation en situation accidentelle chez l'homme)

NB : L'indication d'un myélogramme et éventuellement d'une biopsie médullaire est différée à J21 dans un contexte de greffe de cellule souche hématopoïétique.

b) Commentaires :

- Il n'y a pas à ce stade de moyen d'apprécier facilement ou rapidement l'existence d'une hématopoïèse résiduelle, notamment par un essai de mobilisation par cytokine comme le G-CSF. L'utilisation de cette cytokine relève d'une perspective thérapeutique (cf. ci-dessous).
- La défaillance multiviscérale qui apparaît pour les très fortes doses ne peut être appréhendée que par la cinétique d'apparition de la symptomatologie clinique.

II) Stratégies Thérapeutiques

a) Thérapie de support

- Le support transfusionnel classique de l'aplasie médullaire est d'une importance fondamentale dans le contexte d'une irradiation accidentelle avec un grand nombre de victimes. Tous les produits sanguins doivent être systématiquement irradiés si les contraintes opérationnelles le permettent.
- L'antibiothérapie systémique prophylactique n'est pas recommandée. Une décontamination digestive est à réaliser seulement chez les patients risquant de développer une aplasie profonde et qui sont hospitalisés en secteur protégé.
- L'administration prophylactique d'antifongiques par voie systémique n'est pas recommandée.
- Antiviraux selon les indications habituelles de la lymphopénie.

b) Thérapie par cytokines

- Traitement systématique par G-CSF plus EPO le plus rapidement possible pour tous les patients de grade II et III sauf ceux présentant des signes neurologiques irréversibles. En cas de confirmation du grade III (présence d'un syndrome gastro-intestinal) lors du second bilan à J 4 ou J 5 de réévaluation de la catégorisation initiale, le traitement par cytokine sera définitivement interrompu.
- Priorité de traitement en fonction des disponibilités pour les patients du grade II avec ajustement en fonction des données ultérieures de dosimétrie biologique (et physique), la posologie étant adaptée selon les AMM.

c) Thérapie par greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques

Une indication de greffe de cellules souches hématopoïétiques ne doit pas être posée avant le 21^{ème} jour après l'irradiation.

Les critères d'indications de greffes sont :

- aplasie médullaire sévère à J 21 sans aucun signe de reprise
- non détection d'une hématopoïèse résiduelle (myélogrammes à J21), éventuellement biopsie ostéomédullaire
- absence de signe clinique d'atteinte gastro-intestinale ou pulmonaire
- dosimétrie biologique et/ou physique indiquant une dose moyenne corps entier de 10 Gy environ avec un gradient de doses s'étalant de 7 à 13 Gy.

Les greffes se font dans des circonstances rares correspondant aux critères indiqués ci-dessus et sont pratiquées dans le but d'une prise à long terme du greffon. Cependant, elles peuvent éventuellement aboutir à une prise transitoire avec récupération autologue. Dans ces conditions il est capital d'éviter, dans la mesure du possible, toute réaction du greffon contre l'hôte (GVHD).

A J 21 un conditionnement avant greffe, modéré, non myélotoxique semble raisonnable, mais il n'y a pas de consensus sur sa nature. Il pourrait comporter selon les cas la Fludarabine (30mg/m²/j pendant 3 jours), ou le sérum antilymphocytaire.

Pour la prévention de la GVHD le méthotrexate est contre-indiqué.

Trois possibilités de greffe sont ouvertes :

- Greffe de moelle osseuse non manipulée
- Greffe de cellules du sang périphérique T déplété par sélection CD34+ pour éviter la GVHD
- Sang de cordon chez l'enfant en particulier ou l'adulte de faible poids.

Pour la moelle et le sang périphérique, la quantité de cellules à greffer pour une prise rapide est de 2x 10⁶ CD 34+ / kg minimum (6 à 8x 10⁶/kg est préférable).

En fonction de la compatibilité HLA, on retiendra dans l'ordre de préférence :

- un donneur syngénique au rang 1
- un donneur géno-identique de la fratrie au rang 2
- un donneur phéno-identique non apparenté au rang 3
- l'utilisation de sang placentaire est envisageable pour les sujets de faible poids.

Les greffes avec un donneur apparenté en haplo-mismatch ne sont pas recommandées en première intention.

Recommandations

I) Recommandations opérationnelles concernant la prise en charge et le diagnostic

- En cas de non-connaissance de la survenue d'un accident, une procédure de déclaration obligatoire de suspicion d'irradiation doit être mise en place
- Une liste des hôpitaux référents dans le domaine du diagnostic et du traitement des irradiations accidentelles doit être établie puis actualisée.
- La cartographie et le recensement centralisé des disponibilités en lits ad hoc (flux laminaire et secteur protégé) des hôpitaux doivent être mis en place pour l'adressage des patients en aplasie médullaire. Cette demande spécifique du groupe de travail doit faire l'objet d'une recommandation à transmettre aux autorités compétentes.
- Une attention particulière doit être portée à l'orientation initiale des patients qui nécessite d'impliquer les urgentistes et structures de type SAMU ou SMUR, à l'organisation des prélèvements (fonction du nombre et de leur fréquence), au problème de leur étiquetage, de leur traçabilité et à la constitution d'une sérothèque.

II) Recommandations opérationnelles concernant les stratégies thérapeutiques

- Le groupe de travail recommande fortement de mettre en place une stratégie au niveau européen pour la constitution d'un stock de cytokines (G-CSF et EPO) renouvelable, suffisant pour traiter 100 patients durant trois semaines. La régulation de la demande devrait être faite par un organisme centralisé à définir par les autorités compétentes.

Trois autres cytokines ne bénéficiant pas aujourd'hui d'une AMM adaptée à ces circonstances d'irradiation accidentelle, à savoir le KGF, la TPO et le SCF (ou leurs équivalents) devrait également être incluses dans ce stock.

- La technique d'« expansion *ex vivo* » des cellules souches hématopoïétiques autologues ne peut être aujourd'hui envisagée pour un nombre significatif de sujets irradiés, en raison de la lourdeur de sa mise en œuvre technique.

III) Recommandations dans le domaine de la recherche

- La greffe de cellules souches mésenchymateuses semble, au plan théorique et expérimental, présenter une perspective thérapeutique potentielle très importante pour le traitement de la défaillance multiviscérale observée dans le syndrome aigu d'irradiation à fortes doses. Ces cellules capables de migrer et de coloniser de nombreux organes ou tissus (peau, muscle, poumon, foie, intestin etc..) permettraient une réparation tissulaire des lésions radioinduites. Une action concertée de recherche dans ce domaine est nécessaire pour valider cette approche en vue d'une application clinique.
- Le groupe recommande vivement des développements en recherche expérimentale concernant la thérapie cellulaire et plus particulièrement les cellules souches mésenchymateuses, les cellules embryonnaires et la plasticité des cellules adultes.

- Une recherche sur l'utilisation thérapeutique de cytokines nouvelles est à maintenir et à promouvoir dans le cadre de la radiopathologie.

IV) Recommandations dans le domaine de la formation.

La formation du personnel hospitalier aux notions d'accident d'irradiation et/ou de contamination doit être faite dans le cadre hospitalo-universitaire au travers des services de santé publique avec l'appui de l'IRSN, avec des documents supports communs au moins à l'échelon national. La gestion globale de crise pourrait être faite par l'IRSN. La gestion des documents à créer, à diffuser et à mettre périodiquement à jour devrait être prise en charge par l'IRSN.

LISTE DES EXPERTS

Mme AIGUEPERSE Jocelyne	IRSN/DRPH - BP 17- 92262 Fontenay-aux-Roses Cedex
Dr ALLENET-LE PAGE B.	IRSN/DRPH – Service de radiobiologie et d'épidémiologie - BP 17 92262 Fontenay-aux-Roses Cedex
Pr ATTAL Michel	Service Hématologie - Bât Dieulafoy - Hôpital PURPAN - TSA 400 31059 Toulouse Cedex 9
Pr AURENGO André	Groupe Hospitalier PITIE-SALPETRIERE - 47, boulevard de l'Hôpital 75651 PARIS Cedex 13
Dr BEAUJEAN Françoise	Unité de Thérapie Cellulaire - EFS-Ile de France - Site Henri Mondor – 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny - 94020 CRETEIL Cedex
Dr BELKACEMI Yazid	Service Radiothérapie - Centre Oscar Lambret - 3, rue Frédéric Combemale - BP 307 59020 LILLE Cedex
M. BERTHO Jean-Marc	IRSN/DRPH - Service de radiobiologie et d'épidémiologie - BP 17 92262 Fontenay-aux-Roses Cedex
Pr BLAISE Didier	Institut Paoli-Calmettes - Département Hématologie - 232, boulevard Sainte-Marguerite 13273 MARSEILLE Cedex 9
Dr BOCCACIO Catherine	Institut Gustave Roussy - Laboratoire de Thérapie Cellulaire - 39, rue Camille Desmoulins 94805 VILLEJUIF Cedex
M. BOTTOLLIER Jean-François	IRSN/DRPH - Service de dosimétrie externe - BP 17 - 92262 Fontenay-aux-Roses Cedex
Dr BUZYN Agnès	Hôpital Necker - 149, rue de Sèvres - 75015 PARIS
M. CAILLIOT Christian	Laboratoire AMGEN - 192, avenue Charles de Gaulle - 92200 NEUILLY SUR SEINE
Dr CHABANNON Christian	Institut Paoli-Calmettes - Département Onco-Hématologie - 232, bd Sainte-Marguerite 13273 MARSEILLE Cedex 9

Mme CLAIRAND Isabelle	IRSN/DRPH - Service de dosimétrie externe – BP 17 - 92262 Fontenay-aux-Roses
Dr CLARENCON Didier	Centre de Recherche du Service de Santé des Armées 24, avenue des Maquis du Grésivaudan - 38702 LA TRONCHE
Pr CORDONNIER Catherine	Service Hématologie - Hôpital Henri Mondor 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny - 94010 CRETEIL Cedex
Pr COSSET Jean-Marc	Institut Curie - Section Médicale et Hospitalière - 2, rue d'Ulm - 75005 Paris
Pr DE REVEL Thierry	Service Hématologie - Hôpital PERCY - 101, avenue Henri Barbusse - 92141 CLAMART
Pr DOUAY Luc	Hôpital d'Enfants ARMAND-TROUSSEAU – 26, avenue du Dr Arnold Netter 75571 PARIS Cedex 12
Dr DROUET Michel	Centre de Recherche du Service de Santé des Armées 24, avenue des Maquis du Grésivaudan - 38702 LA TRONCHE
Dr FOUILLARD Loic	Hôpital Saint-Antoine - Service Maladies du Sang - 184, rue du Faubourg Saint-Antoine 75012 PARIS
Dr GARDERET Laurent	Hôpital Saint-Antoine - Service Maladies du Sang - Unité de Transplantation Médullaire 184, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine - 75012 PARIS
Pr GORIN Norbert Claude	Hôpital Saint-Antoine - Service Maladies du Sang - Unité de Transplantation Médullaire 184, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine - 75012 PARIS
Dr GOURMELON Patrick	IRSN – Direction de la Radioprotection de l'Homme (DRPH) BP 17 - 92262 Fontenay-aux-Roses Cedex
Pr HENON Philippe	ARHT - Hôpital du Hasenrain - 87, avenue d'Altkirch - 67100 MULHOUSE
M. HERODIN Francis	Centre de Recherche du Service de Santé des Armées 24, avenue des Maquis du Grésivaudan - 38702 LA TRONCHE
Pr HERVE Patrick	Etablissement Français du Sang - 100, avenue de Suffren - BP 552 – 75725 PARIS Cedex 15
Pr IFRAH Norbert	CHU ANGERS - Service Maladies du Sang - 49033 ANGERS Cedex 01
Pr JOUET Jean-Pierre	Unité des Greffes de Moelle - Service Maladies du Sang - Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille - 59037 LILLE Cedex
Pr JOUSSEMET Marcel	Centre de Transfusion Sanguine des Armées - 1, rue du Lieutenant Raoul Batany 92141 CLAMART Cedex
Pr LACRONIQUE Jean-François	Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire - BP 17 92262 Fontenay-aux-Roses Cedex
Dr LAROCHE Pierre	Service de Protection Radiologique des Armées (SPRA) - 1 bis rue du Lieutenant Raoul Batany - 92141 CLAMART Cedex
Dr LATAILLADE Jean Jacques	Centre de Transfusion Sanguine des Armées - Département Recherches 1, rue du Lieutenant Raoul Batany - 92141 CLAMART Cedex
Pr LEPORRIER Michel	Service Hématologie Clinique - CHU Clémenceau - 14033 CAEN
Pr LINASSIER Claude	Service Oncologie Médicale et Maladies du Sang - CHU Bretonneau 2, boulevard Tonnellé - 37044 TOURS Cedex 01
M. LOPEZ Manuel	LTCRA - Faculté de Médecine Saint-Antoine - Service Hématologie 27, rue Chaligny - 75012 PARIS
Pr LOTZ Jean-Pierre	Service Oncologie Médicale - Hôpital TENON - 4, rue de la Chine 75970 PARIS Cedex 20
Dr LUCCIONI Catherine	IRSN – Direction de la Radioprotection de l'Homme (DRPH) 17 - 92262 Fontenay-aux-Roses Cedex

Dr MULTON Eric	Centre de Recherche du Service de Santé des Armées 24, avenue des Maquis du Grésivaudan - 38702 LA TRONCHE
Pr NEDELLEC Gérard	Service Hématologie - HIA PERCY - 101, avenue Henri Barbusse - 92140 CLAMART
Dr PHILIP Irène	Laboratoire de Thérapie Cellulaire et Greffes Hématopoïétiques - Centre LEON BERARD 28, rue Laennec - 69373 LYON Cedex 08
Dr RIO Bernard	Département Hématologie et Oncologie Médicale - HOTEL-DIEU 1, place du Parvis de Notre-Dame - 75181 PARIS Cedex 04
Pr SOCIE Gérard	Service Hématologie Greffe de Moelle - Hôpital Saint-Louis - 1, avenue Claude Vellefaux 75475 PARIS Cedex 10
Pr SOTTO Jean-Jacques	Département Cancérologie et Hématologie - Hôpital A. Michallon - CHU Grenoble - BP 217 - 38043 GRENOBLE Cedex 09
Dr SUTTON Laurent	Hôpital Victor Dupouy – Service d’Hématologie – 95107 ARGENTEUIL
Pr TIBERGHIE Pierre	Etablissement Français du Sang - BFC - 1, boulevard A. Fleming - BP 1937 25020 BESANCON Cedex
M. THIERRY Dominique	IRSN/DRPH – Service de radiobiologie et d’épidémiologie - BP 17 92262 Fontenay-aux-Roses Cedex
Dr VALTEAU Dominique	Département Pédiatrie - Institut Gustave Roussy - 39, rue Camille Desmoulins 94805 VILLEJUIF Cedex
Pr VERNANT Jean-Paul	Service Hématologie Clinique - Groupe Hospitalier PITIE-SALPETRIERE 47, boulevard de l’Hôpital - 75651 PARIS Cedex 13
M. VOISIN Philippe	IRSN/DRPH – Service de radiobiologie et d’épidémiologie - BP 17 92262 Fontenay-aux-Roses Cedex