



INFLUENCE, A DOSE ÉGALE, DU DÉBIT DE DOSE ET DE LA NATURE DU RAYONNEMENT SUR LA MORTALITÉ

1.8

C. Destombe, Ph. Le Flèche, A. Grasseau et A. Reynal

RÉSUMÉ – A doses égales et en prenant pour critère biologique, la létalité en trente jours, l'influence du débit de dose est très supérieure à celle de la nature du rayonnement, sur les conséquences d'une irradiation corporelle totale chez un grand mammifère.

COMPARATIVE INFLUENCE OF DOSE RATE AND RADIATION'S NATURE, ON LETALITY AFTER BIG MAMMALS IRRADIATION

ABSTRACT – For the same dose and the 30 days letality as biological criterion, the dose rate influence is more important than the radiation nature on the results of an big mammals total body irradiation.

INTRODUCTION

En liaison avec les travaux de radiobiologie réalisés au C.R.S.S.A. sur modèle babouin et afin, à la fois de valider les résultats obtenus sur ce modèle et de développer un modèle de substitution, le Groupe Mixte de Recherche CEA-DRET a entrepris une série d'étude sur les modifications des facteurs de la coagulation et sur l'apparition des protéines de l'inflammation après irradiation corporelle totale chez le porc. Un des premiers résultat de cette étude a été en prenant un critère simple : le pourcentage de létalité, de permettre l'étude comparative, à dose égale, de l'influence du débit de dose et de la nature du rayonnement, sur la létalité de grands mammifères après une irradiation corporelle totale.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Le modèle animal

Nous utilisons pour nos études des mini-porcs adultes, femelles, d'environ 30 kg, de race GÖTTINGEN. Ces animaux sont équipés, sous anesthésie générale, 6 jours avant l'irradiation de cathéters veineux implantés dans la jugulaire afin de permettre des prélèvements sanguins quotidiens.

L'irradiation

Pour réaliser une double comparaison, nature du rayonnement et débit de dose, nous avons irradié nos animaux par lots de cinq en utilisant divers types de rayonnements :

- un rayonnement gamma pur, du cobalt 60, à faible débit de dose,
- un rayonnement gamma presque pur ($N/g = 0,1$), à fort débit de dose,
- un rayonnement fluence mixte neutron-gamma (rapport de dose $N/g = 5$), à faible débit de dose,
- un rayonnement fluence mixte neutron-gamma (rapport de dose $N/g = 5$), à fort débit de dose.

Dans chacun de ces types d'irradiation, 2 lots de cinq animaux sont irradiés, aux doses demandées de 4 et 6 Gy. Les animaux sont exposés, dans des hamacs,

de façon unilatérale par le flanc gauche. La dose indiquée est la "mid line tissue dose free in air".

Les durées d'irradiation respectives sont données dans le tableau I.

FLUENCE	DOSE	
	4 Gy	6 Gy
GAMMA faible débit de dose	12 minutes	17 minutes 20 secondes
GAMMA fort débit de dose	1 minute 6 secondes	2 minutes 21 secondes
$N/g = 5$ faible débit de dose	24 minutes 37 secondes	26 minutes 36 secondes
$N/g = 5$ fort débit de dose	1 minute 40 secondes	3 minutes

TABLEAU I – Débit de dose (durée d'irradiation).

Les prélèvements

Quelques jours avant l'irradiation, afin d'établir des J0 (chaque animal étant son propre témoin), et ensuite quotidiennement jusqu'à leur mort ou jusqu'à la fin de l'expérimentation J + 30, 20 cc de sang sont prélevés sur chaque sujet. Divers paramètres hématologiques sont mesurés immédiatement, sérums et plasma sont préparés puis conservés à moins 80°C pour études ultérieures des facteurs de la coagulation et de l'inflammation. Après chaque prise de sang et pour diminuer le déficit liquidien, sont injectés à chaque sujet et par voie intraveineuse 20 cc de Lactate de RINGER.

RÉSULTATS

Les pourcentages de létalité dans chaque lot sont donnés dans le tableau II, la date de la mort des animaux dans le tableau III.

Durant les trente jours d'observation tous ces animaux ont présenté de manière plus ou moins importante les symptômes classiques du syndrome de l'irradié, sans que l'on puisse réellement noter de différence selon la nature du rayonnement.

FLUENCE	DOSE	
	4 Gy	6 Gy
GAMMA faible débit de dose	20 %	60 %
GAMMA fort débit de dose	80 %	100 %
N/g = 5 faible débit de dose	20 %	40 %
N/g = 5 fort débit de dose	20 %	80 %

TABLEAU II – Pourcentage de mortalité par lot.

FLUENCE	DOSE	
	4 Gy	6 Gy
GAMMA faible débit de dose	J+13	J+10; J+10; J+12
GAMMA fort débit de dose	J+8; J+12; J+29; J+29	J+7; J+7; J+8; J+ 12; J+12
N/g = 5 faible débit de dose	J+14	J+17; J+22
N/g = 5 fort débit de dose	J+12	J+8; J+9; J+10; J+13

TABLEAU III – jour de la mort.

DISCUSSION

La lecture de ces deux tableaux nous montre plusieurs choses :

1. Tout d'abord la relative faible influence de la nature du rayonnement à dose égale et à débit de dose égal sur la létalité, ainsi :
 - A 4 Gy, à faible débit de dose, dans les deux cas le pourcentage de mortalité est de 20 %, avec des délais de survie sensiblement égal J + 13 et J + 12.
 - A 6 Gy, à faible débit de dose, les pourcentages de mortalité sont proches : 40 % et 60 % (les lots étant petits, 5 sujets par lot, la survie ou la mort d'un animal "vaut" 20 %) avec néanmoins une mortalité légèrement plus forte ainsi qu'une létalité plus précoce pour la fluence gamma (J + 10 et J + 12 contre J + 17 et J + 22).
 - A 6 Gy, à fort débit de dose, le même phénomène est observable, avec également une légère surmortalité en gamma (100 % contre 80) et une mortalité un peu plus précoce.
 - A 4 Gy à fort débit de dose, les résultats semblent contredire les observations précédentes avec une différence de mortalité importante mais toujours en faveur des gamma, 80 % contre 20 %. Il faut néanmoins observer que la mort de deux des sujets du lot gamma a eu lieu de manière assez atypique très tardivement à J + 29, ce qui à un jour près, plus tard,

aurait donné une létalité de 40 %, nos observations s'arrêtant le trentième jour.

2. Enfin, l'importance de l'influence du débit de dose, à dose égale, pour un même rayonnement sur ce critère de létalité :

- En fluence gamma, à 4 Gy, le pourcentage de mortalité passe de 20 % à 80 % entre le faible et le fort débit de dose, à 6 Gy, il passe de 60 à 100 %.
- En fluence mixte, ces pourcentages passent du faible débit au fort débit, de 40 à 80 % pour la dose de 6 Gy. Ce phénomène ne s'observe pas à la dose de 4 Gy.

Ces résultats sont bien entendu peu précis, essentiellement du fait que nos lots de sujets sont limités à cinq et qu'une mort aux alentours de J + 30 peut considérablement modifier le résultat à un jour près, mais il semble pour l'instant difficile d'augmenter ce nombre tant d'un point de vue pratique, qu'éthique.

CONCLUSION

Cette étude confirme nos études préalables sur L'Efficacité Biologique Relative des neutrons où nous avons pris comme critère la DL50/30 et qui avaient donné des valeurs proche de 1 sur des animaux de cette taille (porcelets Landrace-Large White de 25 kg); elle apporte en plus l'importance primordiale du rôle du débit de dose dans ce type d'irradiation. Dans un prochain rapport nous étudierons l'influence comparée de ces deux même paramètres nature du rayonnement et débit de dose mais en utilisant comme critère les principales valeurs cytohématologiques ainsi que les principaux paramètres de la coagulations, explorables chez le porc.

(E.T.C.A., Arcueil)

RÉFÉRENCES

- 1 J. BERNARD, J.P. LÉVY, B. VARET, J.P. CLAUVEL, J.D. RAIN et Y. SULTAN – *Hématologie*, Masson, Paris, 1980.
- 2 E. BOURDELLE et C. BRESSOU – *Anatomie Régionale des Animaux Domestiques*, Tome III, J.B. Baillière et fils, Paris, 1964.
- 3 C. DESTOMBE, Ph. LE FLÈCHE, A. GRASSEAU et E AUGER – Exploration de l'hémostase chez le porc après irradiation globale, *Rapport technique ETCA/CEB/DPN/BA 01/94*, 1994.
- 4 B. DREYFUS – *Hématologie, Médecine-Sciences*, Flammarion, Paris, 1992.
- 5 G. LEMAIRE, J. MAAS, C. DESTOMBE, J. DOUCET et B. BARATTE – Répartition de la dose absorbée chez un grand mammifère lors d'irradiation gamma-neutron, *Rapport commande DRET-SDR n° 84/1032*, 1989.
- 6 J. LEROY, G. POTRON, M. SAMAMA, M.C. GUILLIN et G. TOBELEM – *Hémostase et Thrombose*, 3^e édition, La Simarre, Joué-les-Tours, 1988.
- 7 LA RECHERCHE – N° spécial, *Le Sang*, Volume 24, 1993.
- 8 J.C. MESTRIES, J. VEYRET, S. MARTIN et D. AGAY – Les troubles de la coagulation radio-induits : implication de la phase aiguë de l'inflammation, *Trav. Scient. S.S.A.*, n°13, 1992.
- 9 O. RIVIÈRE – *Des Normes Vétérinaires "VESTAL" à la Clinique Pratique*, Édition du Fleuve, Lyon, 1988.
- 10 CEA-IPSN – SILÈNE, une source de rayonnements de référence, *Plaque CEA-IPSN*, 1988.