

PREMIER MINISTRE

COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE

2.4

EFFICACITE BIOLOGIQUE RELATIVE  
DES PROTONS DE 592 MeV  
ANALYSE DE L'EFFET BIOLOGIQUE  
DU AUX RAYONNEMENTS SECONDAIRES

*par*

*Gérard LEGEAY, Johan BAARLI*

DIRECTION DE LA PROTECTION  
ET DE LA SURETE RADIOLOGIQUES

Centre d'Etudes Nucléaires de Fontenay-aux-Roses,  
Centre Européen de Recherches Nucléaires, Genève

Rapport CEA - R - 3447

1968

Da

SERVICE CENTRAL DE DOCUMENTATION DU C.E.A

C.E.N - SACLAY B.P. n°2, 91 - GIF-sur-YVETTE - France

CEA-R-3447 - LEGEAY Gérard, BAARLI Johan

EFFICACITE BIOLOGIQUE RELATIVE DES PROTONS  
DE 592 MeV : ANALYSE DE L'EFFET BIOLOGIQUE DU  
AUX RAYONNEMENTS SECONDAIRES

Sommaire. - L'efficacité biologique relative des protons de haute énergie doit être étudiée en raison de leur incidence sur la radio-protection autour des grands accélérateurs et lors des vols spatiaux.

La nature des interactions des protons de 592 MeV avec les tissus biologiques rend nécessaire d'envisager la contribution des rayonnements secondaires à l'effet biologique.

Ne pouvant obtenir auprès d'un synchrotron un faisceau de section importante pour irradier de gros animaux, il est nécessaire de faire appel à des artifices portant sur le mode d'exposition lorsque l'on utilise les petits animaux de

. / .

---

CEA-R-3447 - LEGEAY Gérard, BAARLI Johan

RELATIVE BIOLOGICAL EFFICIENCY OF 592 MeV PROTONS  
ANALYSIS OF THE BIOLOGICAL EFFECT OF SECONDARY  
RADIATION

Summary. - The relative biological efficiency (RBE) of high energy protons is of importance because of their effects in the field of radio-protection around large accelerators and during space-flights.

The nature of the interactions between 592 MeV protons and biological tissues makes it necessary to take into consideration the contribution of secondary radiation to the biological effect.

Since it is not possible to obtain from a synchrotron a beam having a sufficiently large cross-section to irradiate large animals, one has to resort to certain devices concerning the mode of exposure when small laboratory animals

---

laboratoire.

En irradiant des rats individuellement et en groupe et en utilisant le test de létalité en fonction du temps, les auteurs montrent que la valeur de l'EBR est différente sur des animaux de la même espèce présentant les mêmes paramètres biologiques. Il apparaît ainsi un accroissement de l'effet biologique provoqué par les rayonnements secondaires nés des cascades nucléaires qui se développent dans un volume important, tel celui que présenterait l'homme.

1968

43 p.

Commissariat à l'Energie Atomique - France

---

are used.

By irradiating rats individually and in groups, and by using the lethal test as a function of time, the authors show that the value of the RBE is different for animals of the same species having the same biological parameters. Thus there appears an increase in the biological effect due to secondary radiation produced in nuclear cascades which develop in a large volume, for example that of a human being.

1968

43 p.

Commissariat à l'Energie Atomique - France

A partir de 1968, les rapports CEA sont classés selon les catégories qui figurent dans le plan de classification ci-dessous et peuvent être obtenus soit en collections complètes, soit en collections partielles d'après ces catégories.

Ceux de nos correspondants qui reçoivent systématiquement nos rapports à titre d'échange, et qui sont intéressés par cette diffusion sélective, sont priés de se reporter à la lettre circulaire CENS/DOC/67/4690 du 20 décembre 1967 que nous leur avons adressée, et qui précise les conditions de diffusion.

A cette occasion nous rappelons que les rapports CEA sont également vendus au numéro par la Direction de la Documentation Française, 31, quai Voltaire, Paris 7<sup>e</sup>.

## PLAN DE CLASSIFICATION

- |   |  |
|---|--|
| <b>1. APPLICATIONS INDUSTRIELLES DES ISOTOPES ET DES RAYONNEMENTS</b> | <b>8. PHYSIQUE</b>   |
|   | 8. 1 Accélérateurs   |
|   | 8. 2 Electricité, électronique, détection des rayonnements                   |
|   | 8. 3 Physique des plasmas  |
|   | 8. 4 Physique des états condensés de la matière                              |
|   | 8. 5 Physique corpusculaire à haute énergie                                  |
|   | 8. 6 Physique nucléaire  |
|   | 8. 7 Electronique quantique, lasers  |
| <b>2. BIOLOGIE ET MEDECINE</b>  | <b>9. PHYSIQUE THEORIQUE ET MATHÉMATIQUES</b>                                |
| 2. 1 Biologie générale  |  |
| 2. 2 Indicateurs nucléaires en biologie                               |  |
| 2. 3 Médecine du travail  |  |
| 2. 4 Radiobiologie et Radioagronomie                                  |  |
| 2. 5 Utilisation des techniques nucléaires en médecine                |  |
| <b>3. CHIMIE</b>  | <b>10. PROTECTION ET CONTRÔLE DES RAYONNEMENTS. TRAITEMENT DES EFFLUENTS</b> |
| 3. 1 Chimie générale  | 10. 1 Protection sanitaire   |
| 3. 2 Chimie analytique  | 10. 2 Contrôle des rayonnements  |
| 3. 3 Procédés de séparation   | 10. 3 Traitement des effluents   |
| 3. 4 Radiochimie  |  |
| <b>4. ETUDES DU DOMAINE DE L'ESPACE</b>                               | <b>11. SEPARATION DES ISOTOPES</b>   |
| <b>5. GEOPHYSIQUE, GEOLOGIE, MINÉRALOGIE ET MÉTÉOROLOGIE</b>          | <b>12. TECHNIQUES</b>  |
| <b>6. MÉTAUX, CÉRAMIQUES ET AUTRES MATÉRIAUX</b>                      | 12. 1 Mécanique des fluides - Techniques du vide                             |
| 6. 1 Fabrication, propriétés et structure des matériaux               | 12. 2 Techniques des températures extrêmes                                   |
| 6. 2 Effets des rayonnements sur les matériaux                        | 12. 3 Mécanique et outillage   |
| 6. 3 Corrosion  |  |
| <b>7. NEUTRONIQUE, PHYSIQUE ET TECHNOLOGIE DES REACTEURS</b>          | <b>13. UTILISATION ET DÉVELOPPEMENT DE L'ÉNERGIE ATOMIQUE</b>                |
| 7. 1 Neutronique et physique des réacteurs                            | 13. 1 Centres d'études nucléaires, laboratoires et usines                    |
| 7. 2 Refroidissement, protection, contrôle et sécurité                | 13. 2 Etudes économiques, programmes   |
| 7. 3 Matériaux de structure et éléments classiques des réacteurs      | 13. 3 Divers (documentation, administration, législation, etc...)            |

Les rapports du COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE sont, à partir du n° 2200, en vente à la Documentation Française, Secrétariat Général du Gouvernement, Direction de la Documentation, 31, quai Voltaire, PARIS VII<sup>e</sup>.

The C.E.A. reports starting with n° 2200 are available at the Documentation Française, Secrétariat Général du Gouvernement, Direction de la Documentation, 31, quai Voltaire, PARIS VII<sup>e</sup>.

- Rapport CEA-R-3447 -

Centre d'Etudes Nucléaires de Fontenay-aux-Roses  
Direction de la Protection et de la Sécurité Radiologiques  
Département de la Protection Sanitaire

### EFFICACITE BIOLOGIQUE RELATIVE DES PROTONS DE 592 MeV ANALYSE DE L'EFFET BIOLOGIQUE DU AUX RAYONNEMENTS SECONDAIRES

par

Gérard LEGEAY

Johan BAARLI

Health Physics - Centre Européen de Recherches Nucléaires, Genève

- Juin 1968 -

TABLE DES MATIERES.

|  |    |
|--|----|
| Introduction .....   | 1  |
| Mode d'exposition .....  | 1  |
| Matériel biologique .....  | 2  |
| Dosimétrie .....   | 3  |
| Analyse statistique .....  | 5  |
| A. La méthode - Modèle mathématique.   |    |
| B. Résultats d'ensemble - Technique utilisée.  |    |
| C. Linéarité "Log-normalité".  |    |
| D. Comparaison entre les effets dus aux $\gamma$ et aux protons en vue de la détermination de l'EBR. |    |
| Interprétation des résultats .....   | 8  |
| - Test de létalité .....   | 8  |
| 1. Analyse des courbes de mortalité cumulée en fonction du temps.                                    |    |
| 2. Analyse des doses létales 50 % en fonction du temps.  |    |
| 3. Analyse de l'Efficacité Biologique Relative des protons en fonction du mode d'exposition.         |    |
| - Test de poids corporel .....   | 11 |
| Discussion .....   | 13 |
| Conclusion .....   | 15 |
| Remerciements .....  | 17 |
| Tableaux .....   | 19 |
| Bibliographie .....  | 29 |
| Liste des figures .....  | 33 |
| Liste des tableaux .....   | 34 |

# EFFICACITE BIOLOGIQUE RELATIVE DES PROTONS DE 592 MEV

## ANALYSE DE L'EFFET BIOLOGIQUE DU AUX RAYONNEMENTS SECONDAIRES

### INTRODUCTION.

L'étude de l'efficacité biologique relative (EBR) des rayonnements de haute énergie constitue un des problèmes actuels de la radiobiologie. Elle intéresse la radioprotection autour des accélérateurs et les risques d'irradiation lors des vols spatiaux.

ELLINGER, MORGAN et COOK [1] estimant indispensable d'envisager toutes les données expérimentales, nous avons analysé toutes les études faites dans la gamme d'énergie des protons de 126 MeV à 730 MeV. Elles intéressent, pour la plupart d'entre elles, la souris ; peu d'études ont en effet été réalisées sur le rat, le chien et le singe. Nous avons soigneusement relevé les paramètres physiques et biologiques de ces expériences. Cet examen nous a conduit à penser que les phénomènes physiques, résultant de l'interaction des protons de haute énergie avec la matière dans des volumes différents, pouvaient être le facteur prépondérant des variations constatées dans la détermination de l'EBR.

Aussi, nous avons réalisé deux séries d'expériences dans lesquelles nous avons utilisé deux dispositifs d'irradiation différents afin de mettre en évidence l'influence des volumes sur le même type d'animaux.

#### Mode d'exposition.

Les protons de  $592 \pm 4$  MeV sont ceux fournis par le synchrocyclotron du CERN.

Le faisceau extérieur était produit et utilisé comme le montre la figure 1. En quittant le cyclotron, le faisceau circule dans l'air et s'amortit dans un piège, dix mètres après l'endroit choisi pour l'exposition. Sur le parcours, on utilise deux aimants de déflexion et deux ensembles de lentilles quadrupolaires pour obtenir un faisceau de moment choisi et présentant une distribution de dose symétrique. L'intensité totale du faisceau était contrôlée par une chambre à émission secondaire [2] placée au foyer environ 18 mètres avant l'endroit d'irradiation.

Dans la première expérimentation, les animaux sont irradiés en groupe de la manière suivante (fig. 2) :

Un disque en lucite de 1 mètre de diamètre et d'une épaisseur de 0,3 cm (A) est placé perpendiculairement au faisceau qui est défocalisé au maximum au moyen des lentilles quadrupolaires. Il supporte 10 cages à rats (B) fixées perpendiculairement sur un cercle de 13 cm de rayon dont le centre coïncide avec celui du disque. Chaque cage est un cylindre en lucite de 18 cm de longueur et de 7 cm de diamètre. La partie antérieure est perforée de nombreux orifices permettant à l'animal de respirer normalement ; la partie postérieure possède un dispositif de fermeture fixant la queue de l'animal, lui interdisant tout déplacement dans la cage.

Un double mouvement est imprimé au disque support et aux cages : le disque se déplace alternativement dans un sens, puis dans l'autre après un tour complet ; les cages tournent autour de leur grand axe à la vitesse de 3 tours par minute. Ce dispositif permet d'obtenir une irradiation la plus uniforme possible de tous les animaux au sein de la répartition irrégulière du faisceau sur une aussi grande surface. Les animaux reçoivent le flux de protons dans le sens postéro-antérieur.

En fait, les animaux se trouvent placés assez étroitement au contact les uns des autres. Individuellement, ils sont soumis au même flux de protons primaires, mais reçoivent, en outre, un flux de rayonnements secondaires nés des interactions du flux primaire avec les animaux et l'ensemble du dispositif d'irradiation.

Dans la deuxième expérimentation, nous plaçons le même type de cage au centre du faisceau, parallèlement à son axe. Cette cage est suspendue par des fils de nylon au centre d'une roue de bicyclette de 80 cm de diamètre. Grâce à ce dispositif, nous considérons que le rat, irradié individuellement, reçoit un flux de protons primaires dépourvu de rayonnements secondaires nés dans le dispositif d'irradiation ; les rayonnements secondaires produits par les interactions sur les noyaux de l'air peuvent être considérés comme négligeables. Les animaux sont irradiés pour moitié dans le sens postéro-antérieur comme dans la première expérience, pour moitié dans le sens antéro-postérieur.

Quant à l'irradiation gamma de référence, elle est effectuée grâce à une source de cobalt 60 de 10 000 Curies. Celle-ci est constituée par un anneau de sources cylindriques, en position verticale, qui sortent d'un chateau de plomb pour effectuer l'irradiation des animaux. Ceux-ci sont placés à 20 cm au-dessus d'une table au niveau d'une courbe isodose située à environ 60 cm de la source. Chaque rat est placé dans une cage individuelle du même type que celle que nous utilisons pour l'irradiation aux protons. La cage tourne autour de son axe à raison de 3 tours par minute. Le flux de gamma traverse l'animal latéralement, permettant une irradiation homogène.

#### Matériel biologique.

Nous avons utilisé pour les deux expériences des rats de souche Wistar. Malheureusement, à deux ans d'intervalle, nous n'avons pu nous procurer les mêmes lignées. Pour l'irradiation en groupe, il s'agit de la lignée CF ; pour l'irradiation individuelle, les sujets appartiennent à la lignée WAG, plus consanguine. Leur radio-sensibilité peut donc être - a priori - différente.

Les sujets sont exclusivement de sexe mâle. Leur radio-sensibilité est, de ce fait, plus constante qu'elle ne le serait avec des femelles. HAHN [3] a montré par ailleurs que, sur eux, l'effet "cage" n'a aucune influence sur leur réponse aux radiations.

L'âge des sujets ayant une influence marquée sur leur degré de radio-sensibilité, nous avons choisi d'opérer sur des sujets âgés de 3 mois. La dose létale 50 % est, à cet âge, à peu près 3 fois plus grande qu'à l'âge de 3 semaines ; au delà, sa valeur diminue progressivement et d'une façon linéaire [4].

L'époque où est effectuée l'irradiation influence également la radio-sensibilité des animaux maintenus dans des conditions conventionnelles. La grandeur de la dose létale 50 % peut ainsi varier. Nous avons effectué nos expériences au cours du printemps : pour l'irradiation en groupe au mois d'avril, pour l'irradiation individuelle au mois de juin.

Dans les deux expériences, nous avons effectué l'irradiation de référence aux gamma du cobalt une semaine après l'irradiation aux protons.

Un étude du test de poids corporel est conduite conjointement avec celle du test de létalité. Pour obtenir un effet maximal de perte de poids, nous avons adopté la méthode de diète absolue pendant 72 h, tant pour les animaux irradiés que pour les animaux témoins. Nous avons vérifié que cette diète absolue rendait la létalité observée légèrement plus précoce que celle observée avec une diète hydrique de 72 heures.

Les animaux témoins accompagnent les animaux irradiés au cours de toutes les manipulations qu'ils subissent. Aucune morbidité, ni mortalité n'est observée en ce qui les concerne.

La constitution des lots expérimentaux est effectuée à partir de la population utilisée lors des deux expériences, selon une méthode destinée à rendre les lots homogènes en poids moyen.

Le poids "p" de l'animal le plus léger et "P" de l'animal le plus lourd permet de déterminer une valeur  $k = \frac{P - p}{n(\text{cages})}$ . Un tableau de répartition des animaux dans les 20 cages est établi. La cage 1 reçoit les rats dont le poids est compris dans l'intervalle (p, p + k), la cage 2 (p + k, p + 2 k), etc. Chaque rat est alors placé, en fonction de son poids, dans les 20 cages ainsi définies.

La répartition définitive pour la constitution des lots est effectuée en prenant successivement les animaux dans les 20 cages selon le tableau 1.

Les tableaux 2 et 3 donnent les poids moyens des lots par dose avec leur écart-type.

#### Dosimétrie.

Elle est réalisée au moyen de chambres d'ionisation Baldwin Ionex de 0,6 cm<sup>3</sup>. Ces chambres sont connectées à des électromètres Vibron 33<sup>C</sup> dont le courant est intégré par un compteur. Ces chambres sont calibrées avec une source standardisée de <sup>90</sup>Sr. Le facteur de connection Roentgen-rad est de 0,91.

L'exploration initiale du faisceau au niveau du champ d'irradiation des animaux donne une intensité d'irradiation moyenne, pour 4 directions perpendiculaires au faisceau en fonction du rayon déterminé par rapport au centre du disque représenté par la fig. 3.

Les profils, horizontal et vertical, établis par la méthode photographique pour des doses de l'ordre de 2 rads sont représentés par les fig. 4a et 4b. L'exploration circulaire, en fonction de l'angle du disque, est effectuée par rotation de celui-ci. Pour cela, deux chambres d'ionisation sont placées, en position diamétralement opposée, sur le rayon 13 cm au sein des fantômes en polyéthylène ayant les dimensions des animaux à irradier.

Le flux est de  $8,5 \times 10^{10}$  protons/seconde. L'intensité d'irradiation est de 150 rad/min avec une variation allant de 110 à 200 rad/min au cours d'un tour complet. L'intensité d'irradiation relative en fonction de l'angle est donnée par la fig. 5. Un ensemble de mesures de contrôle conduit aux observations suivantes :

- le câble des chambres Ionex a une réponse au rayonnement inférieure de moins de 1 % à la réponse de la chambre ;
- l'intensité d'irradiation dans l'axe du fantôme en polyéthylène varie de  $\pm 4$  % jusqu'à une profondeur de 11 cm ;
- la calibration de la Baldwin Ionex est incertaine à  $\pm 3$  % du fait de la différence entre l'ionisation calculée et mesurée par rad ;
- les rayonnements secondaires, ayant un effet équivalent à 4 % de la dose, peuvent être sous-estimés par la Baldwin Ionex, ce qui donne une erreur d'environ + 2 %.

Les erreurs systématiques ainsi considérées font que la détermination de la dose peut être évaluée à  $\pm 6$  %. Des mesures faites avec les dosimètres au sulfate ferreux donnent une valeur de 3 à 6 % plus élevée que celle fournie par la dose intégrée avec les chambres d'ionisation. La comparaison entre l'intensité d'irradiation mesurée dans le fantôme et celle mesurée dans la cage sans fantôme montre un accroissement de 5 % au profit du premier dispositif. Quant à l'uniformité de l'irradiation, elle ne peut être considérée comme parfaite et la dose totale absorbée dans les différentes parties de l'animal doit varier d'environ  $\pm 10$  % au maximum.

Lors de l'irradiation des animaux, le dispositif comprend 8 cages occupées par les animaux et deux cages en position diamétralement opposée, contenant les chambres Baldwin placées exactement au centre des fantômes en polyéthylène (fig. 2). Nous regrettons de n'avoir pas vérifié l'accroissement de la dose due à la présence des animaux dans les 8 cages par rapport au dispositif d'exploration physique, précédemment décrit dans lequel ces 8 cages étaient vides. La dosimétrie de l'irradiation gamma de référence est effectuée avec des chambres Baldwin Ionex. Toute une série de mesures permet de constater que la dose absorbée au milieu du rat est alors égale à celle mesurée avec une chambre recouverte d'un capuchon de "perspex" de 2 mm, l'erreur étant de  $\pm 2$  %. La dosimétrie chimique au sulfate ferreux sous-estime la dose d'environ 3 %.

### ANALYSE STATISTIQUE.

#### A. La méthode - Modèle mathématique.

Si l'exploitation des expériences biologiques est délicate du fait de la fluctuation des réponses observées, la faible importance des lots qui peuvent être irradiés auprès des accélérateurs la rend encore plus difficile.

Lorsque la loi dose-effet possède une forme bien déterminée (en général comme a priori), l'analyse par la méthode des probits est possible (FINNEY [5]). Les données peuvent être traitées séparément sans difficultés.

Dans ces conditions, la transformation "probits" des réponses et une éventuelle manipulation de l'échelle des doses permettent d'obtenir une droite représentative de la loi dose-effet. Cela signifie que les doses seuils pour l'irradiation considérée sont pratiquement réparties normalement.

L'équation de la droite est :

$$y = 5 + \frac{1}{\sigma} (x - \mu)$$

soit  $y = a + bx$

avec  $b = \frac{1}{\sigma}$   $a = 5 - \frac{\mu}{\sigma}$

où y est le "probit" correspondant au pourcentage de décès à la dose x et  $\mu$  la moyenne (ou le logarithme de la moyenne) des doses seuils. Pour que l'étude comparative des résultats soit simple, il est nécessaire que les divers types d'irradiation donnent respectivement dans l'échelle "probit" des droites parallèles (ce qui est quelquefois réalisé lorsque la loi sous-jacente est Log-normale).

Cette méthode a été appliquée aux données expérimentales. Les taux de mortalité observés de 5 en 5 jours, en fonction des doses absorbées, ont été traités par l'analyse des "probits" programmés en Fortran IV sur IBM 360. La loi dose-effet a été traitée simultanément pour les protons et les gamma de chaque expérience avec l'hypothèse de parallélisme (pour un jour fixé la variable aléatoire étant l'effet-dose).

La linéarité (normalité) et le parallélisme (égalité des variances) des régressions ont été testés respectivement au moyen de la somme des écarts dus à la régression ( $\chi^2_h$ ) et à l'hypothèse de parallélisme ( $\chi^2_p$ ) ou F de FISCHER-SNEDECOR suivant la significativité du ( $\chi^2_h$ ). Les écarts-types et les intervalles de confiance des divers paramètres ont été multipliés par un facteur d'hétérogénéité lorsque cela était nécessaire ( $\chi^2_h$  significatif).



B. Résultats d'ensemble - Technique utilisée.

Il semble que le modèle mathématique utilisé (méthode des "probits") est suffisamment efficace pour extraire un maximum d'informations (qualitatives ou quantitatives) des résultats expérimentaux. La méthode d'estimation des paramètres sous-jacents prétend d'ailleurs aller dans ce sens si le modèle mathématique est vérifié (méthode du maximum de vraisemblance). Le programme de calcul est conçu de telle manière qu'il est possible de fournir presque simultanément des informations dans plusieurs directions (choix du modèle le plus probable dans l'ensemble des modèles définis par la méthode) ce qui était pratiquement impossible manuellement pour un grand nombre d'exemples. La technique d'interprétation des résultats s'appuie, par conséquent, sur la validité des hypothèses (cette technique est basée sur des tests pour lesquels il faudra vérifier le domaine de validité).

C. Linéarité "Log-normalité".

L'hypothèse de "Log-normalité", la plus vraisemblable a priori, a été vérifiée dans presque tous les cas. Les problèmes de comparaison résultant de l'étude expérimentale nécessitent l'établissement d'un modèle mathématique aussi précis que possible, ce qui est à peu près réalisé.

La linéarité de la régression entre les variables "probits" et Log-dose, qui constituait une des hypothèses de travail, est donc justifiée. Le tableau 4 donne l'analyse des  $\chi^2_h$  pour la linéarité, les figures 6 et 7 donnant les droites "probit" de la létalité en fonction des doses.

Linéarité pour l'irradiation "gamma".

Hormis les résultats obtenus à J + 5 jours après l'irradiation (mauvais centrage des doses), on peut affirmer que la fonction de répartition des doses seuils est en accord avec l'hypothèse de Log-normalité. A partir du jour J + 15 pour l'irradiation en groupe, les trois points les plus significatifs sont alignés sur le graphique ; il faut cependant noter la dépendance des diverses expériences dans le temps lorsqu'on suit un même lot expérimental. Bien que les  $\chi^2_h$  de linéarité soient plus élevés dans l'irradiation individuelle, il est logique d'affirmer que l'hypothèse de linéarité est également vérifiée.

Linéarité pour l'irradiation "proton".

a) Cas de l'irradiation en groupe :

Le nombre des rats est de 60 par dose ; la linéarité est acceptée pour les jours J + 25 et J + 30. Dans les autres cas, bien que la linéarité soit rejetée, les points expérimentaux sont distribués autour de la droite des probits ; le nombre de rats testés étant relativement important, nous sommes amenés à penser que les réponses sont hétérogènes plutôt que franchement non linéaires.

b) Cas de l'irradiation individuelle :

Le nombre de 20 rats par dose n'est pas suffisant pour tester la Log-normalité des réponses de manière absolue. Cependant, les points expérimentaux paraissent bien distribués autour de la droite des probits, même lorsque des écarts anormaux sont constatés. En conclusion, nous admettons que l'hypothèse de linéarité est vérifiée dans la totalité des expériences. Cependant, nous devons signaler que pour les protons il apparaît une cause de variabilité supplémentaire.

D. Comparaison entre effets dus aux gamma et aux protons en vue de la détermination de l'EBR.

La recherche de l'EBR pour le test de létalité consiste à comparer les doses absorbées produisant un même effet, en l'occurrence, la dose létale sur 50 % des individus irradiés. Il importe d'envisager cet effet en fonction du temps écoulé depuis l'irradiation. Par ailleurs, il convient d'étudier pour chaque temps choisi (de 5 en 5 jours jusqu'à 30 jours) l'évolution du pourcentage de mortalité en fonction des doses absorbées. Pour cela, il faut déterminer le rapport :

$$\frac{\text{Dose létale } \times \text{ gamma}}{\text{Dose létale } \times \text{ protons}} = \alpha$$

en fonction du pourcentage x de létalité.

La figure 8 montre les deux aspects des courbes de létalité en fonction de la dose à un temps donné que peuvent présenter les rayonnements étudiés et ceux de référence. Leur transformation en probit fait apparaître deux possibilités :

- il y a parallélisme,  $\alpha$  est constant ; il existe une égalité des variances puisque la pente de la droite des probits est égale à l'inverse de l'écart-type des distributions sous-jacentes ;
- il y a non parallélisme,  $\alpha$  n'est pas constant et les écarts-types sont différents.

Nous avons donc traité les résultats des deux types d'expérience pour tester l'hypothèse de parallélisme. Le tableau 5 montre que le parallélisme des régressions est franchement rejeté pour les deux expériences. En conséquence, il n'existe pas un EBR constant, quel que soit le pourcentage x de létalité. Il faut donc n'envisager que sa valeur médiane, la DL50. Les différentes DL50 en fonction du temps écoulé depuis l'irradiation à retenir sont donc celles du tableau 4 sous hypothèse de linéarité seule. Les données qui ont permis de les déterminer pour les deux expériences figurent sur les graphiques (fig. 6 et 7). La détermination des valeurs de l'EBR qu'il convient de retenir est celle obtenue sous hypothèse de linéarité seule. Il n'est pas possible de préciser la grandeur de l'écart-type.

## INTERPRETATION DES RESULTATS.

### Test de létalité.

Si l'analyse statistique fait apparaître une relation dose-effet quel que soit le type de rayonnement ( $\gamma$  ou p) ou le mode d'exposition aux protons, elle montre que les droites de régression ne possèdent pas les mêmes pentes. Il convient donc d'essayer d'interpréter les résultats.

#### 1. Analyse des courbes de mortalité cumulée en fonction du temps.

Etablies à partir des résultats statistiques (fig. 9 et 10), elles mettent en évidence l'évolution de la mortalité.

Pour les irradiations au rayonnement gamma de référence, la forme de la courbe est identique. Mais on constate un décalage en fonction des doses qui traduit une radio-sensibilité plus marquée pour l'irradiation à 250 rad/min. Est-ce l'intensité d'irradiation qui en est la cause ou la lignée utilisée dans les deux expériences ? Nous reviendrons ultérieurement sur ce point.

Pour les irradiations aux protons, l'opposition est significative entre l'irradiation "en groupe" et "individuelle". Le faisceau des courbes pour les diverses doses est homogène dans chacun des cas. La mortalité apparaît d'une façon plus précoce lors de l'irradiation en groupe. Les histogrammes (fig. 11) montrent cette opposition sous une autre forme.

#### 2. Analyse des doses létales 50 % en fonction du temps.

Si l'on envisage les seules valeurs médianes, c'est-à-dire la DL50 en fonction du temps, nous pouvons faire les observations suivantes :

Pour les effets du rayonnement gamma utilisés comme référence lors des deux expériences, nous constatons sur la fig. 12 que la radio-sensibilité est plus accusée avec l'intensité d'irradiation à 250 rad/min. La différence est de l'ordre de 25 %.

Si l'on se réfère aux études de LOGGIE et coll. [6], sur la valeur de la DL50/30 de rats de souche Sprague-Dawley en fonction de l'intensité d'irradiation, on constate que celle-ci ne diminue que de 10 % lorsque l'intensité augmente de 100 rad/min à 500 rad/min. Aussi, nous ne pensons pas qu'il faille attribuer uniquement la variation de radio-sensibilité à la différence d'intensité d'irradiation. L'origine doit aussi en être recherchée dans une radio-sensibilité différente des deux souches utilisées, puisque tous les autres paramètres biologiques sont, par ailleurs, identiques.

Pour les effets des protons, irradiant les animaux dans des conditions d'exposition différentes, nous constatons qu'à l'exception de la DL50/30 jours, il existe une différence très significative entre l'exposition "individuelle" et "en groupe". Pour les effets des protons admi-

nistrés selon deux modes différents d'exposition des animaux, nous constatons qu'à l'exception de la DL50/30 jours, il existe une différence très significative. Contrairement à ce que l'on observe avec l'irradiation gamma, la radio-sensibilité aux protons administrés à une intensité de 250 rad/min est moindre qu'avec ceux administrés à 150 rad/min. en dépit d'une éventuelle radio-sensibilité plus grande des animaux utilisés dans le premier cas. Nous pensons qu'il faut attribuer cette différence au mode d'exposition des animaux.

#### 3. Analyse de l'Efficacité Biologique Relative des protons en fonction du mode d'exposition.

Ayant pris soin, lors des deux irradiations "individuelle" et en "groupe" aux protons, d'irradier parallèlement des animaux de la même population, donc de la même souche, au rayonnement gamma de référence avec la même intensité d'irradiation, la détermination de l'EBR par rapport aux effets des rayonnements gamma permet d'annuler les conséquences du facteur physique (intensité) et du facteur biologique (souche).

L'EBR en fonction du temps écoulé depuis l'irradiation est nettement différent en fonction du mode d'exposition (tableau 4 et figure 13).

Dans l'irradiation "individuelle" au flux de protons, l'EBR varie en fonction du temps écoulé, mais se montre inférieur à l'unité.

Dans l'irradiation "en groupe" dans le même flux de protons, l'EBR varie aussi en fonction du temps écoulé, mais se montre supérieur à l'unité.

Pour comprendre la raison de cette différence de l'efficacité biologique d'un flux identique de protons de 592 MeV lors de deux modes d'exposition différents, il faut envisager les modalités du transfert linéique de l'énergie des protons dans le milieu, facteur principal intervenant dans l'efficacité biologique d'un rayonnement.

Le phénomène d'ionisation primaire sur les atomes rencontrés par les particules primaires est suivi d'ionisations secondaires, donnant naissance à des trajectoires  $\delta$  qui vont distribuer l'énergie à d'assez grandes distances le long de la trajectoire du proton primaire. La plus grande fraction de l'énergie transférée est répartie sur la trajectoire  $\delta$ .

Il se produit, en outre, des interactions nucléaires au cours desquelles un certain nombre de particules primaires provoquent des réactions de désintégration donnant naissance à un grand nombre de fragments nucléaires de nature variée.

Si les ionisations primaires et secondaires (trajectoires  $\delta$ ) se traduisent par des transferts d'énergie qui ne semblent pas tellement différents de ceux produits par les photons gamma du cobalt 60, les interactions nucléaires donnent naissance à une large variété de rayonnements secondaires dont les transferts d'énergie et la répartition spatiale sont nettement différents.

Avec des protons de 592 MeV réagissant sur des noyaux de carbone, le rayonnement secondaire aura approximativement la composition suivante :

|                     | Nombre d'étoiles | Energie moyenne en MeV |
|---------------------|------------------|------------------------|
| Protons rapides     | 0,8              | 50                     |
| Protons lents       | 1,2              | 7                      |
| Particules de Z > 2 | 1,7              | 9                      |
| Noyaux de recul     | 1                | 0,6 - 0,7              |
| Neutrons rapides    | 0,8              | 50                     |
| Neutrons lents      | 1,1              | 4,5                    |

Si nous envisageons la dose en rads, celle due aux fragments chargés des interactions nucléaires sera seulement de 12 % de la dose résultant de l'ionisation primaire. L'irradiation due aux neutrons viendra alors s'y ajouter : cela peut être évalué à environ 3 à 4 %.

L'efficacité biologique relative du rayonnement résultera alors de l'action de trois composants :

- l'ionisation primaire,
- les particules secondaires chargées,
- les rayonnements secondaires non chargés des interactions nucléaires.

La distribution de la dose au sein d'un animal ne variera pas grandement, mais le mélange de rayonnements auquel il est exposé dans un tel faisceau est plutôt complexe. Cela veut dire notamment que le transfert linéique d'énergie variera d'une ionisation minimale à plusieurs centaines de keV par micron.

Ces données physiques doivent permettre d'expliquer les variations de l'EBR pour le test de létalité en fonction du mode d'exposition que nous avons exploré.

Lors de l'irradiation individuelle dans le faisceau, les effets biologiques résultent surtout de la composante due à l'ionisation primaire, les autres composantes ne se développant guère dans le volume représenté par un rat.

Lors de l'irradiation en groupe, les composantes secondaires prennent une importance plus grande du fait que les interactions d'un animal à l'autre et dans le dispositif d'irradiation présentent un plus grand volume. Si la contribution des rayonnements secondaires à la dose absorbée ne représente que 15 % environ, leur contribution à l'effet biologique sera beaucoup plus élevée du fait de leur efficacité biologique plus grande.

Ce fait explique que l'EBR mis en évidence dans les deux modes d'exposition soit significativement différent.

Test de perte de poids corporel.

Les résultats, rapportés dans le tableau 6, sont les suivants :

- avec le rayonnement gamma de référence, les pertes de poids subies lors de l'irradiation à 150 rad/min. ne sont pas significatives par rapport à celles des témoins mis dans les mêmes conditions de diète ; les pertes de poids subies lors de l'irradiation à 250 rad/min. sont significativement différentes mais aucune relation dose-effet n'apparaît.
- avec les protons, les réponses sont légèrement meilleures. Lors de l'irradiation "en groupe", une relation dose-effet hautement significative est observée. Lors de l'irradiation "individuelle", la réponse par rapport aux témoins n'est significative que pour les deux doses les plus élevées.

En conséquence, il n'est pas possible d'établir un EBR pour ce test.

NIMS et SUTTON [7] ont également montré que la méthode du test de perte de poids corporel ne peut donner de résultats probants pour analyser l'effet biologique des radiations, du moins telle qu'elle est indiquée dans la publication de STORER et coll. [8].

Si, au moment de l'irradiation, le tractus gastro-intestinal est rempli d'aliments, le taux de perte de poids corporel sera moindre chez les irradiés que sur les témoins à jeun au cours du premier jour. Cela résulte de la perte de motilité intestinale après l'irradiation. Si dans les 48 heures qui suivent, la perte de poids corporel des animaux irradiés est quelque peu plus grande, cette différence est faible et ne se montre souvent pas significative. En fait, il s'avère que l'irradiation n'altère pas fortement le métabolisme des animaux à jeun, non plus d'ailleurs que l'hydratation des tissus.

STORER utilise une méthode consistant à mettre les témoins à la diète absolue et à ne pas modifier l'alimentation et l'abreuvement des animaux irradiés. Il obtient une corrélation dose-effet. Nous pensons que la comparaison n'est pas valable. Dans le cas des témoins, le métabolisme se fait au détriment des graisses de réserve des sujets ; pour les animaux irradiés, il apparaît une destruction cellulaire compensée par un polydypsie qui apparaît au 3ème jour. Il s'agit donc de processus différents de perte de poids.

En conséquence, nous pensons que le test de poids corporel doit être exploité selon une autre méthode envisageant le temps de recouvrement du poids des animaux irradiés par rapport à la courbe d'évolution du poids des témoins.

## DISCUSSION.

Nous devons regretter que la comparaison, que nous avons faite, ait été effectuée en deux temps. Ceci nous a conduit à expérimenter sur deux populations ayant montré une radiosensibilité différente au rayonnement de référence.

Les résultats obtenus avec deux modes d'exposition différents nous semblent, cependant, suffisamment significatifs pour démontrer l'action biologique des rayonnements secondaires dans l'irradiation des animaux en groupe.

Il nous a paru utile de faire le point des résultats publiés jusqu'ici concernant l'EBR pour le test de létalité sur la souris pour des protons d'énergies allant de 126 MeV à 730 MeV (tableau 7). Seules, les expériences sur lesquelles une information complète est donnée peuvent permettre de tirer des conclusions utiles.

Les expériences de DALRYMPLE et coll. [10], avec des paramètres biologiques et des intensités d'irradiation aux protons et au rayonnement de référence identiques, montrent que la grandeur de l'intensité d'irradiation influence peu la valeur de l'EBR.

BRADLEY et coll. [13] ont respecté les mêmes règles, mais utilisent un rayonnement de référence X de 125 Kvp. La Commission Internationale de Protection Radiologique précise que l'efficacité biologique considérée comme unité est, par définition, celle des X ou  $\gamma$  ayant un transfert linéique dans l'eau de 0,3 keV/ $\mu$ . Une correction serait nécessaire pour pouvoir comparer avec les expériences précédentes.

Les expériences de BONET - MAURY [15] et WANG [17] pourraient être comparées du fait des modes d'exposition différents si les paramètres physiques étaient identiques.

Le test de létalité chez 3 espèces différentes avec des protons d'énergie de 126, 240 et 510 MeV a fait l'objet d'une étude comparée par GRIGORIEF et coll. [9]. S'il faut regretter que les données expérimentales ne soient pas fournies, il semble que l'EBR s'accroît en fonction du format des espèces (tableau 8).

Les résultats sur le singe confirment ce fait. SONDHAUS [20], citant des résultats de REXFORD-WELSH, donne un EBR de 1,4 pour des protons de 730 MeV à une intensité d'irradiation de 10 rad/min. par rapport aux gamma du  $^{60}\text{Co}$  à 100 rad/min. DALRYMPLE et coll. [21] trouvent un EBR de 1,30 sur des singes Macacca Mukata de 3,8 kg pour des protons de 138 MeV à une intensité de 57 rad/min. par rapport à des X de 2 MeV à une intensité de 10 rad/min.

Ces résultats expérimentaux confirment l'opinion de KINNEY et ZERBY [22] : la dose en Rem ne peut être calculée avec précision si l'on ne tient pas compte de l'action des rayonnements secondaires créés dans le corps humain. NEUFELD, SNYDER, TURNER, WRIGHT ont calculé la dose due aux protons de haute énergie au sein de fantômes en matière équivalente aux tissus d'une épaisseur de 30 cm ; ils utilisent les F Q donnés par la Commission Internationale de Protection Radiologique. Ces auteurs souhaitent que leurs résultats théoriques soient vérifiés par l'expérimentation animale.

#### CONCLUSION.

La nature des faisceaux des protons de haute énergie ne permet pas d'irradier des animaux de volume comparable à l'homme.

L'étude de leur efficacité biologique relative doit tenir compte du volume irradié qui - outre l'effet de build up qu'il provoque - donne naissance à d'importants rayonnements secondaires.

Avec le faisceau de protons de 592 MeV du synchrotron du CERN, nous avons cherché à analyser la contribution des rayonnements secondaires grâce à des artifices du mode d'exposition sous la forme d'une irradiation individuelle et en groupe d'animaux d'une même espèce.

En dépit d'une radio-sensibilité différente des lignées de rats utilisées lors des deux expériences à l'égard du rayonnement de référence, nous avons mis en évidence une différence significative de la valeur des EBR qui montre que les rayonnements secondaires nés dans des volumes plus importants accroissent l'effet biologique.

REMERCIEMENTS.

Nous tenons à remercier pour leur collaboration Messieurs GOEBELS et SULLIVAN de la Health Physics du CERN, en ce qui concerne la dosimétrie ; Messieurs DESAIVRE et DUPIN du GRPG/DPS en ce qui concerne l'expérimentale animale ; Messieurs BAZIN et BERTIN du GCS/DPS en ce qui concerne l'exploitation statistique.

*Manuscrit reçu le 5 janvier 1968*

Tableau 1 - Mode de constitution des lots expérimentaux.

| Doses (rad)     | 400 | 500 | 600 | 700 | 800 |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Rats de la cage | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   |
|                 | 10  | 9   | 8   | 7   | 6   |
|                 | 11  | 12  | 13  | 14  | 15  |
|                 | 20  | 19  | 18  | 17  | 16  |

Tableau 2 - Protocole de l'irradiation en groupe (150 rad/min).

|         |                 |       |       |       |       |       |
|---------|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Protons | Doses (rad)     | 400   | 500   | 600   | 700   | 800   |
|         | Nombre de rats  | 60    | 60    | 60    | 60    | 60    |
|         | Poids moyen (g) | 249,5 | 248,1 | 253,7 | 253,2 | 253,1 |
|         | Ecart-type      | 25,2  | 23,4  | 22,7  | 25,3  | 24,6  |
| Gamma   | Doses (rad)     | 600   | 650   | 700   | 750   | 800   |
|         | Nombre de rats  | 20    | 20    | 20    | 20    | 20    |
|         | Poids moyen (g) | 270,2 | 275,4 | 273,6 | 251,9 | 277,9 |
|         | Ecart-type      | 13,8  | 21,9  | 16,2  | 29,2  | 18,6  |

Tableau 3 - Protocole de l'irradiation individuelle (250 rad/min).

|       | Doses (rad)     | 300     | 400            | 500   | 600   | 700   | 800   |
|-------|-----------------|---------|----------------|-------|-------|-------|-------|
|       |                 | Protons | Nombre de rats | 20    | 20    | 20    | 20    |
|       | Poids moyen (g) | 237,2   | 234            | 238,8 | 234,6 | 232,2 | 241,8 |
|       | Ecart-type      | 19,9    | 15,2           | 14,4  | 19,9  | 13,8  | 13,9  |
| Gamma | Doses (rad)     |         | 400            | 500   | 600   | 700   | 800   |
|       | Nombre de rats  |         | 20             | 20    | 20    | 20    | 20    |
|       | Poids moyen (g) |         | 244,6          | 249,2 | 241,1 | 248,4 | 246,7 |
|       | Ecart-type      |         | 17,8           | 18,1  | 19,6  | 20    | 15,5  |

|                       | G A M M A                |            |               |     |           |                 |           |                         |                  |     |     |      |
|-----------------------|--------------------------|------------|---------------|-----|-----------|-----------------|-----------|-------------------------|------------------|-----|-----|------|
|                       | jours après irradiation  | itération. | Log normalité |     |           | Pente           |           |                         | Dose létale 50 % |     |     |      |
|                       |                          |            | $\chi^2$      | DDL | Rejet 5 % | Valeur $\sigma$ | Confiance | Intervalle de confiance | $\sigma$         |     |     |      |
| Irradiation en groupe | 5                        | 4          | 4,8           | 2   | non       | 16,5            | 3,4       | 6,6                     | 687              | 714 | 747 | 14,0 |
|                       | 10                       | 6          | 0,4           | 0   | non       | 51,5            | 11,3      | 22,2                    | 610              | 624 | 637 | 6,3  |
|                       | 15                       | 4          | ε             | 3   | non       | 51,5            | 12        | 23,5                    | 604              | 619 | 632 | 6,4  |
|                       | 25                       | 5          | ε             | 3   | non       | 47,8            | 11,5      | 22,5                    | 599              | 616 | 630 | 6,8  |
|                       | 30                       | 4          | 0,2           | 3   | non       | 43,8            | 10,9      | 21,4                    | 593              | 613 | 627 | 7,5  |
|                       | Irradiation individuelle | 5          | 3             | 3,6 | 0         | non             | 9,6       | 2,9                     | 5,7              | 767 | 849 | 1157 |
| 10                    |                          | 2          | 3,1           | 0   | non       | 10,4            | 1,7       | 3,4                     | 495              | 536 | 573 | 19   |
| 15                    |                          | 2          | 1,4           | 0   | non       | 12,9            | 2,3       | 4,5                     | 444              | 480 | 511 | 16   |
| 20                    |                          | 2          | 2,8           | 0   | non       | 12,9            | 2,3       | 4,6                     | 433              | 470 | 501 | 16   |
| 25                    |                          | 2          | 2,8           | 0   | non       | 12,9            | 2,3       | 4,6                     | 433              | 470 | 501 | 16   |
| 30                    |                          | 2          | 3,5           | 0   | non       | 12              | 2,2       | 4,4                     | 424              | 463 | 495 | 17   |

Tableau 4 a - Résultats sous hypothèse de linéarité seule.



| Irradiation              | jours après irradiation. | Itération. | PROTONS       |     |           |        |          |           |                         |       |          |     | EBR  |  |
|--------------------------|--------------------------|------------|---------------|-----|-----------|--------|----------|-----------|-------------------------|-------|----------|-----|------|--|
|                          |                          |            | Log normalité |     |           | Pente  |          |           | Dose létale 50 %        |       |          |     |      |  |
|                          |                          |            | $\chi^2$      | DDL | Rejet 5 % | Valeur | $\sigma$ | Confiance | Intervalle de confiance |       | $\sigma$ |     |      |  |
| Irradiation en groupe    | 5                        |            |               |     |           |        |          |           |                         |       |          |     |      |  |
|                          | 10                       | 4          | 10,5          | 3   | oui       | 15,7   | 1,7      | 1,9       | 596                     | 667   | 748      | 18  | 1,07 |  |
|                          | 15                       | 6          | 3,87          | 3   | oui       | 11,6   | 1,1      | 2,1       | 534                     | 555   | 575      | 16  | 1,12 |  |
|                          | 20                       | 4          | 9,1           | 3   | oui       | 11,8   | 1,1      | 6,3       | 435                     | 506   | 564      | 17  | 1,22 |  |
|                          | 25                       | 5          | 2,6           | 3   | non       | 12,4   | 1,2      | 2,4       | 469                     | 489   | 507      | 9   | 1,26 |  |
|                          | 30                       | 4          | 1,4           | 3   | non       | 11,9   | 1,2      | 2,4       | 452                     | 473   | 492      | 10  | 1,30 |  |
| Irradiation individuelle | 5                        | 3          | 3             | 0   | non       | 0,9    | 1,5      | 2,9       | 39 900 270 000          |       |          |     | 0,1  |  |
|                          | 10                       | 2          | 3,5           | 1   | non       | 1,1    | 1,3      | 2,6       | 12 983 45 700           |       |          |     | 0,04 |  |
|                          | 15                       | 2          | 2,1           | 1   | non       | 3,2    | 1,2      | 2,4       | 863                     | 1 229 | 10 518   | 364 | 0,40 |  |
|                          | 20                       | 2          | 7,1           | 4   | non       | 2,6    | 0,9      | 1,7       | 604                     | 754   | 1 570    | 116 | 0,62 |  |
|                          | 25                       | 2          | 13,1          | 4   | oui       | 3,5    | 0,9      | 4,3       | 557                     |       |          | 80  | 0,84 |  |
|                          | 30                       | 2          | 22            | 4   | oui       | 4,3    | 0,9      | 5,8       | 471                     |       |          | 75  | 0,98 |  |

Tableau 4 b - Résultats sous hypothèse de linéarité seule.

2)

| Irradiation              | jours après irradiation. | GAMMA       |     |          |        |          |           |                         |      |          |      |  |
|--------------------------|--------------------------|-------------|-----|----------|--------|----------|-----------|-------------------------|------|----------|------|--|
|                          |                          | Homogénéité |     |          | Pente  |          |           | Dose létale 50 %        |      |          |      |  |
|                          |                          | $\chi^2$    | DDL | Rejet 5% | Valeur | $\sigma$ | Confiance | Intervalle de confiance |      | $\sigma$ |      |  |
| Irradiation individuelle | 5                        | 3,4         | 3   | non      | 4,2    | 1,4      | 2,7       | 845                     | 1127 | 17025    | 286  |  |
|                          | 10                       | 2,8         | 3   | non      | 6,4    | 1,2      | 2,4       | 455                     | 520  | 574      | 28   |  |
|                          | 15                       | 1,1         | 3   | non      | 6,8    | 1,2      | 2,3       | 373                     | 450  | 489      | 29   |  |
|                          | 20                       | 2,7         | 3   | non      | 4,7    | 0,8      | 1,6       | 294                     | 403  | 473      | 46   |  |
|                          | 25                       | 2,5         | 3   | non      | 5,3    | 0,8      | 1,6       | 297                     | 416  | 479      | 39   |  |
|                          | 30                       | 2,8         | 3   | non      |        | 0,8      | 1,6       | 314                     | 421  | 477      | 35   |  |
| Irradiation en groupe    | 5                        | 12,3        | 3   | oui      | 17,8   | 3,5      | 6,9       | 800                     | 833  | 901      | 23   |  |
|                          | 10                       | 7           | 3   | non      | 15,8   | 1,5      | 47        | 667                     | 667  | 689      | 97   |  |
|                          | 15                       | 5           | 3   | non      | 12,7   | 1,1      | 9,9       | 398                     | 557  | 689      | 27   |  |
|                          | 20                       | 5,2         | 3   | non      | 12,9   | 1,2      | 7,2       | 434                     | 508  | 570      | 17   |  |
|                          | 25                       | 3,9         | 3   | non      | 13,7   | 1,3      | 2,6       | 472                     | 490  | 508      | 9    |  |
|                          | 30                       | 3,3         | 3   | non      | 13,1   | 1,3      | 2,6       | 457                     | 476  | 494      | 9    |  |
| PROTONS                  | 0                        |             | 3   | non      | 17,8   | 4,2      | 2,8       | 1500                    | 887  |          |      |  |
|                          | 292                      | 3           | oui | 15,8     | 6,4    | 1,2      | 2,4       | 849                     | 1058 | 6168     | 202  |  |
|                          | 22,8                     | 3           | oui | 12,7     | 6,8    | 1,2      | 2,3       | 732                     | 855  | 1204     | 77   |  |
|                          | 10,6                     | 3           | oui | 12,9     | 4,7    | 0,8      | 1,6       | 579                     | 654  | 784      | 45   |  |
|                          | 2,7                      | 3           | non | 13,7     | 0,8    | 4,2      | 2,5       | 548                     | 548  | 1638     | 56   |  |
|                          | 1,7                      | 3           | non | 13,1     | 5,3    | 4,2      | 5,6       | 482                     | 482  |          | 62   |  |
|                          | 3,2                      | 4           | non | 4,2      | 1,4    | 2,8      |           |                         |      |          | 687  |  |
|                          | 6,5                      | 4           | non | 6,4      | 1,2    | 2,4      |           |                         |      |          | 1058 |  |
|                          | 6,6                      | 4           | non | 6,8      | 1,2    | 2,3      |           |                         |      |          | 855  |  |
|                          | 8,1                      | 4           | non | 4,7      | 0,8    | 1,6      |           |                         |      |          | 654  |  |
|                          | 14                       | 4           | oui | 5,3      | 0,8    | 4,2      |           |                         |      |          | 548  |  |
|                          | 24                       | 4           | oui | 8,3      | 5,6    |          |           |                         |      |          | 482  |  |

Tableau 5 - Résultats avec hypothèse de parallélisme.

| PROTONS                              |       |       |       |       |       |       | GAMMA DU <sup>60</sup> Co |      |      |      |      |      |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------------------|------|------|------|------|------|
| Dose (en rad)                        | 0     | 400   | 500   | 600   | 700   | 800   | 0                         | 600  | 650  | 700  | 750  | 800  |
| Poids moyen avant irradiation (en g) | 247   | 249   | 248   | 254   | 253   | 253   | 275                       | 270  | 275  | 274  | 252  | 278  |
| Perte de poids moyenne (en g)        | 51,88 | 55,07 | 56,32 | 57,42 | 60,19 | 61,67 | 48,7                      | 43,7 | 52,7 | 46,2 | 40,9 | 51,3 |
| Perte par rapport aux témoins        | 0     | -3,19 | -4,44 | -5,54 | -8,31 | -9,79 | 0                         | -5   | +4   | -2,5 | -7,8 | +2,6 |
| Perte de poids en %                  | 21    | 22,1  | 22,7  | 22,6  | 23,8  | 24,4  | 17,7                      | 16,2 | 19,3 | 16,9 | 16,2 | 18,5 |

Tableau 6 a - Test perte de poids - 1ère expérience : irradiation en groupe.

| PROTONS                              |      |      |      |      |      |      |      | GAMMA DU <sup>60</sup> Co |      |      |      |      |       |
|--------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|---------------------------|------|------|------|------|-------|
| Dose (en rad)                        | 0    | 300  | 400  | 500  | 600  | 700  | 800  | 0                         | 400  | 500  | 600  | 700  | 800   |
| Poids moyen avant irradiation (en g) | 241  | 237  | 234  | 240  | 234  | 233  | 242  | 248                       | 244  | 249  | 240  | 249  | 247   |
| Perte de poids moyenne (en g)        | 51,7 | 53,5 | 54,5 | 54,2 | 53   | 56,3 | 57   | 44,5                      | 53,1 | 49,8 | 48,1 | 50,5 | 54,7  |
| Perte par rapport aux témoins        | 0    | -1,8 | -2,8 | -2,5 | -1,3 | -4,6 | -5,3 | 0                         | -8,6 | -5,3 | -3,6 | -6   | -10,2 |
| Perte de poids en %                  | 21,4 | 22,6 | 23,3 | 22,6 | 22,6 | 24,1 | 23,5 | 17,9                      | 21,7 | 20   | 20   | 20,3 | 22,1  |

Tableau 6 b - Test perte de poids - 2ème expérience : irradiation individuelle.

| PROTONS        |                    | Radiation de référence |                    | Souris                              |      |             | Mode d'exposition                            | Critère DL50/ (jours) | EBR                        | REFERENCE |
|----------------|--------------------|------------------------|--------------------|-------------------------------------|------|-------------|--|-----------------------|----------------------------|-----------|
| Energie en MeV | Intensité rad/min. | Qualité                | Intensité rad/min. | Souche                              | Sexe | âge (jours) |  |                       |                            |           |
| 126            | 18 à 90            | <sup>60</sup> Co       |                    |                                     |      |             |  | 0,70                  | Grigorieff et coll. [9]    |           |
| 138            | 86                 | <sup>60</sup> Co       | 36                 | Swiss Webster                       | ♀    | 122+7       | en groupe 4                                  | 1,07±0,04             | Dairymple et coll.         |           |
| 138            | 256                | "                      | 256                |                                     | ♀    | 122+7       | en groupe 6                                  | 0,97±0,04             | "                          |           |
| 138            | 550                | "                      | 550                |                                     | ♀    | 122+7       | en groupe 6                                  | 1,06±0,04             | " [10]                     |           |
| 157            | 250                | X 250 Kvp              | 80                 |                                     |      |             | en groupe 4                                  | 0,77±0,1              | Bonet-Maury et coll. [11]  |           |
| 315            | ≈8000 rep.         | X 200 Kvp              |                    |                                     |      |             |  | 1                     | Tobias et coll. [12]       |           |
| 440            | 18                 | X 125 Kvp              | 18                 | (CHeB (C57L (SWR (129R2) Croisement | ♂    |             | en groupe 10                                 | 0,7±0,2               | Bradley et coll. [13]      |           |
| 440            | 40-80              | X 250 Kvp              | 43                 |                                     |      |             |  | 0,72                  | Oldfield et coll. [14]     |           |
| 592            | 300                | X 250 Kvp              | 80                 | C 57/B <sub>1</sub>                 | ♂    | 67          | en groupe                                    | 0,98                  | Bonet-Maury et coll. [15]  |           |
| 660            | 300-450            | X 180 Kvp              |                    |                                     |      |             |  | 0,60                  | Kurlandskaia et coll. [16] |           |
| 730            | 500 à 1000         | X 200 Kvp              | 30                 | Swiss white                         | ♂    | 35 à 49     | individuel mais sur roue port-tant 40 sujets | 0,75                  | Wang et coll. [17]         |           |
| 730            | 100,300, 1000      | X 100 Kvp              | 20 et 100          |                                     |      |             |  | 1,3                   | Ashikava et coll. [18]     |           |
| 730            | " " "              | X 250 Kvp              | 20 et 100          |                                     |      |             |  | 0,8                   | " [18]                     |           |
| 730            | 1000               | X 250 Kvp              | 100                |                                     |      |             |  | 1,4                   | Sondhaus [19]              |           |
| 730            | 100-1000           | X 250 Kvp              | 20 et 100          |                                     |      |             |  | 0,89                  | "                          |           |

Tableau 7 - Comparaison des EBR avec le test de létalité sur la souris.

Tableau 8 - Etude comparée de GRIGORIEFF et coll. [8] de l'EBR pour le test de létalité.

| Espèce | Energie en MeV | EBR DL50/30 |
|--------|----------------|-------------|
| Souris | 126            | 0,70        |
|        | 240            | 0,80        |
|        | 510            | 0,75        |
| Rat    | 126            | 0,80        |
|        | 240            | 0,73        |
|        | 510            | 0,75        |
| Chien  | 126            | 1           |
|        | 240            | 1,15        |
|        | 510            | 1,15        |

Intensité d'irradiation des protons : 18 à 90 rad/min.

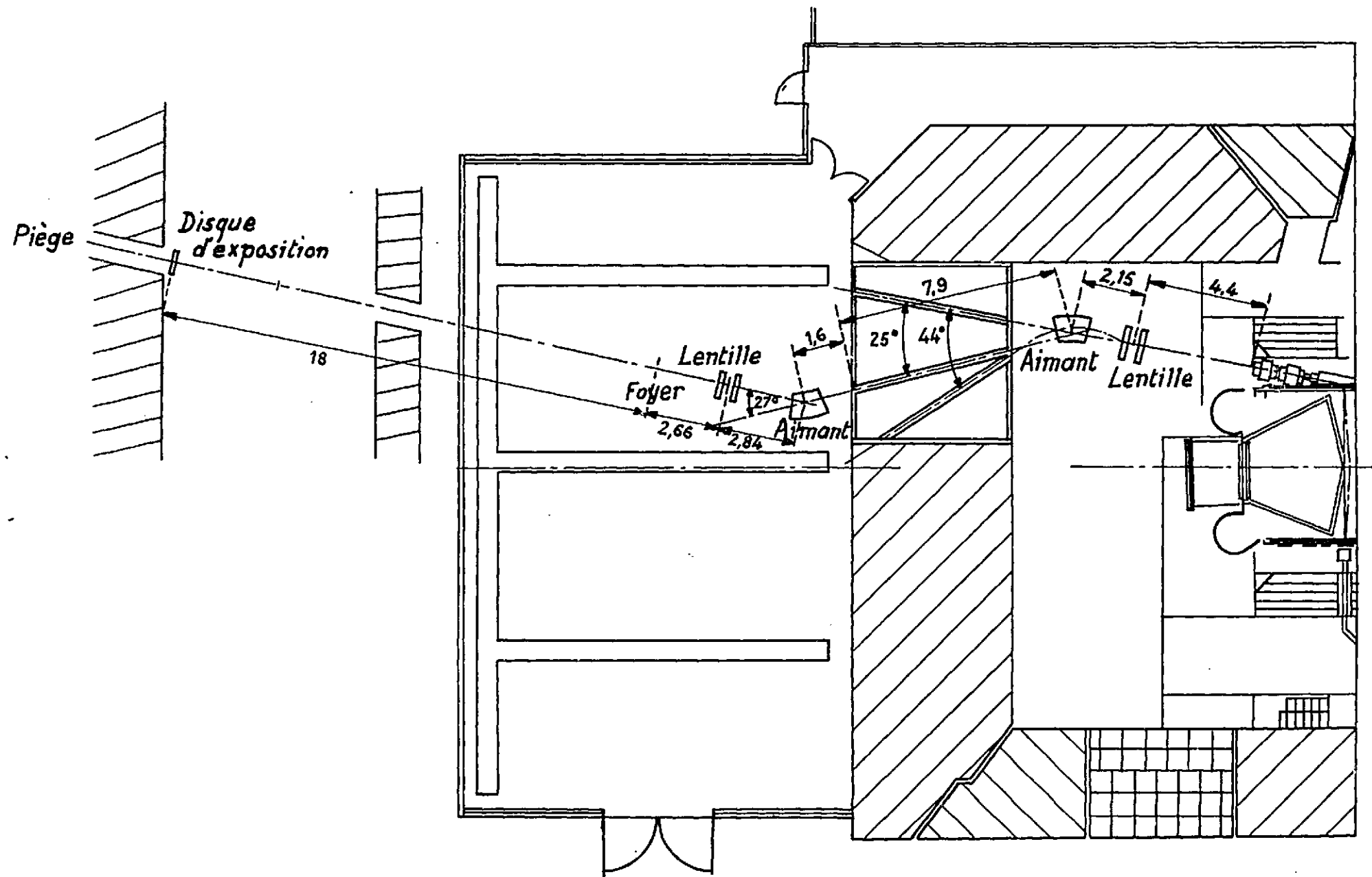
Rayonnement de référence : cobalt 60.

BIBLIOGRAPHIE.

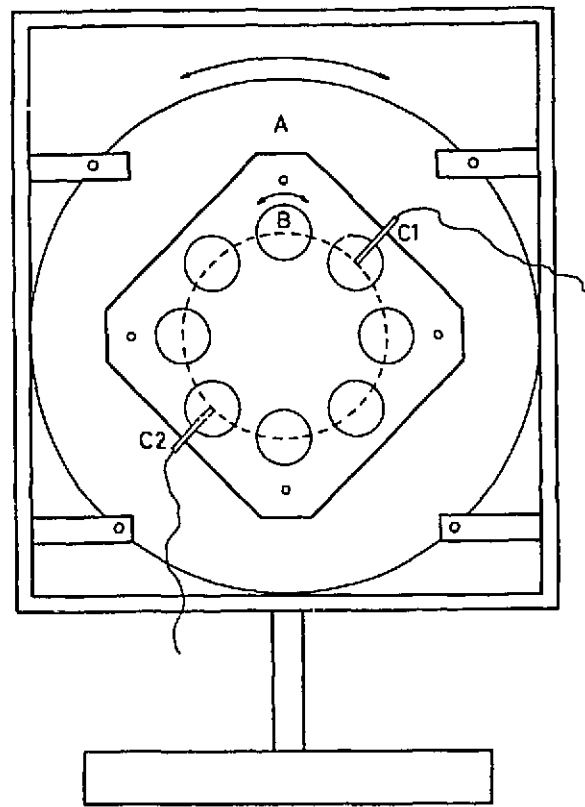
- [1] ELLINGER F., MORGAN J.E., COOK E.B.  
Radiology, 1955, 64, 210-218
  
- [2] HARLING D., KLUYVER J.C., KUSIMEGI A.  
CERN, Rap. 60-17, 1961
  
- [3] HAHN E.W.  
Rapport américain UR. 631, 1963
  
- [4] Rapport du Comité Scientifique des Nations Unies pour l'étude des radiations ionisantes  
17ème session ; supplément n° 16 (1/5216), p. 135, New York, Nations Unies, 1962
  
- [5] FINNEY J.D.  
Probit analysis, Cambridge University Press, 1952, Ch. V.
  
- [6] LOGGIE L.C., HARRIS M.D., TATSCH R.E.  
Rad. Res., 1960, 12, 349-356
  
- [7] NIMS L.E., SUTTON E.  
Am. J. Phys., 1952, 171, 17-21
  
- [8] STORER J.B., HARRIS D.S., FURCHNER J.E., LANGHAM W.H.  
Rad. Res., 1957, 6, 188-288
  
- [9] GRIGORIEFF Yu.G., DARENSKAIA N.G., DOMSHLAK M.M., LEBEDINSKI A.V.,  
NEFEDOV Yu.G., RYZHOV N.I.,  
Biological effects of neutron and proton irradiation, Upton, 7-11 octobre 1963,  
Vienne, AIEA, 1964, vol. 1, 223

- [10] DALRYMPLE G.V., LINDSAY I.R., HALL J.D., MITCHELL J.C., CHIDONI I.I.,  
KUNDEL H.L., MORGAN I.L.  
Rad. Res., 1966, 28, 489-506
- [11] BONET-MAURY P., DEYSINE A., FRILEY M., STEFAN C.  
C.R. Acad. Sciences, 1960, 251, 3087-89
- [12] TOBIAS C.A., ANGER H.O., LAWRENCE J.H.  
Am. J. Roentg. enol., 1952, 67
- [13] BRADLEY F.T., WATSON J.A., DOOLITTLE D.R., BRODSKY A., SUTTON R.B.  
Health Physics, 1962, 10, 2, 71-73
- [14] OLDFIELD D.G., DOULL J., SLAZAK V., HASSEGANA A., SANDBERG A.,  
Rapport américain, USAF Rad. Lab. Quart. Prg. Rep. 46, 1963, 134
- [15] BONET-MAURY P., BAARLI J., KAHN T., DARDENNE G., FRILEY M., DEYSINE A.  
Biological effects of neutron and proton irradiations, Upton, 7-11 octobre 1963,  
Vienne, AIEA, 1964, vol. 1, 261
- [16] KURLANDSKAYA F.B., AVRUNINA G.A., PONOMAREVA V.L., FEDOROVA V.L.  
FEDOROVA U.I., YANOUSKAYA B.I., YANSON ENKU S.P.  
Doklady. Akad. Nauk. SSSR, 1962, 142, 702
- [17] WANG C.C., LYMAN J., TOBIAS C.A.  
Rapport américain UCRL 10211, 1962, 45
- [18] ASHIKAWA A.K., SONDHAUS C.A., TOBIAS C.A., LOVE D.  
Rapport américain UCRL 10783, 1962, 10-11
- [19] SONDHAUS C.A., ASHIKAWA J.K., TOBIAS C.A., PASCHKES V.,  
Rapport américain UCRL 10683, 1962, 12-13
- [20] SONDHAUS C.A.  
Rapport américain TID 7652, vol. 1, 1962
- [21] DALRYMPLE G.V., LINDSAY I.R., GHIDONI J.J., HALL J.D., MITCHELL J.C.,  
KUNDEL H.L., MORGAN I.L.  
Rad. Res., 1966, 28, 471-488

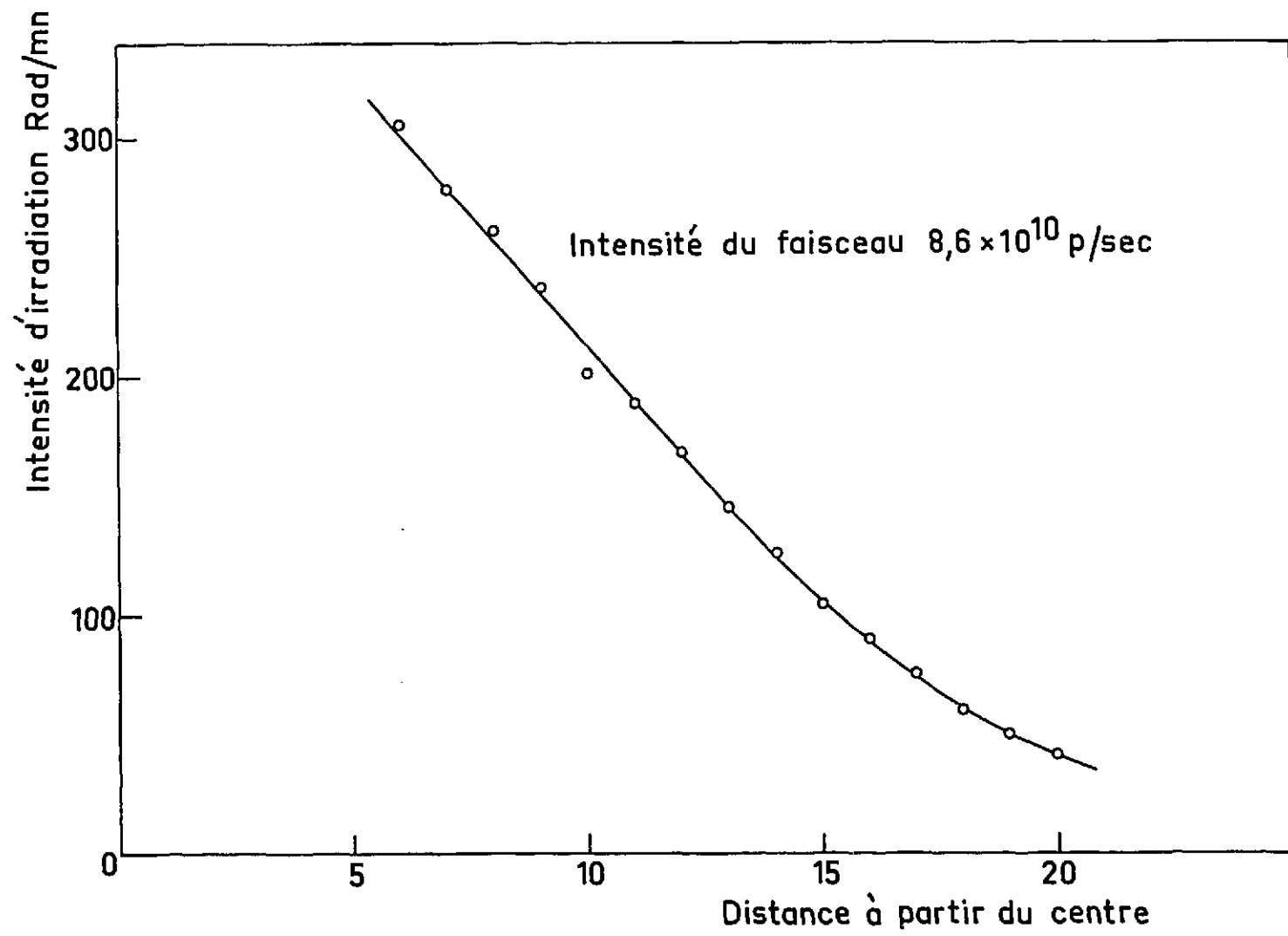
- [22] KINNEY W.E., ZERBY C.D.  
Rapport américain ORNL-P-802, 1964.



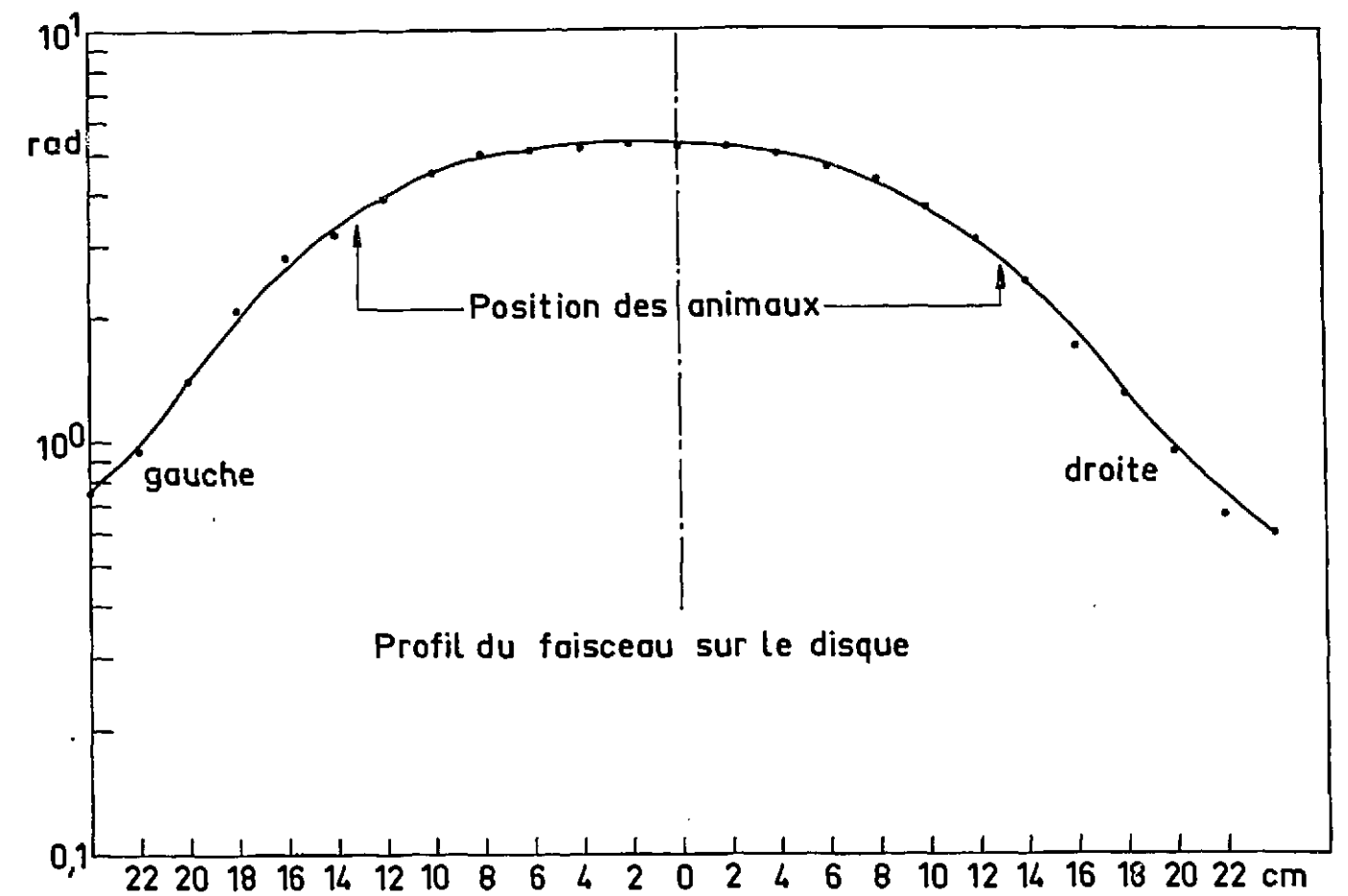
- Figure 1 - Positionnement dans le faisceau de protons



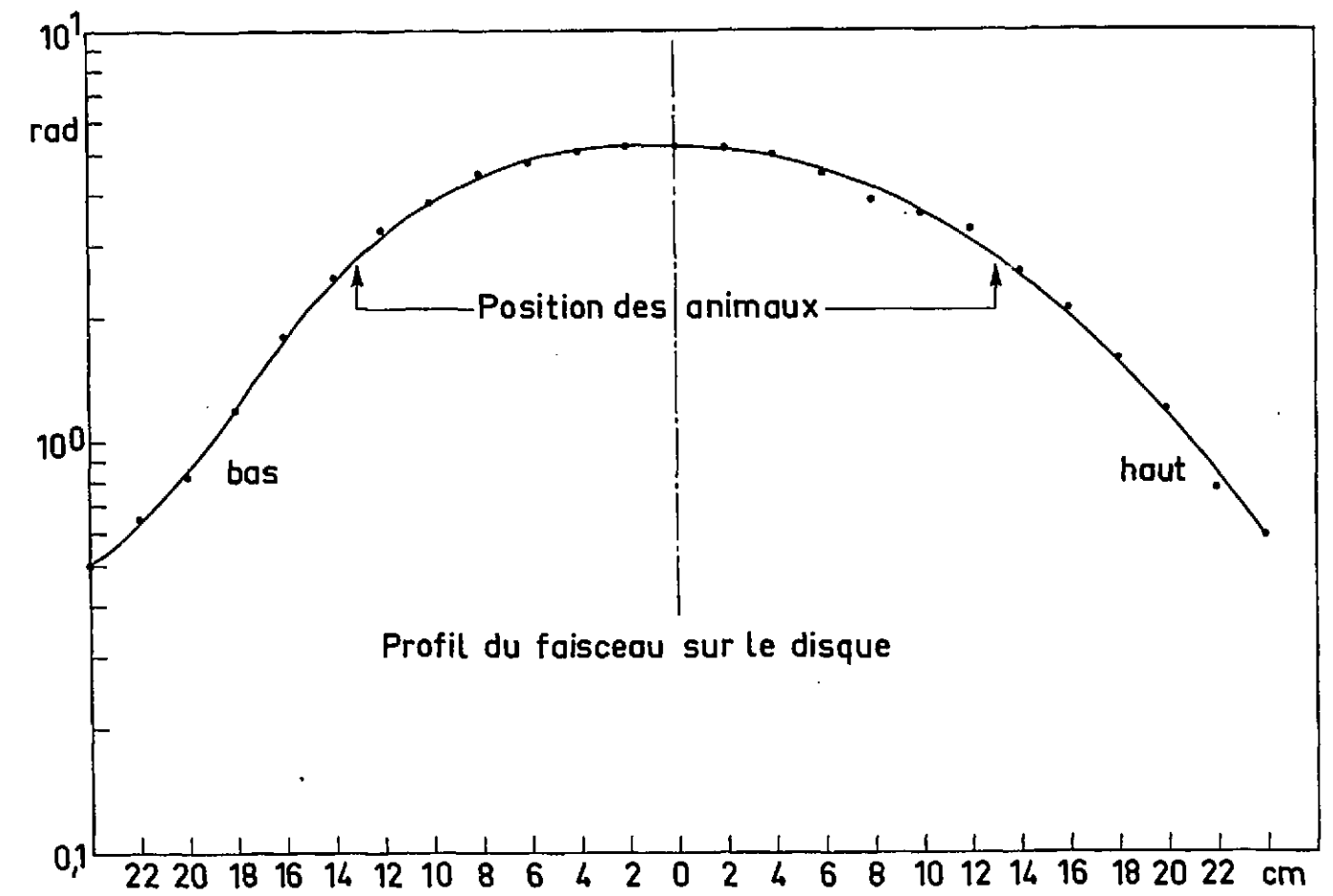
- Figure 2 - Dispositif d'irradiation en groupe



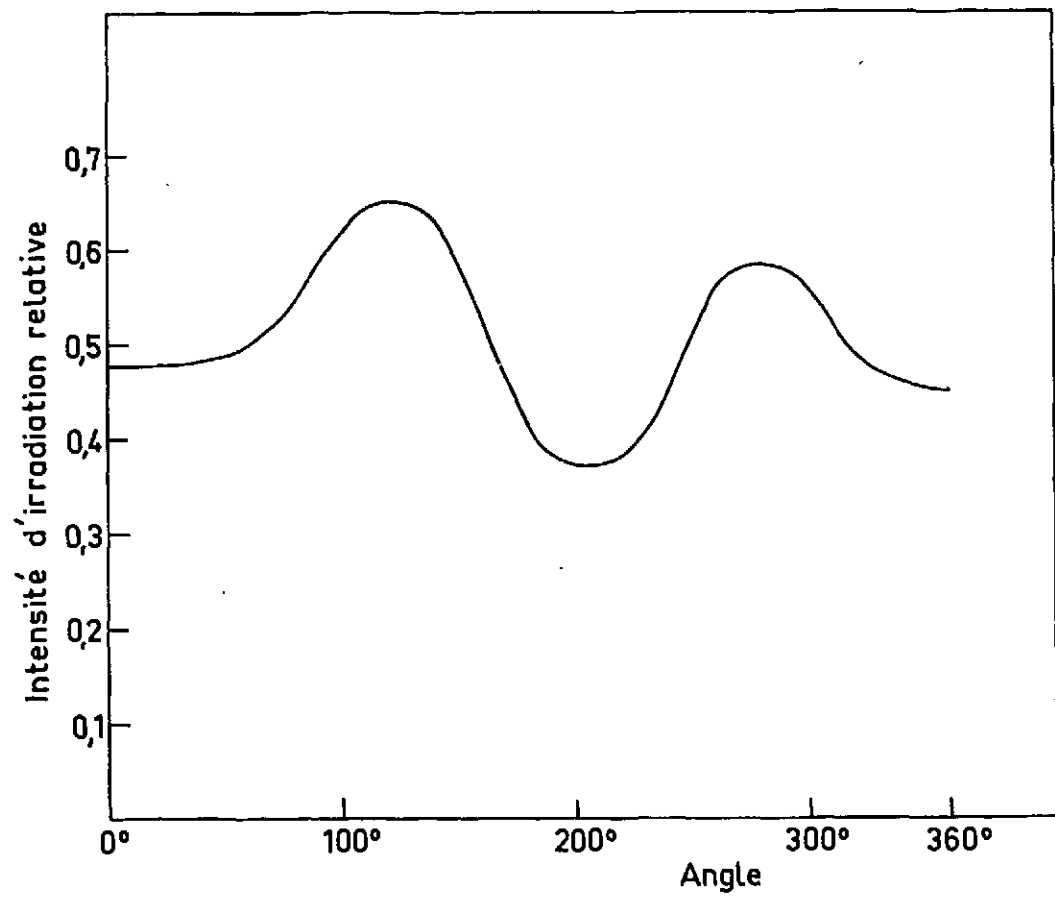
- Figure 3 - Intensité moyenne d'irradiation en fonction du rayon du disque



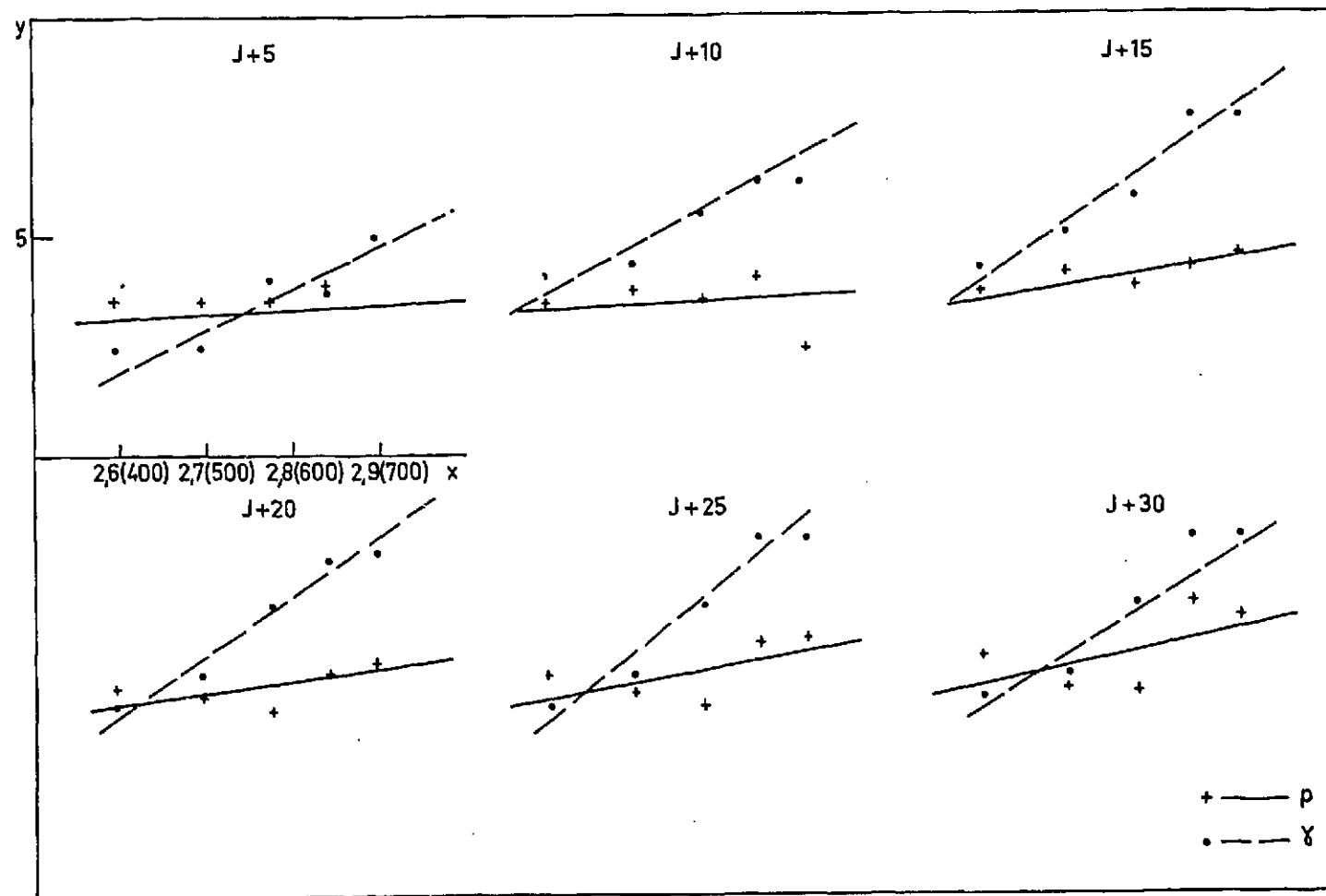
- Figure 4a - Profil horizontal des doses reçues sur le support d'exposition



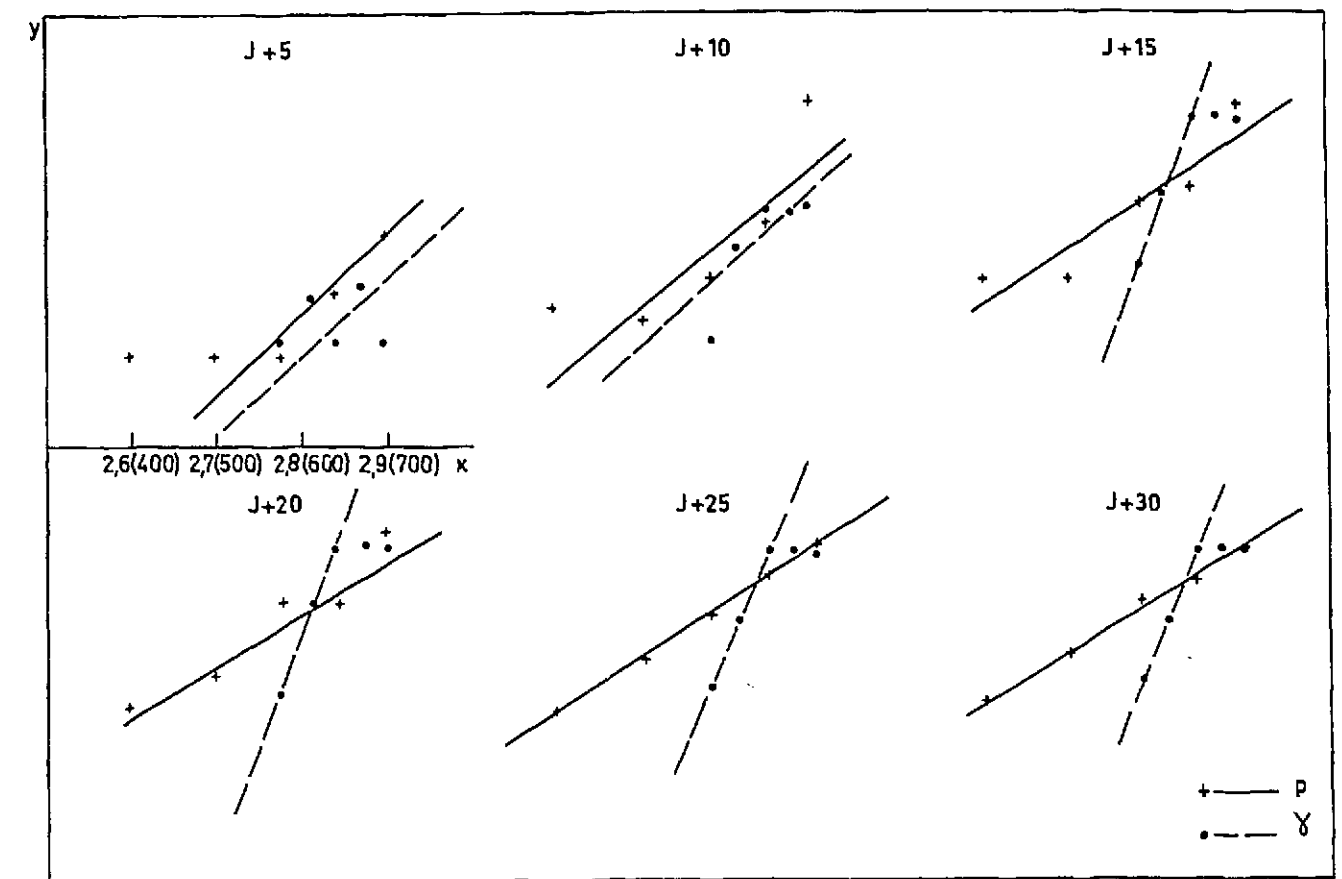
- Figure 4b - Profil vertical des doses reçues sur le support d'exposition



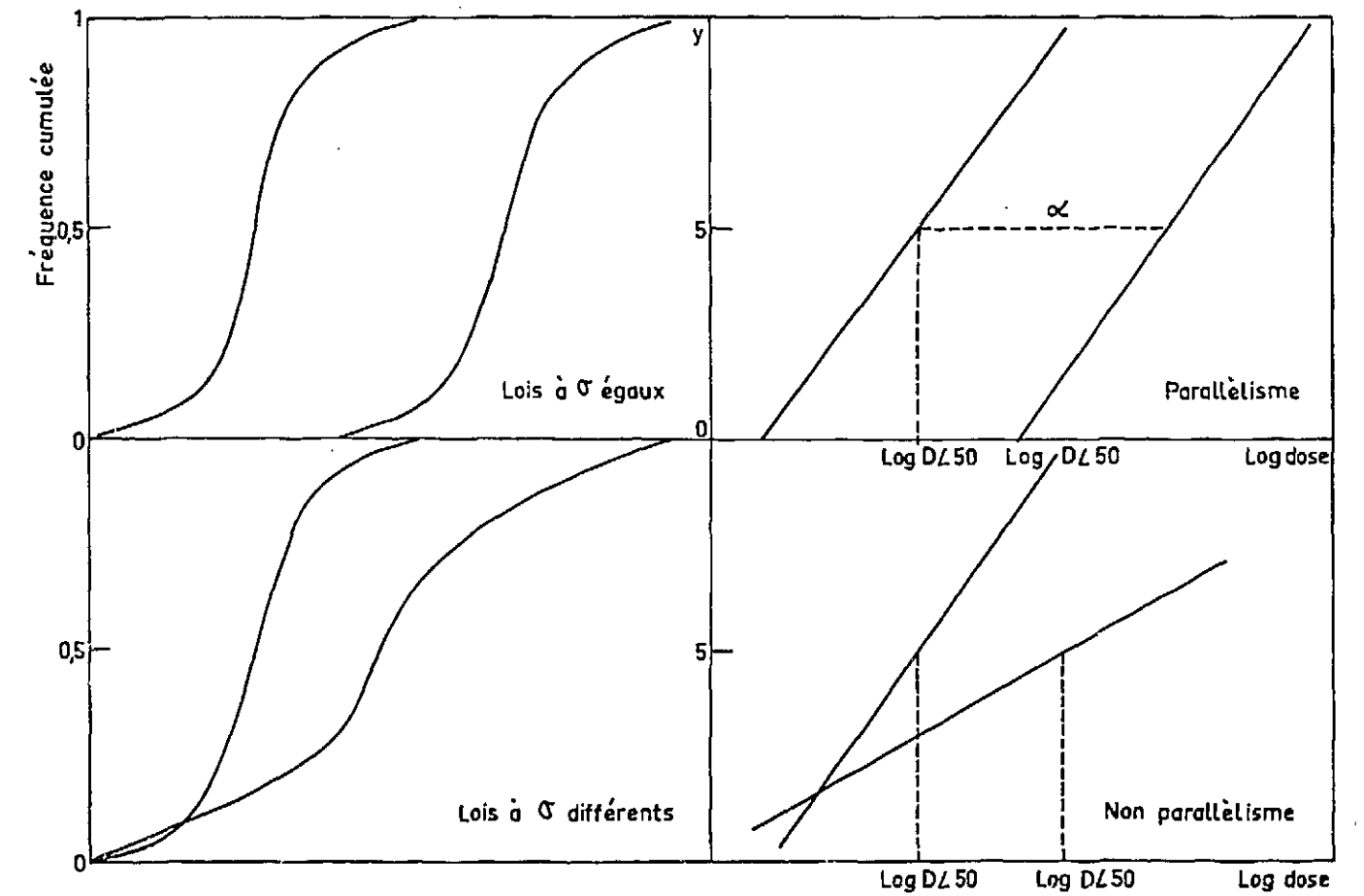
- Figure 5 - Intensité d'irradiation relative en fonction de l'angle



- Figure 6 - Droite des probits de létalité en fonction de la dose dans l'irradiation individuelle

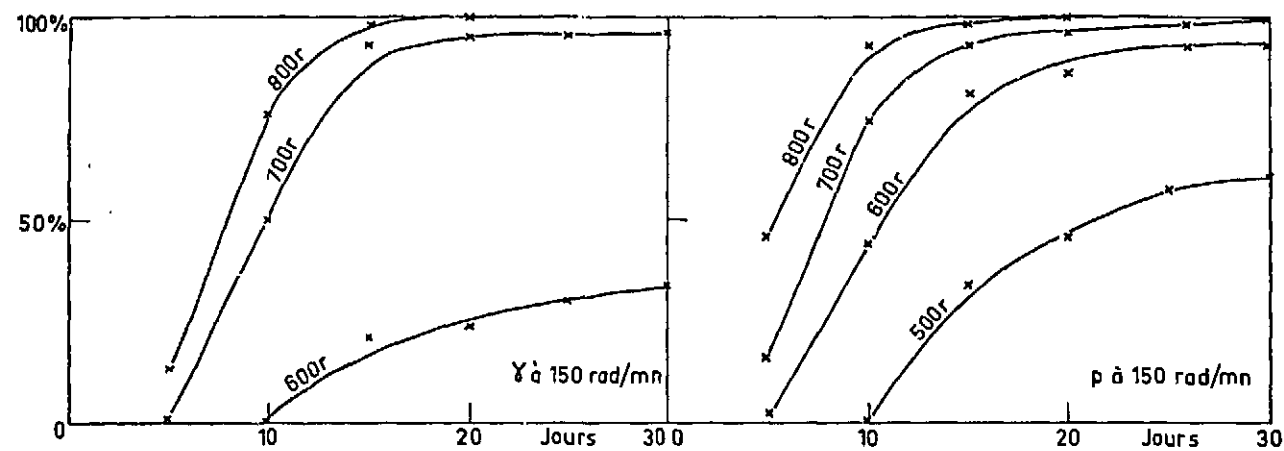


- Figure 7 - Droite des probits de létalité en fonction de la dose dans l'irradiation en groupe



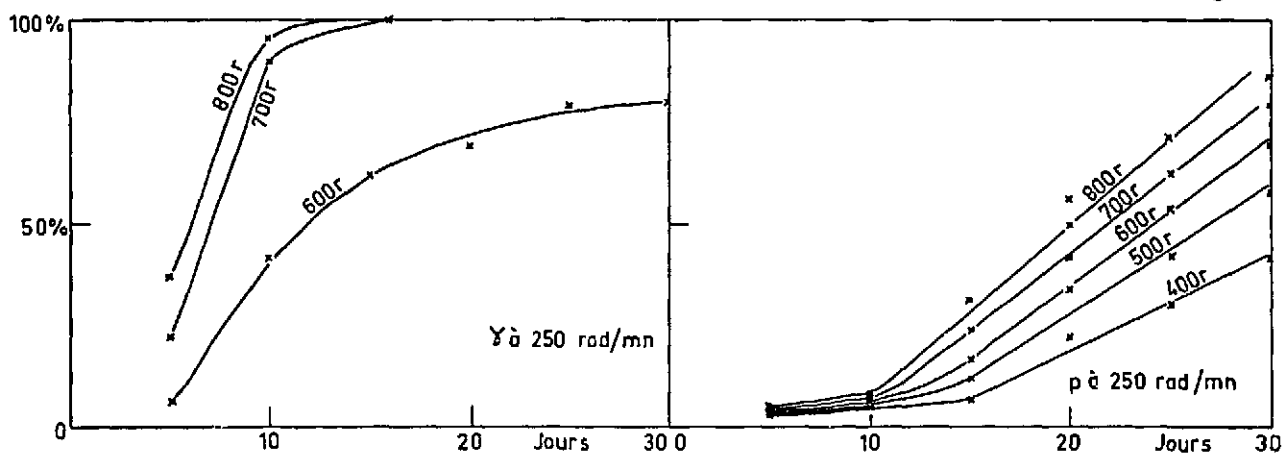
- Figure 8 - Aspects possibles de courbes de létalité à un temps donné





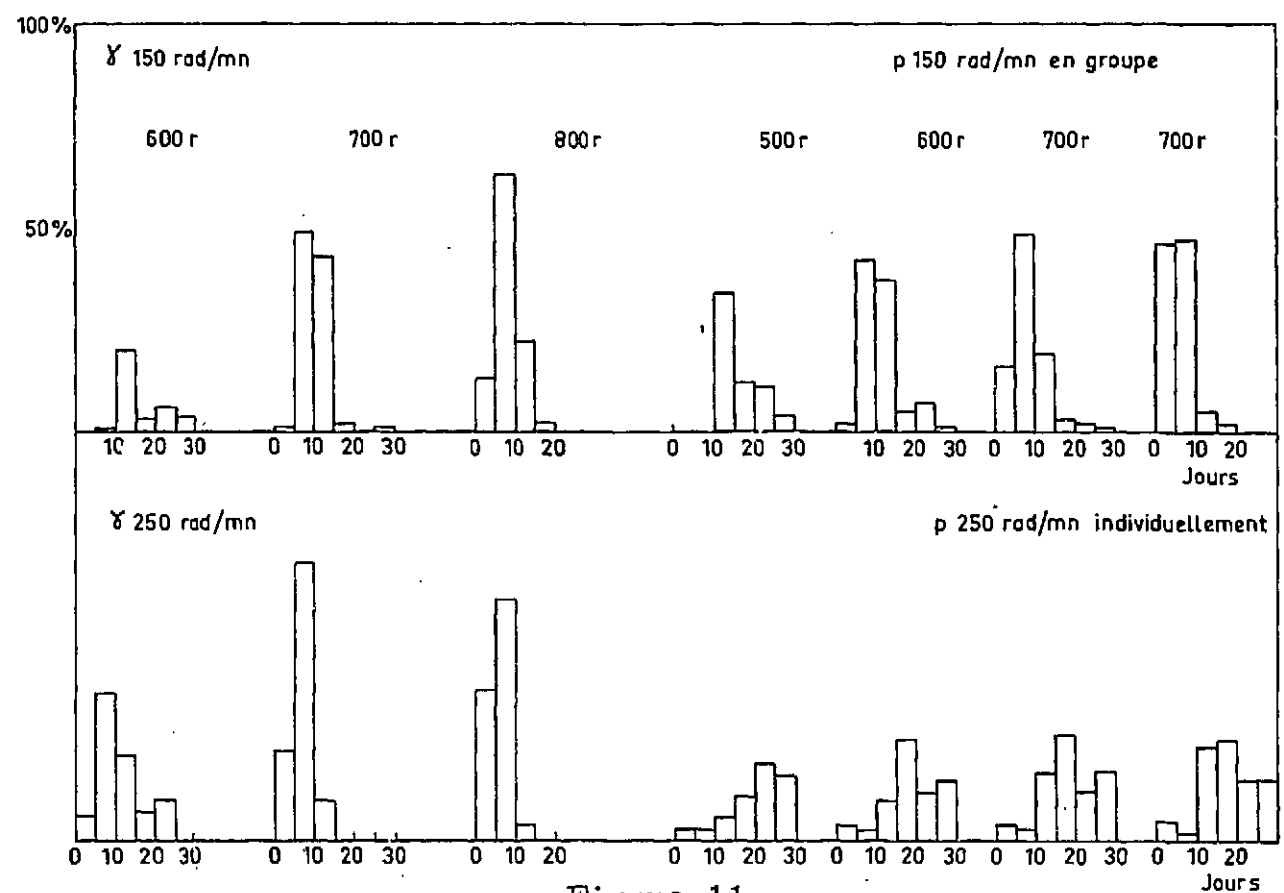
- Figure 9 -

Courbes de létalité en fonction de la dose pour l'irradiation en groupe



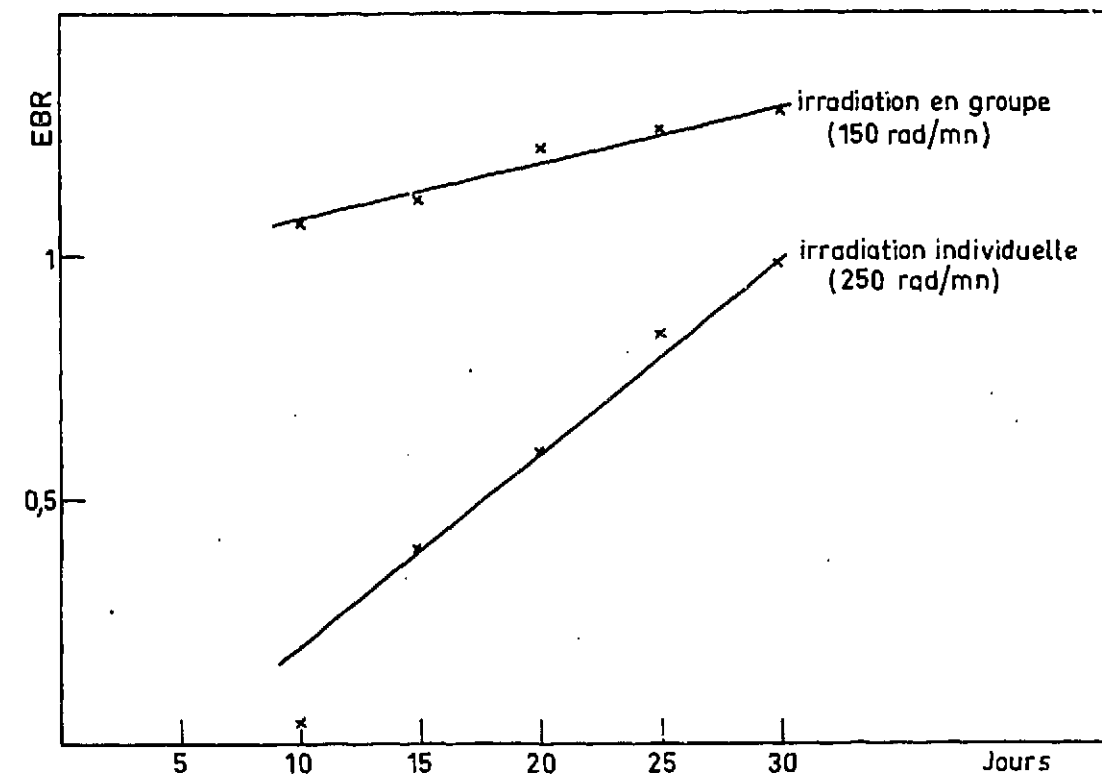
- Figure 10 -

Courbes de létalité en fonction de la dose pour l'irradiation individuelle

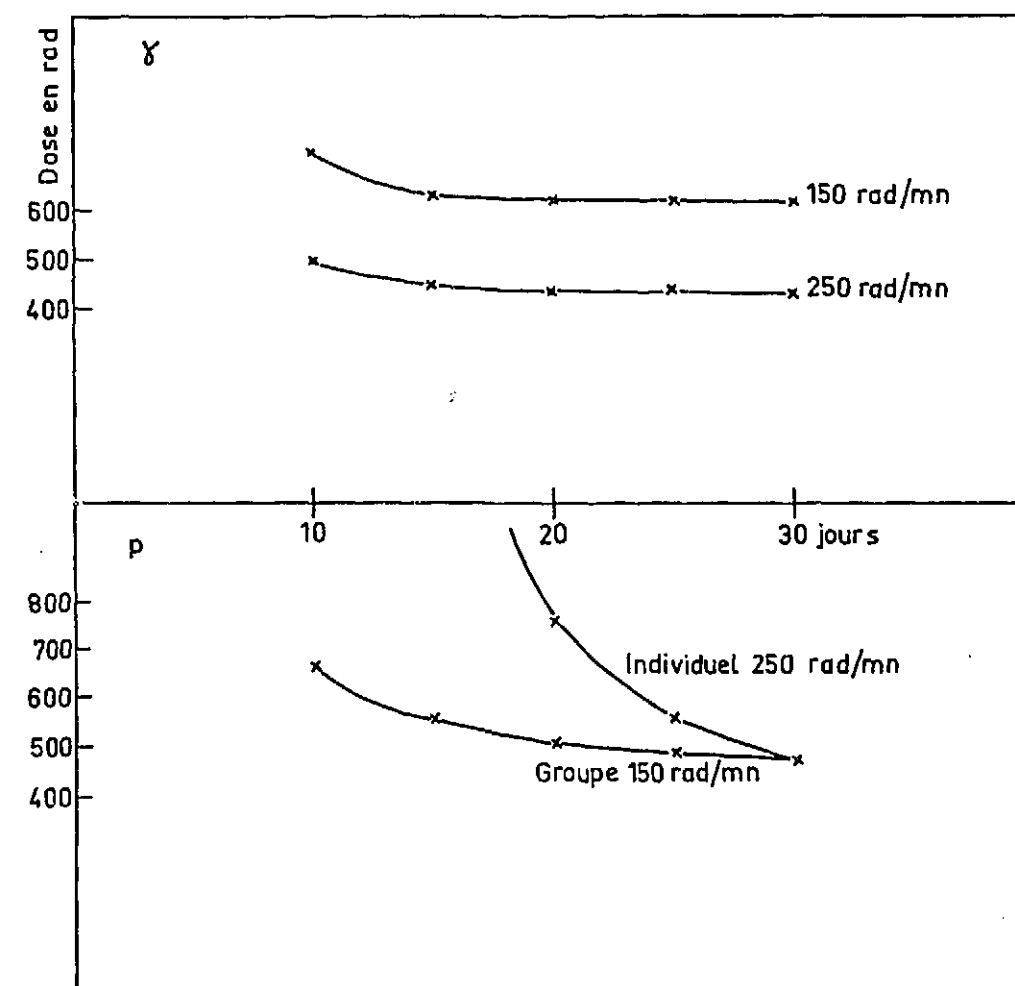


- Figure 11 -

Histogramme de létalité en fonction du temps pour les différentes doses



- Figure 12 - EBR en fonction du temps



- Figure 13 - Doses létales 50 % en fonction du temps

**FIN**