

INTERET DE L'ASSOCIATION DES METHODES PHYSIQUES
ET BIOLOGIQUES POUR L'EVALUATION DE LA DOSE ET
DE SA REPARTITION DANS LES CAS D'IRRADIATION
GLOBALE AIGUË ACCIDENTELLE

H. Jammet * *** E. Strambi ** R. Gongora * J.C. Nénot ***

1. INTRODUCTION

Lors d'irradiation accidentelle, il est nécessaire pour établir le pronostic et pour poser les indications thérapeutiques de connaître la dose et sa répartition. En effet, le pronostic et les indications thérapeutiques sont très différents selon le niveau de dose et le caractère homogène ou hétérogène de la répartition.

L'accident est par définition imprévisible et contrairement aux irradiations thérapeutiques pour lesquelles les paramètres physiques, géométriques, chronologiques de l'irradiation sont préétablis et parfaitement contrôlés, ces paramètres sont aléatoires dans les cas d'irradiation accidentelle. Généralement les caractères d'émission (nature et énergie des rayonnements) sont connus d'emblée ou peuvent être reconnus lors de la reconstitution de l'accident. Les paramètres géométriques source - sujet sont plus difficiles à reproduire. Enfin, la durée d'exposition est souvent mal appréciée.

Aussi les méthodes de dosimétrie physique sont elles parfois insuffisantes pour fournir la totalité des données nécessaires à l'évaluation de la dose et de sa répartition.

Il est donc indispensable de recourir aux méthodes biologiques qui sont fondées sur l'analyse des effets, eux-mêmes en rapport direct avec les doses délivrées.

Nous nous proposons de montrer l'efficacité de l'association de méthodes physiques et de méthodes biologiques en nous appuyant sur plusieurs cas d'irradiation accidentelle globale aiguë, suivis dans le Service de Radiopathologie de la Fondation Curie.

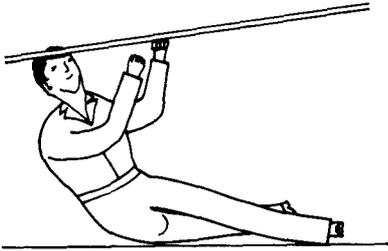
Trois accidents ont été retenus : le premier survenu à VINCA, en 1958, le deuxième survenu à MOL, en 1965, le troisième survenue en ITALIE, en 1975 (13 Mar ~~7~~ 1975)

Lors du premier accident, 6 sujets ont été irradiés par des neutrons et des photons gamma provenant d'une réaction nucléaire. La géométrie source - sujet permet de considérer l'irradiation comme homogène. Les doses ont été comprises entre 200 et 500 rads. Nous ne retiendrons de ce cas que quelques données hématologiques.

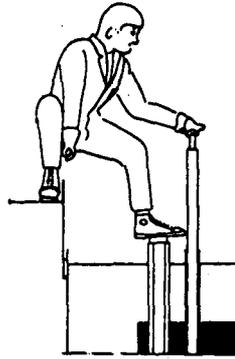
* Service de Radiopathologie de la Fondation Curie - Institut du Radium - 26 rue d'Ulm - 75005 Paris (France).

** C N E N - Viale Regina Margherita 125 - 00198 Roma (Italie).

*** I P S N - Département de Protection C E A - Boîte postale n°6 - 92260 Fontenay-aux-Roses (France).

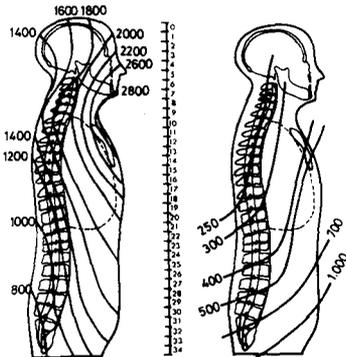


Cas n° 1



Cas n° 2

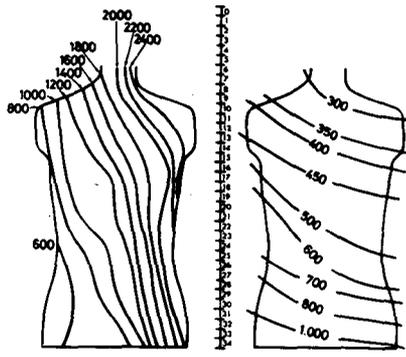
Fig. 1 Position des sujets lors de l'exposition



Cas n° 1

Cas n° 2

Fig. 2 Isodoses dans le plan sagittal médian.



Cas n° 1

Cas n° 2

Fig. 3 Isodoses dans le plan frontal médian

Organe	Cas n° 1	Cas n° 2
Cerveau (1/2 droite / 1/2 gauche)	1600-2000 / 1200-1600	200-300 / 200-300
Hypophyse	1800	330
Pharynx-oesophage	2000-2200	300
Thyroïde	2000-2200	400
Coeur	1400-2000	450-500
Rate	2000	400
Foie	1200-1400	400-500
Colon transverse	1000-1800	450-500
Surrénales (droite / gauche)	800 / 1600	350-400 / 350-400
Reins (droit / gauche)	800 / 1600	400-500 / 400-500
Gonades	1600	> 1100

Tableau 1

Comparaison des doses absorbées au niveau de différents organes des cas 1 et 2

Cas n° 1		Cas n° 2	
Intervalle de dose (rad)	Pourcentage de moelle concernée	Intervalle de dose (rad)	Pourcentage de moelle concernée
400-800	13	200-300	16
800-1200	33,3	300-350	17
1200-1600	33,7	350-400	11
1600-2000	4,45	400-500	8
2000-2400	13,5	500-1000	48
2400-2800	1,3		
2800-3000	0,75		

Tableau 2

Comparaison des doses absorbées au niveau des territoires médullaires des cas 1 et 2

Lors du deuxième accident, un sujet a été irradié par neutrons et par photons gamma, par un flash de criticité. L'irradiation était hétérogène; la dose moyenne était de 550 rads. L'évolution clinique s'est déroulée sur plusieurs mois et des investigations physiques et biologiques très complètes ont pu être effectuées.

Lors du troisième accident, un sujet a subi une irradiation par photons gamma d'une source de ^{60}Co . Il s'agissait d'une irradiation hétérogène; la dose moyenne était de 1 200 rads. L'évolution a été rapide et la mort est survenue le treizième jour.

Nous désignerons au cours de l'exposé par sujet n°1 l'accidenté d'ITALIE et par sujet n°2 l'accidenté de MOL.

2. DOSIMETRIE PHYSIQUE

La géométrie source – sujet est reconstituée par l'interrogatoire, par l'analyse des circonstances, et éventuellement par la répétition des gestes sur le lieu de l'accident.

Ainsi pour le sujet n°1 (figure 1) le bras et l'épaule gauches, la face antéro-latérale gauche du cou et l'extrémité céphalique étaient très proches de la source. A l'inverse, pour le sujet n°2 c'est le membre inférieur gauche qui était très proche de la source. On va donc observer, dans ces deux cas, une très grande hétérogénéité de distribution des doses.

Les conditions d'exposition sont reproduites en utilisant un fantôme muni de dosimètres. Le fantôme du type Rando est constitué d'un matériau équivalent aux tissus mous pour les rayonnements photoniques et comporte un squelette réel et des poumons en matériau équivalent. Ce fantôme est constitué de 31 tranches comportant des emplacements destinés à recevoir 320 dosimètres. Les dosimètres utilisés sont des dosimètres thermoluminescents et des plaquettes de FLI – Téflon.

Les résultats sont rapportés d'une part à la surface et d'autre part au niveau des divers territoires de chacune des tranches du fantôme.

Les mesures externes montrent pour le sujet n°1 une importante hétérogénéité de répartition avec grande prépondérance cervico-thoracique antéro-latérale gauche. Chez le sujet n°2, la répartition est également très hétérogène, mais la distribution des doses est très différente. La dose maximale au niveau du pied gauche diminue de bas en haut, d'avant en arrière et de gauche à droite.

Les mesures internes permettent d'évaluer la répartition de la dose avec une très grande précision. Les courbes isodoses construites à partir de ces mesures permettent d'appréhender d'une manière synthétique la répartition des doses et dans les deux cas présents l'hétérogénéité et les différences de distribution.

Dans le plan sagittal médian (figure 2) on observe pour le sujet n°1 que la dose est maximale au niveau de la moitié antérieure du cou et décroît d'avant en arrière. Cette distribution explique l'évolution clinique dominée par une nécrose pharyngée précoce. Pour le sujet n°2 on observe essentiellement que les vertèbres cervicales et les huit premières vertèbres dorsales ont reçu une

dose inférieure à 300 rads, ce qui explique que la survie ait été possible malgré la dose moyenne de 550 rads.

Dans le plan frontal médian (figure n°3) on observe pour le sujet n°1 que la dose est supérieure à 1000 rads pour la quasi totalité du tronc, qu'elle atteigne 2 400 rads au niveau de la partie latérale gauche du cou. Pour le sujet n°2 les doses au niveau du tronc se répartissent entre 1 000 rads pour la partie inférieure de l'abdomen et 300 rads pour la partie supérieure du thorax.

Les doses organe sont établies à partir des mesures effectuées à l'aide du fantôme (tableau n°1). On constate pour le sujet n°1 que pratiquement toutes les doses sont supérieures à 1 200 rads, de telle sorte que malgré l'hétérogénéité de la répartition, le pronostic est fatal. Pour le sujet n°2 au contraire, les doses pour la plupart des organes, sont comprises entre 200 et 500 rads, ce qui permet de discuter des chances de survie.

Il est primordial de considérer les doses délivrées aux territoires médullaires (tableau n°2). Leur niveau et leur répartition conditionnent la survie du sujet et orientent la thérapeutique. Dans le premier cas, 87 % de la moelle a reçu une dose supérieure à 800 rads et 13 % une dose comprise entre 400 et 800 rads entraînant une aplasie médullaire précoce. Dans le second cas, les doses délivrées au niveau du rachis cervical et des premières vertèbres dorsales sont comprises entre 200 et 300 rads. Le pourcentage de moelle concernée par ces doses est de 16 %.

L'apport de la dosimétrie physique a été dans ces deux cas fondamental quoiqu'inégal.

Dans le deuxième cas, la bonne détermination des caractéristiques d'émission, la bonne connaissance de la géométrie source - sujet, et la durée quasi-instantanée de l'exposition ont permis une évaluation dosimétrique physique très précise.

Dans le premier cas les caractéristiques d'émission étaient également bien connues; la géométrie source - sujet était assez bien définie en raison de l'exiguïté du lieu d'exposition et du caractère très limité des gestes effectués par le sujet; mais une incertitude demeurait quant à la durée d'exposition.

La dosimétrie physique a donc fourni avec une grande précision les débits de dose et la répartition topographique. Toutefois, la détermination des doses absolues a nécessité l'apport des données biologiques.

3. DOSIMETRIE BIOLOGIQUE

Toutes les données cliniques et biologiques sont intéressantes à considérer en vue de l'évaluation de la dose. Mais parmi ces dernières les données hématologiques et chromosomiques sont fondamentales; elles sont le témoin très précis des doses délivrées. Par ailleurs, certaines des manifestations cliniques et biologiques sont très précoces et leur étude permet d'acquiescer très rapidement, avant même qu'aient été pratiquées la reconstitution physique de l'accident, les notions essentielles pour l'établissement du pronostic et les prévisions thérapeutiques.

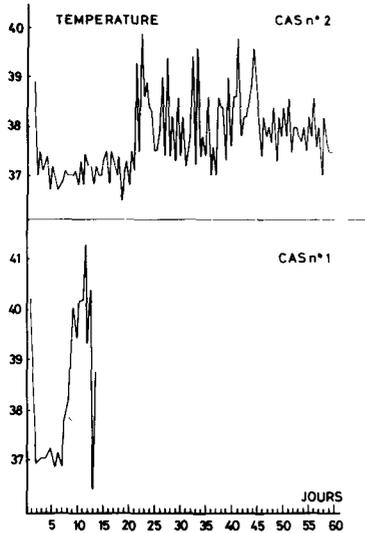


Fig. 4 Evolution thermique

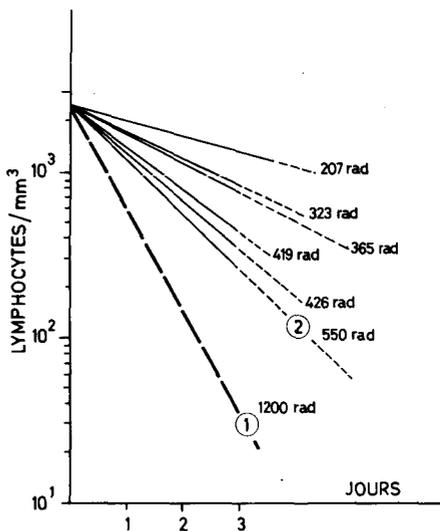


Fig. 5 Chute initiale des lymphocytes

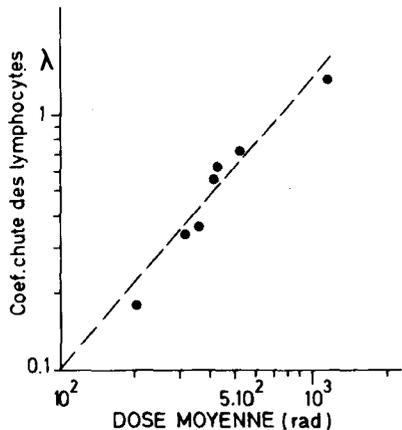


Fig. 6 Relation entre la chute initiale des lymphocytes et la dose

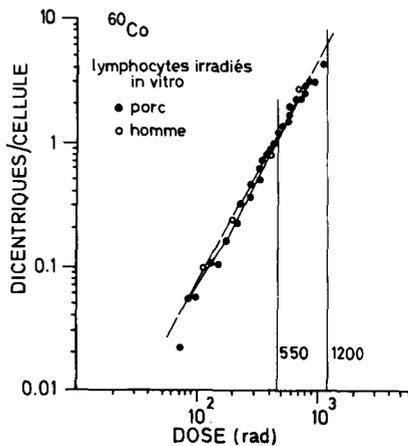


Fig. 7 Relation entre le nombre de dicentriques et la dose, après irradiation in vitro chez l'homme (d'après BIOLA et col.) et chez le porc (d'après HAAG et col.)

Les signes généraux traduisent le degré de gravité. Les signes locaux renseignent sur le caractère homogène ou hétérogène de la répartition de la dose.

L'évolution clinique se déroule en quatre phases :

- une phase de choc initial caractérisée par des nausées et des vomissements survenus dès la 30ème minute pour le sujet n°1 et à la 2ème heure pour le sujet n°2 et par une hyperthermie;
- une phase de latence qui a été de 9 jours pour le sujet n°1 et de 3 semaines pour le sujet n°2;
- une phase critique caractérisée par une asthénie intense conduisant à la prostration, par l'existence de céphalées, d'obnubilation, d'hyperthermie (41,3° pour le sujet n°1);
- une dernière phase qui est, soit une phase de rémission, soit une phase terminale.

L'intensité de la phase initiale et la durée de la phase de latence traduisent la gravité de l'irradiation. Les courbes de température (figure n°4) témoignent des différentes phases évolutives et de leurs durées respectives.

Les signes cliniques locaux témoignent également du niveau de dose par leur délai d'apparition et leur intensité, et renseignent, en outre, sur la répartition topographique de la dose.

Ainsi, les données cliniques permettent d'apprécier, dans une large mesure, l'importance de l'irradiation et de juger son caractère homogène ou hétérogène, mais elles n'autorisent pas une évaluation quantitative de la dose.

Parmi les données biologiques, nombreuses sont celles qui, comme les données cliniques, reflètent le niveau d'irradiation. L'expression quantitative de ces données permet, pour certaines d'entre elles, d'établir des relations précises avec les doses. Les plus intéressantes sont médullaires, hématologiques, chromosomiques.

Pour les deux sujets, sur de multiples prélèvements médullaires pratiqués au cours des premiers jours, la moelle était totalement déserte. Pour le sujet n°2 toutefois, des ponctions plus tardives effectuées au niveau de différents territoires médullaires ont confirmé le caractère aplasique de tous les territoires sauf de la région cervicale, ce qui confirmait le caractère hétérogène de la répartition des doses et le niveau inférieur à 200 rads au niveau de la moelle cervicale.

Toutes les lignées des éléments figurés sont affectées, mais c'est l'analyse des modifications relatives aux granulocytes et surtout aux lymphocytes qui permet une évaluation dosimétrique précise.

Le taux des polynucléaires neutrophiles subit deux types de modifications importantes.

Dans les heures qui suivent l'exposition on observe un pic. Ce phénomène a été enregistré pour le deuxième sujet. Le taux absolu des granulocytes totaux était de 16 100 par mm^3 à la 6ème heure; le taux des granulocytes neutrophiles était de 12 500 par mm^3 . Pour le sujet n°1 le pic initial n'a pu être enregistré mais le taux des polynucléaires neutrophiles était de 7 500 par mm^3 dès le 2ème jour.

Par la suite, la chute du taux des granulocytes neutrophiles est rapide. Le taux de 100 granulocytes est atteint dès le 10^{ème} jour pour le sujet n° 1 et le 21^{ème} jour pour le sujet n°2. Pour ce dernier, le taux minimal est de 14 granulocytes au 23^{ème} jour. Les pentes de chute comparées pour tous les sujets exposés lors des trois accidents s'ordonnent en fonction de la dose.

La chute du taux des lymphocytes est très précoce. Pour le sujet n°2 le taux minimal était de 140 par mm³ ; il a été atteint au 4^{ème} jour. Pour le sujet n° 1 on observe, dès le troisième jour un taux inférieur à 100 par mm³.

Comme pour les granulocytes les pentes de chute des lymphocytes pour les sujets exposés au cours des trois accidents s'ordonnent en fonction de la dose (figure n°5). La représentation sur une échelle Log/log de la pente de chute en fonction de la dose (figure n°6) semble correspondre à une relation linéaire. Ainsi la précocité, la sensibilité, la forme de la réponse du taux des lymphocytes autorise, dès le premier jour, une évaluation précise du niveau de la dose délivrée.

La fréquence des altérations chromosomiques des lymphocytes sanguins après exposition aux rayonnements ionisants est fonction de la dose. La comparaison des données numériques des deux sujets avec des courbes de référence obtenues à partir de lymphocytes du porc et de l'homme irradiés *in vitro* par le rayonnement photonique du cobalt 60 (figure n°7) a conduit à une évaluation de la dose moyenne de 1 200 rads dans le premier cas et de 550 rads dans le second cas.

4. CONCLUSION

Lors d'une exposition accidentelle à une source de rayonnements ionisants, la dosimétrie physique fournit toujours les débits de dose. Elle permet de préciser la répartition topographique lorsque la géométrie source - sujet est bien connue. Elle peut enfin conduire à la détermination précise des doses lorsque la durée d'exposition est en outre bien définie. C'est le cas pour le sujet n°2.

Mais souvent ces derniers paramètres sont mal connus et les données biologiques sont alors d'un intérêt majeur. Les signes cliniques généraux initiaux rendent compte immédiatement du degré de gravité. Les signes cliniques locaux attestent du caractère homogène ou hétérogène de la répartition.

Les données médullaires et hématologiques générales permettent d'apprécier le degré de gravité; la pente de chute des lymphocytes et l'étude des anomalies chromosomiques, notamment la fréquence du nombre de dicentriques par cellule permet une évaluation très précise de la dose moyenne.

Ainsi les méthodes physiques et biologiques apparaissent complémentaires et leur association permet l'évaluation très précise des doses et de leur répartition.

REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à exprimer leur gratitude et leurs remerciements à tous les médecins et scientifiques qui leur ont apporté sans mesurer leur peine une aide précieuse :

- Messieurs V. PRODI et L. LEMBO, R. BOULENGER,
- Madame N. PARMENIER, Messieurs M. CHAMTOB et G. PORTAL,
- Monsieur R. LE GO, Madame M.T. DOLOY et Monsieur J.L. MALARBET,
- Messieurs G. ASTALDI, A. FAVINO et M. FAES,

ainsi que le Laboratoire d'Analyses Médicales et le Laboratoire Hématologique de la Fondation Curie, les Laboratoires du Département de Protection - IPSN - CEA, les Laboratoires médicaux et hospitaliers français et étrangers.