

**Annalen
van
de Belgische Vereniging
voor
Stralingsbescherming**

VOL. 3. N^o 2

1978

**Driemaandelijkse
uitgave**

**Publication
trimestrielle**

**Annales
de
l'Association Belge
de
Radioprotection**

Hoofdredacteur
Redactiesecretariaat

14 Juliette Wytmanstraat

1050 BRUSSEL

Prof. Dr. O. SEGAERT
Mme Cl. STIEVENART

Rédacteur en Chef
Secrétaire de Rédaction

14 rue Juliette Wytman

1050 BRUXELLES

INHOUD

SOMMAIRE

R. LAUWERYS :	79
Facteurs déterminant la réponse de l'organisme à une substance chimique.	
A. LEONARD :	95
Principes et intérêt de la dosimétrie biologique basée sur l'observation des anomalies chromosomiques radioinduites.	
J.L. GARSOU, W. GORDENNE :	111
Facteurs déterminant la dose absorbée à la peau du sein : Distribution d'énergie des photons X et sensibilité du système détecteur .	
L. DE THIBAUT DE BOESINGHE :	121
Verslag over de vergadering te Essen.	

Annales de l'Association Belge de Radioprotection Vol.3 n° 2

FACTEURS DETERMINANT LA REponse DE L'ORGANISME A UNE SUBSTANCE CHIMIQUE

R. LAUWERYS.

Unité de Toxicologie Industrielle et Médicale.
Université Catholique de Louvain.

19 avril 1978.

RESUME.

De nombreux facteurs déterminent la quantité du toxique qui atteint et se fixe aux molécules cibles. Certains, appelés toxicodynamiques, interfèrent avec le mécanisme de fixation du toxique sur les récepteurs cibles; d'autres, appelés toxicocinétiques, influencent la concentration du toxique au niveau de ces mêmes récepteurs en modifiant son métabolisme. Plusieurs exemples illustrent ces mécanismes d'interférence. Ils démontrent la difficulté de prédire la quantité de métabolite actif fixé aux récepteurs cibles sur la base de la seule connaissance de la concentration du toxique dans le milieu ambiant.

Cet article a pour objectif de commenter brièvement les principaux facteurs qui influencent l'intensité de la réponse de l'organisme à une substance étrangère. Ces commentaires ne concernent pas spécifiquement les substances radiomimétiques mais sont applicables à tout corps chimique avec lequel l'organisme entre en contact.

La réponse de l'organisme à un toxique dépend de la quantité fixée aux sites d'action et de son activité intrinsèque (c'est-à-dire de la nature de l'interaction toxique - sites d'action). Dans certains cas, la vitesse avec laquelle survient la fixation du métabolite actif aux récepteurs et la durée de son maintien jouent aussi un rôle déterminant. La quantité de toxique fixée aux récepteurs est elle-même fonction de l'évolution de la concentration du toxique au voisinage immédiat de ces sites et de son affinité pour ceux-ci.

Pour beaucoup de corps chimiques, le mécanisme primaire responsable de la réponse toxique est inconnu. Dès lors, la nature et la localisation des "sites d' action" ou "récepteurs" restent souvent hypothétiques, ce qui n' enlève rien à la validité des principes énoncés ci-après.

Certains facteurs (appelés toxicodynamiques) influencent la réponse de l' organisme en interférant avec la fixation du toxique sur ses sites d' action ou avec ses répercussions (affinité des récepteurs, processus de réparation ...). D'autres facteurs (appelés toxicocinétiques) plus nombreux et mieux connus influencent davantage la concentration du toxique au voisinage des molécules cibles et ainsi la quantité du toxique qui s' y fixe.

1. Facteurs toxicodynamiques.

En général, l' affinité de récepteurs identiques (enzymes, macromolécules...) pour une même molécule exogène ne présente guère de variabilité importante d' un individu à l' autre et même d' une espèce à l' autre. Des différences génétiques dans la structure des récepteurs ont cependant pu être mises en évidence. Ainsi, la toxicité variable des pesticides organophosphorés pour diverses espèces animales peut en partie s' expliquer par des différences de sensibilité de l' acétylcholinestérase du système nerveux central à l' inhibition par ces produits (1).

Il est également possible que des affections acquises modifient la réceptivité des molécules cibles aux substances étrangères. Les myxoedémateux sont plus résistants à l' action anticoagulante du warfarin. Comme l' hypothyroïdie n' influence pas l' absorption et le métabolisme du warfarin, une réduction de susceptibilité des sites d' action hépatiques suite au dérèglement thyroïdien a été postulée (2).

Une compétition entre substances étrangères pour le même site d' action peut aussi modifier la réponse toxique. Souvent une telle interaction entraîne une réduction de toxicité de

la substance la plus active. Ainsi, il est probable que la lésion neurotoxique retardée (paralysie périphérique) produite par certains esters organophosphorés (par exemple le diisopropylfluorophosphate -DFP) résulte d'une fixation de l'ester sur une estérase du système nerveux central (3) suivie éventuellement d'un processus de vieillissement de l'enzyme phosphorylée (déalkylation). Certains carbamates (par exemple le phénylbenzylcarbamate) inhibent aussi cette enzyme, mais de manière trop transitoire (activité intrinsèque faible) pour pouvoir engendrer eux-mêmes la lésion nerveuse. L'administration de phénylbenzylcarbamate avant le DFP prévient l'inhibition de l'estérase par le DFP car le site actif de l'enzyme est déjà occupé par le carbamate. Comme le DFP est rapidement inactivé par hydrolyse, il en résulte une abolition ou une diminution de l'activité neurotoxique de ce dernier (antagonisme) (14). La nature et l'importance des réactions d'homéostasie et de réparation peuvent aussi conditionner la réponse immédiate ou tardive (séquelles) de l'interaction récepteur cible - molécule exogène. Par exemple, des déficiences génétiques dans le processus de réparation peuvent exacerber la réponse toxique. On a suggéré que les individus hétérozygotes déficients en facteur antitrypsine sérique seraient plus sensibles à l'action des irritants respiratoires vu leur capacité réduite de neutraliser les enzymes protéolytiques libérées au sein du tissu pulmonaire sous l'action des gaz ou vapeurs irritants (5).

Normalement, moins de 1 % de l'hémoglobine des érythrocytes se trouve sous forme de méthémoglobine. Cette concentration est le résultat d'un équilibre entre la vitesse avec laquelle l'hémoglobine est oxydée en méthémoglobine et la vitesse avec laquelle cette dernière est réduite. Certains individus présentent une déficience génétique en NADH méthémoglobine réductase, le système enzymatique principalement responsable de la réduction de la méthémoglobine. Leur susceptibilité aux agents méthémoglobinisants (nitrites) sera exacerbée (5).

Il faut cependant reconnaître que le rôle de facteurs toxicodynamiques dans la réponse à un toxique (affinité des récepteurs, compétition entre substances étrangères pour le même site d' action, variabilité des processus de réparation) est généralement moins bien étayé que celui des facteurs toxicocinétiques. Cela découle sans nul doute de nos connaissances plus limitées sur le mécanisme d' action des toxiques que sur leur devenir métabolique. Celui-ci peut être influencé par de multiples facteurs qui déterminent la concentration du toxique au niveau des molécules cibles et ainsi la quantité de toxique qui s' y fixera et/ou la vitesse de fixation.

2. Facteurs toxicocinétiques.

Les facteurs toxicocinétiques peuvent arbitrairement être groupés en 3 catégories : les facteurs endogènes (facteurs biologiques), les facteurs exogènes (facteurs d' environnement) et les caractéristiques physico-chimiques de la substance, en particulier sa formulation. Leurs influences expliquent qu' une même dose "externe" d' une substance chimique peut entraîner chez des sujets différents et aussi chez le même sujet, à des moments différents, des concentrations variables de la substance active au niveau de l' organe ou molécules cibles.

2.1. Facteurs biologiques.

Si on excepte l' action locale éventuelle d' un corps chimique sur le tissu avec lequel il entre directement en contact (par exemple : peau, muqueuses oculaires, ...) le nombre de molécules de la substance qui se fixera sur les récepteurs cibles dépendra de 4 facteurs biologiques principaux :

- a) absorption, b) distribution, c) biotransformation
- d) excrétion.

a) absorption.

La route d' exposition (cutanée, digestive, pulmonaire,

parentérale) exerce une influence déterminante sur la fraction de la dose "externe" qui pénètre dans la circulation systémique et ainsi atteint l'organe cible. D'abord la perméabilité de ces différentes barrières (peau, muqueuse gastro-intestinale, épithélium alvéolaire ...) pour une même substance peut varier considérablement. On estime que le taux d'absorption du plomb déposé dans les voies respiratoires est de l'ordre de 50 % alors que l'absorption du métal ingéré n'atteint que 5 à 10 % (6). La voie d'absorption peut même conditionner l'organe cible. Ainsi le mercure métal ingéré est très peu absorbé et la fraction traversant la barrière digestive s'accumulera en grande partie dans le foie et les reins. Par contre, ce même métal inhalé sous forme de vapeurs traversera aisément la barrière alvéolo-capillaire et s'accumulera de manière quasi irréversible dans le cerveau où il exercera sa principale action toxique. Contrairement aux substances absorbées par les voies cutanée et pulmonaire, les molécules absorbées par voie digestive doivent atteindre le foie avant d'être éventuellement diluées dans la circulation systémique. Même pour les substances très lipophiles, l'absorption par le système lymphatique semble peu importante. Il n'est dès lors pas surprenant que le foie soit souvent l'organe cible de toxiques ingérés, surtout lors d'intoxications aiguës car il se trouve sur la voie de transport obligatoire du toxique. Le degré d'absorption d'une substance étrangère par le tractus gastro-intestinal sera lui-même soumis à diverses influences comme, par exemple, la motilité et le contenu du tractus gastro-intestinal, le débit sanguin dans l'aire splanchnique, l'état nutritif (7). Ainsi, un régime déficient en calcium augmente l'absorption intestinale du plomb et, dès lors, sa toxicité (8).

La quantité de gaz ou d'aérosol absorbée par voie pulmonaire dépendra non seulement des propriétés physico-chimiques

de la substance (solubilité dans le sang et les tissus, diamètre aérodynamique des particules, ... voir 2.3) mais aussi des facteurs biologiques tels que la perfusion des poumons et la ventilation pulmonaire.

L'absorption percutanée variera avec le degré d'hydratation de la peau et son pH, la densité des glandes sébacées et surtout l'intégrité de la couche superficielle de l'épiderme - le stratum corneum - qui constitue la principale barrière à l'absorption par cette voie (9).

b) Distribution.

Entre le moment où elle est absorbée et le moment où elle est excrétée, une substance chimique peut se distribuer dans divers tissus de l'organisme et subir de nombreuses transformations métaboliques. Certaines substances peuvent se stocker préférentiellement dans certains tissus (par exemple, le tissu adipeux pour les pesticides organochlorés) qui ne constituent pas nécessairement le site principal d'action toxique. Les facteurs biologiques modifiant l'importance relative des compartiments de distribution influenceront la concentration au niveau de l'organe cible. Ainsi les pesticides organochlorés stockés dans le tissu adipeux pourront être mobilisés en période de jeûne et exercer alors des manifestations toxiques dans le système nerveux central (10, 11). Une insuffisance rénale augmente la fraction plasmatique libre (non liée aux protéines) des substances transportées en partie sous forme fixée aux protéines plasmatiques (comme par exemple, la diphénylhydantoïne). Une augmentation de toxicité de ces substances peut en résulter (12).

c) Excrétion.

Les voies urinaires et biliaires représentent les principales voies d'excrétion des substances étrangères. Certaines substances s'éliminent aussi partiellement par l'air expi-

ré, la sueur, les phanères, la salive, le lait et les sécrétions gastro-intestinales. L' importance relative des deux voies principales d' élimination (rein, bile) est intimement liée aux transformations métaboliques que les toxiques subissent in vivo. En général, ces processus métaboliques engendrent des dérivés dont les propriétés physico-chimiques favorisent une élimination plus rapide de l' organisme. Divers facteurs endogènes modifient les vitesses d' excrétion et ainsi la concentration du toxique au niveau de son site d' action. Citons, à titre d' exemple, l' insuffisance rénale qui augmente fréquemment la toxicité des substances éliminées par cette voie (13).

d) Biotransformation.

Dans l' organisme, la majorité des substances étrangères subissent des transformations métaboliques. Les cellules parenchymateuses hépatiques constituent le principal site de métabolisation. D' autres tissus (peau, rein, poumon, placenta, lymphocytes, flore intestinale ...) bien que quantitativement moins actifs catalysent aussi certaines transformations chimiques des substances étrangères dont les conséquences pour l' organisme peuvent d' ailleurs être plus dommageables que celles subies au niveau du foie. En effet, si la majorité des transformations métaboliques donnent naissance à des composés plus polaires, plus aisément excrétables par les voies urinaire et biliaire, il arrive qu' un des produits de biotransformation soit plus réactionnel, capable de rapidement se fixer sur les molécules cibles. L' activité des différentes voies métaboliques (activation, inactivation) déterminera la concentration effective du métabolite actif au niveau des sites d' action. De multiples facteurs endogènes (génétiques, physiologiques) peuvent modifier le métabolisme des substances étrangères et ainsi l' intensité de la réponse à l' agresseur chimique (14). Il est démontré que les importantes variations individuelles

observées dans la métabolisation de substances telles la phénylbutazone, l' antipyrine, la bishydroxycoumarine, l' isoniazide, sont en partie d' origine génétique (15-17). Il n' est dès lors pas étonnant que les sujets, dont la capacité d' acétylation de l' isoniazide est limitée, développent plus aisément une neuropathie périphérique lors d' un traitement prolongé avec cette substance. Certains individus possèdent une pseudocholinestérase atypique incapable d' hydrolyser la succinylcholine. L' administration de cette substance entraînera une apnée prolongée (18).

Parmi les nombreux facteurs physio - pathologiques qui modifient la réponse toxique par interférence avec le métabolisme des substances étrangères, citons, à titre d' exemples, l' âge, le sexe, l' imprégnation hormonale, la grossesse, l' état nutritionnel, les maladies intercurrentes.

L' activité des enzymes microsomiques métabolisant les substances étrangères sont plus faibles chez les prématurés que chez les nouveau-nés à terme et plus faibles chez ces derniers que chez l' adulte. Ces enzymes se développent progressivement au cours de la période néonatale et atteignent leur activité maximale après deux mois (6). Les nouveau-nés présentent d' ailleurs une plus grande sensibilité à l' action de nombreux corps étrangers, sauf à ceux qui doivent être activés par l' organisme. Il se produit au cours de la grossesse ainsi qu' au cours de la prise de contraceptifs oraux, une réduction de l' activité de certaines enzymes métabolisant les substances étrangères (29). En fin de grossesse, la glucuronoconjugaison peut être réduite probablement par suite de la présence de grande quantité de progestérone et de pregnanediol qui sont des inhibiteurs de la glucuronyltransférase. De nombreux états pathologiques modifieront également la toxicité d' une substance étrangère en interférant avec son métabolisme. Chez le rat, l' induction d' un état diabétique par l'

alloxane s'accompagne d'une réduction de la capacité de biotransformer et d'excréter d'autres substances étrangères (20). Les souris porteuses de tumeurs mammaires ont une capacité réduite de métaboliser le pentobarbital. L'enlèvement chirurgical de la tumeur restaure cette activité (21). L'excrétion urinaire d'acide glucarique, habituellement considérée comme reflétant l'activité des enzymes microsomiques est diminuée chez l'homme souffrant d'insuffisance hépatique, conséquence d'une décompensation cardiaque (22).

2.2. Facteurs d'environnement.

Nous entendons par facteurs d'environnement les facteurs exogènes qui, en modifiant le sort (absorption, distribution, biotransformation, excrétion) d'une substance dans l'organisme, influencent sa toxicité.

Divers stress physiques (bruit, lumière, climat, gravitation, irradiation) peuvent affecter le métabolisme et la toxicité de substances étrangères. Les réactions phototoxiques cutanées (excitation par la lumière d'une substance appliquée sur ou présente dans la peau) entrent dans ce cadre.

Comme l'homme est exposé à plusieurs polluants chimiques simultanément, les modifications de toxicité résultant d'interférences métaboliques entre substances étrangères (interaction) font l'objet de nombreuses investigations. Un corps chimique peut modifier l'absorption, la distribution, l'élimination, la biotransformation d'un autre toxique, résultant en des phénomènes de synergie ou d'antagonisme. De nombreux exemples de telles interférences sont connus (6).

L'utilisation répétée d'une préparation technique de malathion (un ester organophosphoré normalement très peu toxique) a provoqué des intoxications graves par suite de la présence d'un isomère (isomalathion) comme impureté. Celui-ci inhibe les enzymes-aliestérases- responsables

de l' inactivation hydrolytique du malathion. Dès lors, une exposition simultanée aux deux corps (malathion et isomalathion) permet à plus de malathion d' être transformé en malaaxon, le métabolite actif, capable d' inhiber les cholinestérases.

La demi-vie biologique du warfarin est prolongée chez le personnel des salles d' opérations exposé aux gaz anesthésiques. Cet effet résulte sans doute d' une inhibition de son métabolisme due à l' action hépatotoxique des gaz anesthésiques (23).

De nombreux corps chimiques (pesticides, hypnotiques, antihistaminiques, tranquillisants...) stimulent les enzymes microsomiques responsables du métabolisme des corps étrangers. Cette action peut entraîner une diminution de toxicité (stimulation de la transformation du corps toxique en un corps inactif) ou une augmentation de toxicité (stimulation de la transformation en un corps plus toxique). Le prétraitement de rats avec l' insecticide organochloré, aldrin, stimule l' inactivation du parathion, (inhibiteur de l' acétylcholinestérase in vivo) et diminue sa toxicité (24, 25). Par contre, l' incorporation de dieldrin (pesticide organochloré) dans la nourriture augmente la toxicité aiguë d' un autre ester organophosphoré (diméthoate) (26). Le prétraitement au phénobarbital augmente la toxicité du CCl_4 (sans doute par stimulation de la formation d' un radical libre : CCl_3^\bullet) ainsi que celle de divers hydrocarbures aromatiques halogénés (sans doute par induction de leur transformation en dérivés époxydés)(27). L' inhibition des enzymes microsomiques peut par contre réduire la toxicité des substances normalement activées par ces enzymes. Ainsi l' administration au rat d' une faible dose de CCl_4 entraîne par inhibition des enzymes microsomiques responsables de son activation un état de résistance vis-à-vis d' une dose normalement létale (28, 29).

Un corps chimique peut prévenir la liaison ou déplacer un autre corps chimique de son site de liaison secondaire et

augmenter ainsi la concentration de la forme libre au niveau des organes ou molécules cibles. Nous avons indiqué ci-dessus que des substances étrangères peuvent être transportées, en partie fixées aux protéines plasmatiques. Sous forme liée, elles sont généralement inactives car elles ne peuvent diffuser dans les tissus. Une réduction de cette capacité de fixation par compétition avec une autre substance augmentera la vitesse d'élimination mais parfois aussi la toxicité de la substance déplacée. Ainsi des sulfamides peuvent induire un coma hypoglycémique en déplaçant des antidiabétiques oraux de leurs liaisons protéiniques.

2.3. Les caractéristiques de la substance.

La forme physico-chimique sous laquelle une substance entre en contact avec l'organisme peut jouer un rôle déterminant dans la réponse toxique. La quantité d'aérosol solide qui se déposera dans les voies respiratoires inférieures dépend sans doute plus du diamètre aérodynamique des particules que de la concentration atmosphérique totale. La durée de la rétention d'un hydrocarbure polycyclique dans le tissu pulmonaire variera s'il est administré seul ou au contraire, adsorbé à la surface de particules solides comme l'oxyde de fer. Chez l'animal, la dose létale 50 de l'anhydride arsénieux administré par voie sous-cutanée peut varier de 9 à 500 mg/kg selon qu'il est dissous dans une solution de Ringer ou administré sous forme de conglomerats de cristaux (30)

En conclusion, la cinétique d'une substance étrangère dans l'organisme est soumise à de multiples influences endogènes et exogènes. Aussi, à l'échelle individuelle, est-il très difficile de prédire la concentration du toxique actif au voisinage des récepteurs cibles sur la base de la seule connaissance de la dose administrée (exposition -

dose externe). Pour certaines substances à action systémique, la détermination de la concentration circulante (sang total ou plasma) permet en partie du moins de pallier cette difficulté. La concentration sanguine, résultante de divers processus métaboliques (absorption par toutes les voies, biotransformation, ...), constitue souvent un meilleur reflet de la concentration critique au niveau de l'organe cible que la dose externe. Elle permet dès lors de mieux apprécier le risque toxique. C'est la raison pour laquelle, dans un but de protection sanitaire, la Commission des Communautés Européennes a préféré proposer une norme biologique pour le plomb (taux sanguins tolérables) plutôt qu'édicter uniquement des normes de contamination du milieu (aliments, eau, air, ...).

Afin de mieux cerner le risque potentiel pour l'homme d'autres contaminants de l'environnement, des efforts sont actuellement déployés pour tenter d'apprécier l'intensité réelle d'exposition (dose interne) par une surveillance biologique des sujets exposés (31).

REFERENCES :

- (1) MURPHY, S.D., LAUWERYS, R.R., CHEEVER, K.L., *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 12 (1966) 22.
- (2) RICE, A.J., et al., *Amer. J. Med. Sci.*, 262 (1971) 211.
- (3) JOHNSON, M.K., *Biochem. J.* 114 (1969) 711.
- (4) JOHNSON, M.K., LAUWERYS, R.R., *Nature* 222 (1969) 1066.
- (5) STOKINGER, H.E., SCHEEL, L.D., *J. Occup. Med.* 15 (1973) 564.
- (6) LAUWERYS, R., "Précis de Toxicologie Industrielle et des Intoxications Professionnelles". Duculot, Gembloux (1972).
- (7) DIAMOND, L., DOLUISIO, J.T. GROUTHAMEL, W.G., *European J. Pharmacol* 11 (1970) 109.
- (8) SIX, K.M., GOYER, R.A., *J. Lab. Clin. Med.* 76 (1972) 128.
- (9) BLENK, I.H., GREESMER, R.D., GOULD, E., *J. Invest. Dermatol.* 29 (1957) 299.

- (10) DALE, W.E., GAINES, T.E., HAYES, W.J. Jr, Toxicol. Appl. Pharmacol. 4 (1962) 89.
- (11) VILLENEUVE, D.C., Toxicol. Appl. Pharmacol. 31 (1975) 313.
- (12) REIDENBERG, M.M., Med. Clinics North America 50 (1974) 1103.
- (13) REIDENBERG, M.M. Med. Clinics North America 50 (1974) 1059.
- (14) SAITO, R., Xenobiotica 7 (1977) 25.
- (15) VESSEL, E.S., PAGE, J.G., Science 159 (1968) 1479.
- (16) VESSEL, E.S., PAGE, J.G. J. Clin. Invest. 47 (1968) 2657.
- (17) VESSEL, E.S., PAGE, J.G. J. Clin. Invest. 48 (1969) 2202.
- (18) KALOW, W. Pharmacogenetics - Heredity and the Response to Drugs, Saunders, Philadelphia (1962).
- (19) JUCHAU, M.R., CRC Critical Reviews in Toxicology 2 (1973) 125.
- (20) MULLER - OELINHAUSEN, B., Archiv für Pharmakol. 265 (1970) 372.
- (21) BOULOS, B.M., SIRTOLI, C. Clin. Toxicol. 4 (1971) 361.
- (22) TOKOLA, D. et al., Brit J. Clin. Pharmacol. 2 (1975) 429.
- (23) GHONEIM, et al., Anesthesiology 43 (1975) 333.
- (24) BALL, W.L. et al., Can. J. Biochem. Physiol. 32 (1954) 440.
- (25) MAIN, A.R., Can. J. Biochem Physiol. 34 (1956) 197.
- (26) MENZER, R.E. Toxicol. Appl. Pharmacol. 16 (1970) 446.
- (27) BRODIE, B.B. et al. Proc. Nat. Acad. Sci. 68 (1971) 160.
- (28) DAMBRASKAS, T., CORNISH, M.H., Toxicol. Appl. Pharmacol. 17 (1970) 83.
- (29) UGAZIO, G., KOCH, R.R., RECHNAGEL, R.O., Exptl. Mol. Pathol. 16 (1972) 281.
- (30) DONE, A.K., PEARL, A.J., Clin Toxicol. 4 (1971) 343.
- (31) C.E.C., WHO, EPA, International workshop on the use of biological specimen for the assessment of human exposure to environmental pollutants. Luxembourg (1977) (under press).

RESUME.

De nombreux facteurs déterminent la quantité du toxique qui atteint et se fixe aux molécules cibles. Certains, appelés toxicodynamiques, interfèrent avec le mécanisme de fixation du toxique sur les récepteurs cibles; d'autres, appelés toxicocinétiques, influencent la concentration du toxique au niveau de ces mêmes récepteurs en modifiant son métabolisme. Plusieurs exemples illustrent ces mécanismes d'interférence. Ils démontrent la difficulté de prédire la quantité de métabolite actif fixé aux récepteurs cibles sur la base de la seule connaissance de la concentration du toxique dans le milieu ambiant.

SAMENVATTING.

Talrijke factoren bepalen de hoeveelheid van een vergif die de blootgestelde moleculen bereikt en er door wordt opgenomen. Sommige - toxico-dynamische genaamd - werken in op het vasthechtingsmechanisme van het vergif aan de blootgestelde ontvangers; andere - toxico-kinetische genaamd - beïnvloeden de concentratie van het vergif ter plaatse van dezelfde ontvangers en veranderen er het metabolisme van.

Met behulp van verscheidene voorbeelden worden deze inwerkingsmechanismen verduidelijkt.

Er wordt hierbij aangetoond dat het moeilijk is om, alleen op basis van de kennis van de concentratie van het vergif in het omringende milieu, de hoeveelheid reactief metaboliet te voorspellen die ter plaatse van de blootgestelde ontvangers aanwezig zal zijn.

SUMMARY.

Various factors determine the amount of a toxic substance reaching and attaching to a target molecule. Some, called toxicodynamics, influence the mechanism by which a toxic substance attaches to target receptors; others, called toxicokinetics, affect the concentration of the toxic substance in these same receptors, by altering its metabolism.

Several examples illustrate these interference mechanisms. They demonstrate the difficulty in predicting the amount of active metabolite attached to target receptors, on the basis of knowing only the concentration of the toxic substance in the environment.

ZUSAMMENFASSUNG.

Zahlreiche Faktoren bestimmen die Menge eines Giftstoffes, die von getroffenen Targetmolekülen abgenommen werden. Einige, - toxikodynamische genannt, - greifen in den Mechanismus der Fixierung des Giftstoffes durch die Empfänger ein; andere, - toxikokinetische genannt, - beeinflussen die Konzentration des Giftstoffes bei denselben Empfängern, indem sie ihren Stoffwechsel verändern.

An mehreren Beispielen werden diese Mechanismen der Beeinflussung verdeutlicht. Sie zeigen, daß es schwierig ist, allein aufgrund der Kenntnis der Konzentration des Giftstoffes in der Umgebung die Menge des aktiven Metaboliten vorherzusagen, die vom Empfänger fixiert wird.

PRINCIPES ET INTERET DE LA DOSIMETRIE BIOLOGIQUE BASEE SUR L'OBSERVATION DES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES RADIOINDUITES.

A. Léonard

Laboratoire de Génétique des Mammifères, Département de Radiobiologie,
C.E.N./S.C.K., B-2400 MOL, Belgique.

Le 13 mars 1978

RESUME

La dosimétrie biologique et notamment celle qui est basée sur l'observation des anomalies chromosomiques présentes dans les lymphocytes d'une personne irradiée constitue un complément fort intéressant de la dosimétrie physique. Elle permet notamment de mieux apprécier la dose moyenne reçue par le corps et dans certains cas de démontrer qu'une personne n'a reçu aucune exposition. Cette méthode est relativement simple et n'entraîne aucun inconvénient pour la personne à examiner. Elle implique la mise en culture, durant deux jours, d'un petit échantillon de sang. Les préparations sont ensuite examinées au microscope, l'estimation de la dose étant basée essentiellement sur la fréquence des chromosomes dicentriques, une anomalie extrêmement rare chez les personnes non-irradiées.

Introduction.

En biologie la mesure des doses de radiations ionisantes reçues par un être vivant consiste, en fait, dans la détermination de la quantité d'énergie absorbée par les tissus. A l'origine il s'agissait d'un concept purement physique par suite du manque de systèmes suffisamment valables que pour faire de la dosimétrie biologique. Depuis quelques années, cependant, on possède un certain nombre de paramètres biologiques permettant d'obtenir une estimation satisfaisante des doses de radiations reçues par un individu et qui constituent un complément fort intéressant des méthodes physiques de radioprotection. C'est notamment le cas lorsque le dosimètre physique indique des surexpositions qui ont eu lieu dans des circonstances bien définies : on peut alors établir des comparaisons entre les valeurs obtenues par les deux méthodes. Lors d'une irradiation non uniforme le dosimètre physique peut indiquer une exposition qui ne reflète pas nécessairement la dose moyenne reçue par le corps et le dosimètre biologique permet

bien souvent des approximations plus valables. On peut également faire appel aux dosimètres biologiques lorsque le dosimètre physique indique des surexpositions inexplicables, lorsque des personnes sont soupçonnées avoir été exposées alors qu'elles ne portaient pas leur dosimètre ou, mais c'est évidemment beaucoup plus rare, à l'occasion d'irradiations accidentelles de personnes qui ne risquent normalement pas d'être, de par leur profession, exposées à des doses anormales de radiations ionisantes. Nous envisagerons uniquement ici les méthodes de dosimétrie biologique basées sur les types et les taux d'anomalies chromosomiques observées, après une exposition aux radiations ionisantes, dans les lymphocytes du sang périphérique.

1. *Types d'anomalies chromosomiques produits par une exposition aux radiations ionisantes.*

Une exposition aux radiations ionisantes peut entraîner pour l'homme, comme pour tout être vivant, des altérations du matériel génétique susceptibles d'être transférées aux cellules filles quand la division cellulaire intervient. Si ces altérations intéressent les cellules reproductrices elles peuvent provoquer l'apparition, dans les descendants, de déficiences génétiques. Si elles affectent les cellules d'un individu en voie de développement (embryon) elles pourront induire des malformations non héréditaires : on parlera dans ce cas d'effets tératogènes. Si, enfin, ce sont les cellules somatiques qui sont atteintes elles mourront soit mourir, soit acquérir un comportement anormal entraînant des perturbations dans la fonction du tissu ou de l'organe dont elles font partie. Les effets cancérigènes s'expliquent de cette façon.

Les altérations chromosomiques produites par les radiations ionisantes peuvent être purement chimiques mais peuvent également entraîner des changements numériques ou structurels décelables par un examen microscopique. On n'a jamais pu démontrer l'existence d'une relation évidente entre la dose d'irradiation reçue et la fréquence des anomalies chromosomiques de nombre. Dans la pratique on ne tient donc compte que des anomalies de structure. Les principaux types d'anomalies de ce genre sont illustrés par les figures 1 et 2. Ces anomalies peuvent intéresser soit une seule chromatide, soit les deux chromatides d'un même chromosome soit même impliquer des échanges entre chromosomes différents.

ANOMALIES DES CHROMATIDES	INTRACHANGES	NORMAL		LACUNE		FRAGMENT	
	INTERCHANGES	NORMAL			ECHANGE		
ANOMALIES DES CHROMOSOMES	INTRACHANGES	NORMAL	DELETION TERMINALE	DELETION INTERSTICIELLE	ANNEAU CENTRIQUE ET FRAGMENT	ANNEAU ACENTRIQUE	INVERSION PERICENTRIQUE
	INTERCHANGES	NORMAL		DICENTRIQUE ET FRAGMENT		INTERCHANGE SYMETRIQUE	

Figure 1: Représentation schématique des principaux types d'anomalies chromosomique de structure

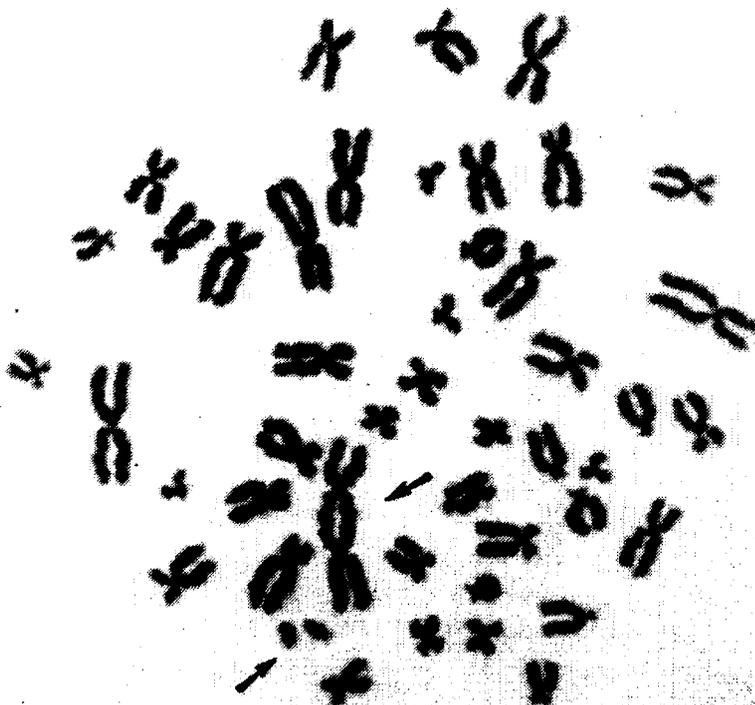


Fig. 2 : Métaphase montrant un chromosome dicentrique et un fragment.

Anomalies des chromatides : La plus simple est la lacune. Il s'agit d'une zone non colorée que l'on observe dans une seule chromatide ou dans les deux. Leur signification exacte n'a pas encore été établie. En plus de ces lacunes on peut observer des cassures d'une chromatide et même des échanges entre des chromatides appartenant à des chromosomes différents.

Anomalies des chromosomes : Selon qu'un ou plusieurs chromosomes sont impliqués on distinguera les intrachanges tels que les délétions terminales ou intersticielles, les anneaux centriques et acentriques, les inversions péricentriques et les interchanges asymétriques (qui donneront des chromosomes polycentriques) ou symétriques (encore appelés translocations réciproques). Les chromosomes polycentriques, c'est à dire ayant plus qu'un centromère, sont extrêmement rares chez les témoins au point que leur présence, même à des taux très faibles, peut

presque toujours être considérée comme la preuve d'une exposition à un agent mutagène tel que les radiations ionisantes. Ces chromosomes sont de plus facilement identifiables par les techniques de coloration ordinaire. Les premiers à avoir proposé de baser l'estimation de la dose reçue sur la fréquence des chromosomes dicentriques sont Bender et Gocch (1962).

L'étude des anomalies chromosomique nécessite l'utilisation de cellules mitotiquement actives et, en ce qui concerne l'homme, des techniques ont été mises au point pour obtenir de telles cellules à partir de la peau, du sang, de la moelle osseuse et de divers autres tissus. Ce sont cependant les lymphocytes du sang périphérique qui se sont révélés le système le plus intéressant.

2. *Avantage et limites de la méthode.*

Parmi les éléments figurés du sang on distingue les globules rouges ($5.000.000/\text{mm}^3$), les plaquettes ou thrombocytes (300.000 mm^3) et les leucocytes (7.000 mm^3). Les lymphocytes, qui chez l'homme mesurent de 6 à 8 μ , représentent de 15 à 30% des leucocytes. En dehors des vaisseaux sanguins ces lymphocytes se transforment en plasmocytes qui participent aux réactions immunitaires en produisant les anticorps.

Avantages de la technique

a. Ce sont des cellules qui normalement ne se divisent pas et qui ont une durée de vie relativement longue. Buckton et al. (1967) se basant sur des observations effectuées durant 10 ans sur 66 personnes irradiées pour spondylarthrite ankylosante estimant à 1600 jours la durée moyenne de vie des lymphocytes porteurs d'aberrations. Norman et al. (1967) n'ont observé que des valeurs d'environ 530 jours chez une femme traitée pour un cancer de col utérin. Des observations réalisées à Oak Ridge (USA) par Brewen et al. (1972) et Preston et al. (1974) ont de fait montré que le taux d'anomalies n'est pas différent dans les échantillons prélevés entre 6 heures et 5 semaines après l'irradiation et qu'il faut attendre 3 ans pour qu'il tombe à 60%. Il en résulte qu'il n'est donc pas nécessaire d'effectuer le prélèvement sanguin directement après l'exposition et que l'observation des lymphocytes permet d'étudier l'effet de l'accumulation des doses re-

ques pendant une période de vie assez longue. Une étude de ce genre réalisée sur une personne exposée accidentellement à une forte dose d'irradiation a montré que quatre jours après l'accident (Jammet et al., 1966) on avait 15 dicentriques pour 24 cellules examinées (= 62 dicentriques/100 cellules). Huit ans après l'accident on ne dénombrait plus que 11 dicentriques pour 300 cellules (= 3 dicentriques pour 100 cellules).

b. Les quantités de sang à prélever pour une analyse complète sont extrêmement faibles (environ 5 cc) ce qui ne présente aucun inconvénient pour la personne à examiner.

c. Comme nous le verrons plus en détail ultérieurement la pratique a montré que cette technique était utilisable, grâce aux calibrations effectuées *in vitro*, depuis des doses faibles jusqu'à des doses très élevées.

d. La méthode est relativement simple et requiert peu de matériel.

Limites de la méthode.

a. Les radiations ionisantes ne produisent pas des anomalies chromosomiques spécifiques. Les dicentriques, par exemple, peuvent également être induits par certains mutagènes chimiques. Lorsqu'une personne que l'on soupçonne avoir été exposée aux radiations ionisantes présente des anomalies de ce type il est nécessaire de vérifier si elle n'a pas été soumise à l'action d'aucun autre mutagène.

b. Les lymphocytes passent rapidement du sang périphérique dans un large "pool" distribué dans tout le corps. Selon Sharpe et al. (1968) ils ne séjourneraient pas plus de 5 minutes dans le sang périphérique. Il en résulte que dans le cas d'une irradiation locale ce que l'on estimera ce ne sera pas la dose réelle reçue par une partie donnée du corps mais la dose moyenne calculée pour l'ensemble du volume sanguin. Une étude des chromosomes requiert l'analyse de 100 à 500 cellules. Il est important à ce propos de se rendre compte (Evans, 1971) que la majorité des lymphocytes (1.300 g) sont en dehors du sang, des ganglions ou de la moelle osseuse. Dans cette dernière on en trouve 70 g contre 3 g dans le sang circulant et 100 g dans les tissus lymphatiques. Il s'en suit

que si on analyse 500 cellules cela ne représente cependant que 1 cellule sur 2 milliards!

3. *Méthodologie.*

Pour une étude de ce genre on prélève chez chaque travailleur à jeun environ 5 cc de sang qui sont recueillis dans un tube héparinisé. Ce sang est ensuite mis en culture dans un milieu approprié additionné de phytohémagglutinine (PHA) qui incite les lymphocytes à se diviser. Les cultures sont arrêtées après 48 heures c'est à dire à un moment où la majorité des cellules sont en première division. Ce point est extrêmement important parce que la présence d'anomalies telles que les dicentriques est normalement incompatible avec un déroulement normal de la mitose. On estime en effet que la probabilité qu'un dicentrique survive à une division est de 50% alors qu'elle est de 90% pour un chromosome monocentrique anormal. Quant aux fragments acentriques, 70% sont perdus en première division. Si l'on effectue les observations après 3 jours on verra donc moins d'anomalies qu'il n'y en avait et on sousestimera automatiquement la dose reçue. Pour chaque personne on examine 200 cellules. Si sur ces 200 cellules on observe au moins 1 dicentrique on examine un total de 500 cellules ce qui, en se basant sur les valeurs reprises dans le tableau I permet d'obtenir une approximation satisfaisante de la dose d'irradiation reçue par la personne examinée.

Le taux d'anomalies dépend évidemment de la dose reçue, du type de rayonnement et de son mode d'administration mais il est également influencé par certains facteurs de milieu (température, type de PHA, etc...). Il importe donc pour ces analyses d'utiliser des méthodes aussi standardisées que possible. A l'heure actuelle la plupart des laboratoires emploie la technique proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (Buckton et Evans, 1973) à l'issue notamment, d'une réunion qu'elle avait organisée (en 1972) au Laboratoire de Génétique des Mammifères du Département de Radiobiologie du CEN à Mol. Ajoutons encore que l'âge des personnes examinées ou la présence de certaines anomalies chromosomiques peuvent influencer le taux d'anomalies.

TABLEAU I

Relation entre la fréquence des dicentriques et la dose de rayons X ou de rayons γ reçue (d'après Purrott et al., 1975).

Nombre de dicentriques Nombre de cellules	Estimation de la dose moyenne de rayons X calculée pour tout le corps (doses exprimées en rads).	Estimation de la dose moyenne de rayons γ calculée pour tout le corps (doses exprimées en rads).
0/200	- (0 - 28)	- (0 - 47)
1/200	9 (1 - 39)	20 (3 - 61)
2/200	17 (2 - 47)	32 (5 - 71)
3/200	24 (6 - 54)	41 (13- 80)
4/200	30 (9 - 60)	50 (20- 87)
5/200	36 (14- 66)	57 (27- 94)
0/500	- (0 - 13)	- (0 - 26)
1/500	4 (<1- 19)	10 (<2- 34)
2/500	8 (<1- 23)	17 (2 - 40)
3/500	11 (2 - 27)	22 (6 - 46)
4/500	14 (4 - 31)	27 (10- 50)
5/500	17 (6 - 34)	32 (14- 54)

Entre parenthèses sont données les valeurs extrêmes au niveau de 95%.

4. Relation entre la dose d'irradiation et le taux de dicentrique.

Pour pouvoir estimer les doses reçues à partir de la fréquence d'anomalies observées il est évidemment indispensable d'avoir des courbes de référence. Celles ci ont été établies à partir d'expériences réalisées *in vitro* de sorte qu'il a d'abord fallu démontrer que les irradiations avaient les mêmes effets sur les lymphocytes que l'exposition ait lieu *in vitro* ou *in vivo*. Les premiers travaux comparatifs ont été faits sur le lapin mais des observations ont également été faites sur l'homme (Evans, 1971 pour revue). Ces études ont permis de démontrer que les taux de dicentriques étaient les mêmes quel que soit le mode d'exposition.

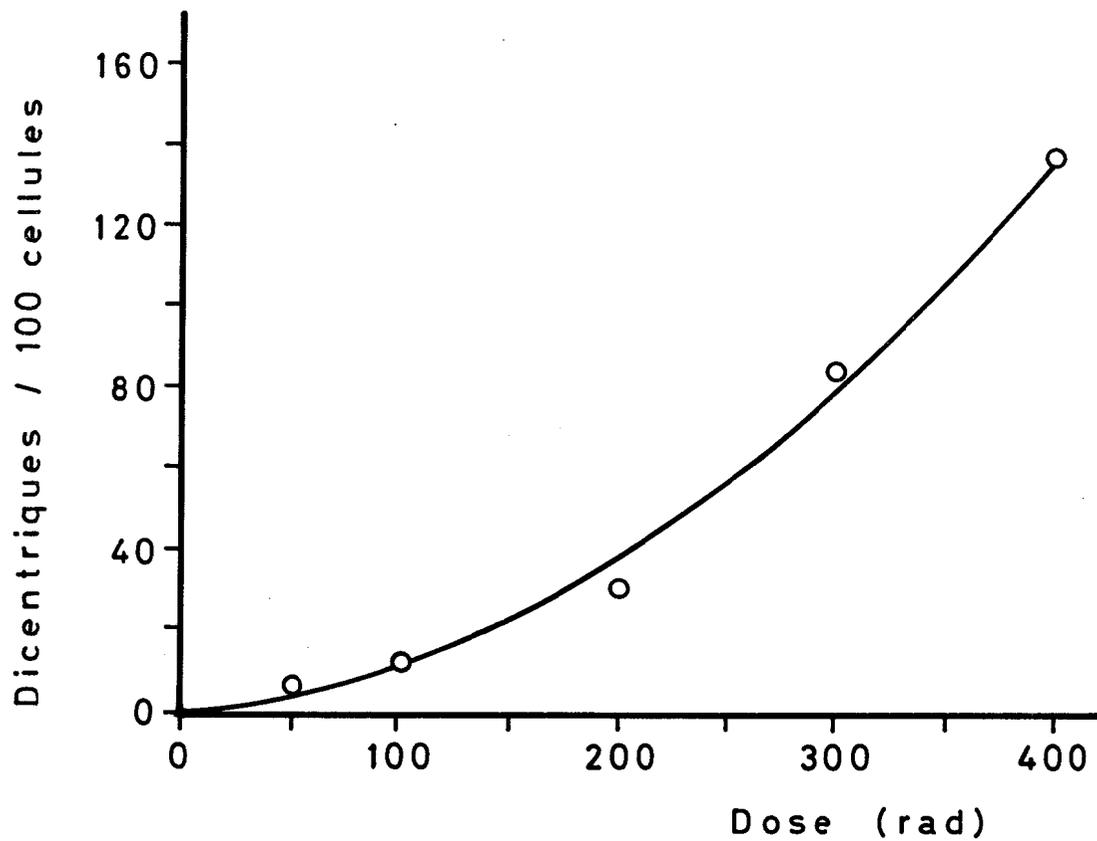


Figure 3. Relation entre la dose de rayons X et le taux de dicentriques
(Léonard et al., 1977)

Pour qu'un chromosome dicentrique se forme il est nécessaire que deux chromosomes suffisamment proches l'un de l'autre soient cassés à peu près simultanément. Pour une exposition aux rayons X ou aux rayons γ le taux de dicentriques sera donc lié théoriquement à la dose d'irradiation par une relation du type $Y = \beta D^2$ où y représente le taux de dicentriques, D la dose d'irradiation et β une constante que dans nos observations nous avons trouvée égale à $9,00 \pm 0,80 \times 10^{-6}$ (Figure 3). Sur cette base on pourra calculer la dose reçue par la formule

$$D = \sqrt{\frac{y}{9,00 \times 10^{-6}}}$$

Dans la pratique, cependant, on constate que le taux de dicentriques varie selon une fonction $Y = kD^n$. Pour nos observations k valait $39,7 \times 10^{-6}$ et n 1,74. Pour les faibles doses de radiation, celles qui nous intéressent en fait, on utilise une équation du type $Y = \alpha D + \beta D^2$. Dans certains cas, en effet, un seul électron peut casser deux chromosomes très proches l'un de l'autre. Le quotient β/α exprimé en rads et que l'on estime voisin de 30 rads (Purrott et al., 1975) indique la dose d'irradiation pour laquelle les dicentriques produits par deux points d'impact sont aussi fréquents que ceux qui sont dus à 1 seul point d'impact. Dans la plupart des cas de surexposition due à des raisons professionnelles les doses reçues sont presque toujours inférieures à 30 rads. Il en résulte que le taux de dicentriques ne sera pas influencé par le débit ou par le fractionnement de la dose et que la dosimétrie sera beaucoup plus précise. Le Tableau 1 repris de Purrott et al. (1975) donne les doses moyennes de rayons X et de rayons γ correspondant aux fréquences de dicentriques. Ce tableau illustre également le fait que les doses détectables sont évidemment fonction du nombre de cellules examinées. On constate aussi que l'efficacité biologique des rayons γ est plus faible que celle des rayons X. En ce qui concerne les neutrons de fission le taux de dicentriques est lié linéairement à la dose de neutrons par une relation $Y = 0,8 D$.

Différents laboratoires sont actuellement spécialisés dans de telles études dosimétriques. Des travaux de ce genre ont été effectués sur certains survivants de Nagasaki et Hiroshima qui se trouvaient à des distances connues de l'hypocentre (Sasaki et Miyata, 1968). Ces auteurs ont

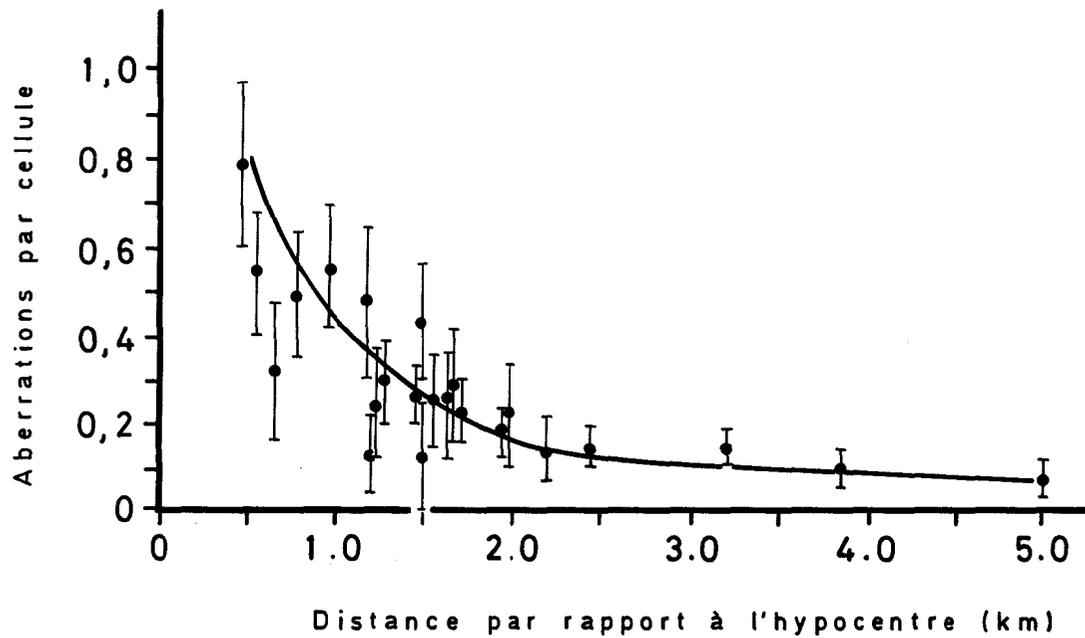


Fig. 4 : Nombre de dicentriques et de chromosomes en anneau par cellule montrant des anomalies en fonction de la distance par rapport à l'hypocentre (d'après Sasaki et Miyata, 1968).

effectué leurs observations sur 51 personnes 22 ans après l'exposition et ont analysé quelques 83.506 cellules. Leurs résultats sont résumés dans la figure 4. De nombreuses études ont également été réalisées par le laboratoire de Harwell (Dolphin et Purrott, 1970; Purrott et Lloyd, 1972; Purrott et al., 1972; Purrott et al., 1973; Purrott et al., 1974; Purrott et al., 1975; Dolphin et al., 1973 etc...) et par le Département de Radiobiologie du Centre d'Etude de l'Energie Nucléaire à Mol, en collaboration notamment avec le Département Médical du CEN (Dr. M. Faes) et le Service de Radioprotection de l'Université de Louvain (Dr. A. Wambersie) ceci à la demande de différents Laboratoires belges. Il s'agissait la plupart du temps de personnes dont le dosimètre personnel indiquait une surexposition. Dans quelques uns de ces cas nous avons pu confirmer cette surexposition. Sur la base des valeurs présentées par Purrott et al. (Tableau 1) les doses reçues pouvaient atteindre parfois des valeurs de 30 rads. Dans les autres cas nous n'avons observé aucune anomalie ce qui nous a permis de démontrer que ces personnes, n'avaient pas été exposées ou avaient reçu des doses trop faibles que pour être détectées.

Conclusion.

L'observation des anomalies chromosomiques induites dans les lymphocytes du sang périphérique constitue une méthode d'appoint particulièrement intéressante pour estimer les doses de radiations reçues par l'homme. Etant donné que les anomalies chromosomiques radioinduites ne sont pas spécifiques des rayonnements ionisants il est important, en cas de résultats positifs, de vérifier si cette personne n'a pas été exposée à d'autres agents mutagènes.

Références.

1. ABBATT, J.D., Cytogenetic indicators of radiation (and other) damage. Calibration. Present and future applications, IAEA Rep. IAEA-PL-409/12 (1971).
2. BENDER, M.A. et GOOCH, P.C., Types and rates of X-ray induced chromosome aberrations in human blood irradiated in vitro, Proc. N.A.S., 48 (1962), 522-532.
3. BREWEN, J.G., PRESTON, R.J. et LITTLEFIELD, L.G., Radiation-induced human chromosome aberration yields following an accidental whole-body exposure to ^{60}Co γ -rays, Radiation Res., 49 (1972), 647-656.
4. BUCKTON, K.E., COURT-BROWN, W.M. et SMITH, P.G. Lymphocyte survival in man treated with X-rays for ankylosing spondylitis, Nature 214 (1967), 470-473.
5. BUCKTON, K.E. et EVANS, H.J., Methods for the analysis of human chromosome aberrations, WHO Geneva, 66 p. (1973).
6. DOLPHIN, G.W., LLOYD, D.C. et PURROTT, R.J., Chromosome aberrations analysis as a dosimetric technique in radiological protection, Health Physics, 25 (1973), 7-15.
7. DOLPHIN, G.W. et PURROTT, R.J., The use of radiation induced chromosome aberrations in human lymphocytes as a dosimeter, IAEA-SM-143/8 (1971), 611-622.
8. EVANS, H.J., Use of chromosome aberration frequencies for biological dosimetry in man, IAEA-SM-143/77 (1971), 593-609.
9. JAMMET, H.P., GONGORA, R., LE GO, R., MARBLE, G. et FAES, M., Observation clinique et traitement d'un cas d'irradiation globale accidentelle, 1er Cong. Int. International Radiation Protection Association, Rome, 5-10 September, 1966.
10. LEONARD, A., DECAT, G., LEONARD, E.D. et MORTELMANS, J., The radiosensitivity of chimpanzee (*Pan troglodytes*) lymphocytes, Mutation Res., 45 (1977), 69-76.
11. NORMAN, A., SASAKI, M., OTTOMAN, R.E. et FINGERHUT, A.G., Lymphocyte lifetime in women, Science 147 (1965), 745-748.
12. NORMAN, A., SASAKI, M., OTTOMAN, R.E. et VEOMETT, R.C., Use of chromosome aberrations to estimate X-ray and gamma-ray dose to man, U.S. Air Force, School of Aerospace Medicine, Rep. SAM-TR-67-112 (1967), 1-18.

13. PRESTON, R.J., BREWEN, J.G. et GENGOZIAN, N., Persistence of radiation-induced chromosome aberrations in marmoset and man, *Radiation Res.*, 60 (1974), 516-524.
14. PURROTT, R.J., LLOYD, D.C., The study of chromosome aberration yield in human lymphocytes as an indicator of radiation dose. I. *Techniques*, Harwell, NRPB-R2 (1972).
15. PURROTT, R.J., DOLPHIN, G.W., LLOYD, D.C., RICKARD, B. et ELTHAM, E., The study of chromosome aberration yield in human lymphocytes as an indicator of radiation dose. II. A review of cases investigated 1970-1971, Harwell, NRPB-R5 (1972).
16. PURROTT, R.J., LLOYD, D.C., PROSSER, J.S., DOLPHIN, G.W., ELTHAM, E.J., TIPPER, P.A., WHITE, C.M. et COOPER S.J., The study of chromosome aberration yield in human lymphocytes as an indicator of radiation dose. IV. A review of cases investigated 1973, Harwell, NRPB-R23 (1974).
17. PURROTT, R.J., LLOYD, D.C., PROSSER, J.S., DOLPHIN, G.W., TIPPER, P.A., REEDER, E.J., WHITE, C.M., COOPER, S.J. et STEPHENSON, B.D., The study of chromosome aberration yield in human lymphocytes as an indicator of radiation dose. IV. A review of cases investigated : 1974, NRPB-R5 (1975).
18. SASAKI, M.S. et MIYATA, H., Biological dosimetry in atomic bomb survivors, *Nature*, 220 (1968), 1189-1193.
19. SAVAGE, J.R.K., The use and abuse of chromosomal aberrations as an indicator of genetic damage, *Int. J. Environmental Studies*, 1 (1971), 233-240.
20. SCOTT, D., SHARPE, H.B.A., BATCHELOR, A.L., EVANS, H.J. et PAPWORTH, D.G., Radiation-induced chromosome damage in human peripheral blood lymphocytes in vitro. II. RBE and dose-rate studies with ^{60}Co γ - and X-rays, *Mutation Res.*, 9 (1970), 225-230.
21. SHARPE, H.B.A., DOLPHIN, G.W., DAWSON, K.B. et FIELD, E.O., Methods for computing lymphocyte kinetics in man by analysis of chromosomal aberrations sustained during extracorporeal irradiation of the blood, *Cell. Tissue Kinet.*, 1 (1968), 263-270.

SAMENVATTING

De biologische dosimetrie en namelijk zij die gebaseerd is op de waarneming van chromosoomafwijkingen aanwezig in de lymfocyten van een bestraald individu is een belangrijke aanvulling van de fysische dosimetrie. Zij laat een betere appreciatie van de gemiddelde ontvangen dosis toe en in bepaalde gevallen kan men besluiten dat een persoon niet werd blootgesteld. Deze methode is eenvoudig en stelt weinig problemen voor de te onderzoeken persoon. Een bloedstaal wordt gedurende 2 dagen op een voedingsbodem gekweekt en nadien microscopisch onderzocht. De schatting van de ontvangen dosis is vooral gebaseerd op de aanwezigheid van dicentrische chromosomen, een afwijking die zelden bij niet bestraalde personen gevonden wordt.

RESUME

La dosimétrie biologique et notamment celle qui est basée sur l'observation des anomalies chromosomiques présentes dans les lymphocytes d'une personne irradiée constitué un complément fort intéressant de la dosimétrie physique. Elle permet notamment de mieux apprécier la dose moyenne reçue par le corps et dans certains cas de démontrer qu'une personne n'a reçu aucune exposition. Cette méthode est relativement simple et n'entraîne aucun inconvénient pour la personne à examiner. Elle implique la mis en culture, durant deux jours, d'un petit échantillon de sang. Les préparations sont ensuite examinées au microscope, l'estimation de la dose étant basée essentiellement sur la fréquence des chromosomes dicentriques, une anomalie extrêmement rare chez les personnes non-irradiées.

ZUSAMMENFASSUNG

Die biologische Dosimetrie und insbesondere diejenige, die sich auf die Beobachtung von Chromosomenanomalien in den Lymphonzyten bestrahlter Personen stützt bedeutet eine interessante Ergänzung der physikalischen Dosimetrie. Sie erlaubt die mittlere Körperdosis besser abzuschätzen und ermöglicht es in bestimmten Fällen zu beweisen, dass eine Person kein Bestrahlung erhalten hat. Die Methode ist relativ einfach und belastet die Versuchsperson nicht. Sie verlangt die Kultivierung einer kleinen Blutprobe für zwei Tage. Die Zellen werden dann unter dem Mikroskop beobachtet und die Dosis auf Grund der Häufigkeit dizentrischer Chromosomen abgeschätzt. Diese Anomalie ist bei unbestrahlten Personen sehr selten.

SUMMARY

Observation of chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes from people exposed to ionizing radiations represents a very interesting complement to the existing physical methods of dosimetry. In many cases it allows a better estimation of the mean whole body dose but can also be used to confirm the reality of a suspected exposure. The method, which is relatively simple, involves a 48 h time culture of a small peripheral bloodsample. The dose estimation is based on the frequency of dicentric chromosome, an aberration which is extremely rare among the control population.

FACTEURS DETERMINANT LA DOSE ABSORBEE A LA PEAU DU SEIN :

DISTRIBUTION D'ENERGIE DES PHOTONS X ET SENSIBILITE DU SYSTEME DETECTEUR

J.L. GARSOU (x), W. GORDENNE (xx)

(x) Agrégé, Service de Radiothérapie (Prof. J. Closon) et Service de Contrôle Physique des Radiations (Dir. J.L. Garsou), Université de Liège

(xx) Chef de Travaux, Service de Radiodiagnostic (Prof. G.F. Leroux), Université de Liège.

RESUME

Les auteurs rapellent les principaux facteurs déterminant la courbe de dose en profondeur reliant la dose absorbée à la peau du sein et la sensibilité du système détecteur; ils comparent la dose absorbée à la peau pour trois installations différentes de mastographie pour une dose absorbée de 100 mrad au système détecteur.

Les facteurs qui determinent la dose absorbée à la peau d'un organe examiné par un rayonnement X sont essentiellement la sensibilité du système détecteur du rayonnement transmis par l'organe et la distribution d'énergie des photons X composant le faisceau.

Il faut toutefois préciser que la contribution à la dose absorbée du rayonnement diffusé par le volume irradié est d'autant plus importante que la surface du champ d'examen est grande. Nous n'envisagerons pas ce point ici : nous comparerons des doses distribuées à la peau dans des conditions standard d'examen du sein.

Dans le cas de la radiographie en général et de la mastographie en particulier, le problème dosimétrique est complexe car il faut tenir compte de la longue durée du temps de pose, malgré un débit de radiations aussi intense que possible. Ceci induit le choix d'une anode de nombre atomique le plus élevé et le meilleur compromis de filtration.

Le but final est d'obtenir une image très fine des structures à mettre en évidence, grâce à la production d'un rayonnement total effectif adéquat au niveau de celles-ci. (W. Gordenne et J. Garsou, 1976).

Nous nous en tiendrons ici au problème dosimétrique.

La sensibilité du système détecteur de rayonnement influe sur la dose absorbée nécessaire à la production d'une image satisfaisante; à cette dose absorbée transmise par l'organe correspond une dose absorbée à la surface d'entrée, cette dose à l'entrée étant liée à la dose transmise par la courbe de dose en profondeur; la forme de cette courbe est fonction de la distribution d'énergie du rayonnement X.

Distribution d'énergie du rayonnement X

La distribution d'énergie du rayonnement est déterminée fondamentalement par la nature de l'anode et par les caractéristiques de la filtration.

Elle comporte un spectre continu auquel se superpose un spectre de raies caractéristiques produites si la valeur en kV de la tension appliquée est supérieure à celle en keV de l'énergie de la discontinuité d'absorption de l'anode.

Pour la radiographie mammaire, les anodes sont en W ou en Mo : avec une anode de W, si la tension est supérieure à 12 kV, les raies L sont produites et si la tension dépasse 69,5 kV, il s'y ajoute les raies K; avec une anode de Mo, de nombre atomique plus faible, il faut à peine plus de 20 kV pour produire les raies K.

La distribution d'énergie du rayonnement ainsi produit subit de la part du filtre une atténuation sélective. Les filtres usuels utilisés en mastographie sont soit en Al, soit en Mo.

En raison du faible nombre atomique ($Z = 13$) de l'Al, son coefficient linéaire d'atténuation diminue d'une façon monotone à mesure que l'énergie des photons croît. Le Mo ($Z = 42$) présente une variation du coefficient linéaire d'atténuation diminuant évidemment en raison inverse de l'énergie des photons mais manifestant à 20 kV une discontinuité très nette (voir partie supérieure de la figure 1).

Il en résulte que dans l'un et l'autre cas, le spectre de photons produits au niveau de l'anode est d'autant plus affaibli que l'énergie des photons est faible. Mais la filtration du Mo entraîne une forte atténuation des photons dans une plage d'énergie directement supérieure à la discontinuité d'absorption et par contre une atténuation relativement faible dans une plage d'énergie directement inférieure, correspondant précisément aux raies d'émission caractéristiques X du Mo de 17,48 et

17,37 keV ($K\alpha_1$ et α_2 , les plus intenses) et 19,61 et 19,97 keV ($K\beta_1$ et β_2). (Voir partie inférieure gauche de la figure 1).

Dans la pratique de la mastographie, un tube à anode de W est généralement muni d'un filtre d'Al : le spectre d'énergie du rayonnement utile présente des composantes dures relativement peu atténuées alors que les raies L du W s'étalant de 7,4 à 11,3 keV le sont nettement plus; un tube à anode de Mo bénéficie avantageusement d'un filtre de Mo qui permet donc d'exploiter au mieux les raies K alors qu'il atténue plus nettement le spectre continu, d'énergie plus élevée.

Dans ce dernier cas, l'association du filtre et de l'anode de Mo aboutit à une production nettement sélective de photons d'énergies de l'ordre de celles des raies caractéristiques K : soit entre 17 et 20 keV.

L'association de l'anode de W et du filtre d'Al conduit à former un spectre continu présentant un large maximum à une énergie un peu inférieure à la moitié de celle qui correspond à la tension appliquée (environ 15 keV pour une tension appliquée de 38 kV). Mais nous ne serions pas étonnés qu'un filtre différent de l'Al n'induisse une distribution d'énergie plus adéquate.

Courbes de dose en profondeur

Ces deux types de faisceaux subissent dans un milieu diffusant (nous avons choisi des plaques de plexiglas de masse volumique 1,18) une atténuation sélective de leurs diverses composantes, dont l'allure se traduit par une courbe de dose en profondeur. Nous présentons sur la figure 2 de telles courbes, relevées avec des dosimètres thermoluminescents au LiF (TLD 100), dans des conditions d'utilisation pratique (distance foyer-peau habituelle, propre à l'installation) pour deux tubes à anode et filtre de Mo, Mammomat Siemens travaillant à 30 kV et Sénographe CGR fonctionnant à 35 kV, ainsi que pour un tube à anode de W sans filtration additionnelle, General Electric MBN18, travaillant à 30 et 38 kV.

Les pentes nettement plus élevées des portions superficielles des courbes relatives au tube GE rendent compte de composantes molles importantes alors qu'avec les deux installations spécialisées, les allures des courbes sont assez voisines.

Doses absorbées à la peau

Pour une même dose absorbée exploitable au niveau du détecteur, par exemple 100 mrad, le tableau I donne les doses absorbées en surface d'entrée du faisceau. Il faut bien remarquer que c'est avec le faisceau obtenu avec le Mammomat Siemens avec une anode de Mo sous 37 kV et un filtre d'Al que les doses à la peau sont les plus modérées.

Récepteurs

Nous ne reviendrons pas, en détail, sur ce sujet, l'ayant déjà traité précédemment. (W. Gordenne et J. Garsou, 1977).

Qu'il nous suffise de rappeler que les films conseillés pour la radiographie des tissus mous se caractérisent par une couche épaisse d'émulsion sur les deux faces, par une excellente résolution spatiale, mais une faible sensibilité et un contraste peu élevé.

Plus récemment, sont apparus sur le marché, des films à couches d'émulsion minces, de sensibilité moyenne, donnant une résolution spatiale des objets radiographiés satisfaisante et supportant un développement automatique rapide.

Depuis deux ans environ, nous utilisons un type d'écran renforçateur à base de sel de lanthane, donnant une définition des images satisfaisante, tout en accentuant nettement le contraste. Son facteur de renforcement est proche de 9 avec le film Kodak PE 4006, que nous employons habituellement.

Nous mentionnerons simplement ici l'existence d'un autre type de récepteur, à base de sels semi-conducteurs (Xéroradiographie). Les caractéristiques de ce matériel ont également été définies dans un précédent travail. (W. Gordenne et J. Garsou, 1977).

Conclusions

Dans les conditions pratiques d'utilisation des faisceaux produits par des anodes de Mo, la dose absorbée à la peau du sein reste assez élevée, mais l'emploi d'écrans renforçateurs aux terres rares permet de réduire celle-ci d'un facteur 9.

La faible valeur des doses à la peau enregistrées avec un faisceau produit par une anode de Mo et filtré par de l'Al reste un avantage à ne pas négliger et nous sommes induits à penser qu'une filtration plus adé-

quate serait susceptible de rapprocher la qualité de ces rayonnements de celle des faisceaux produits par anode et filtration de Mo.

BIBLIOGRAPHIE

GORDENNE W. et GARSOU J. : Acquisitions techniques récentes pour l'exploration radiologique mammaire.

Functional explorations in senology.

European Press, 1976, 323-333.

GORDENNE W. et GARSOU J. : Acquisitions techniques récentes en radiologie mammaire.

J.B. Radiol., 1977, 60.

CAMBY O. et GORDENNE W. : Etude comparative des films utilisés en radiographie du sein.

J.B. Radiol., 1972, 55, 11-19.

CAMBY O. et GORDENNE W. : Etude comparative de deux nouveaux films à développement rapide utilisables en radiographie du sein.

J.B. Radiol., 1973, 56, 237-239.

TABLEAU I

Anode →	Sénographe CGR	Mammomat Siemens		G.E. MBN 18	
	Mo 35 kV + 0,03 mm Mo	Mo 30 kV + 0,03 mm Mo	Mo 37 kV + 0,5 mm Al	W 30 kV filtration inhérente de 0,52 mm Al sans filtre additionnel	W 38 kV
Dose à la peau (rad) pour 100 mAs	10,9	4,1	5,26	5,6	11,2
pour 100 mrad au niveau du film	17,2	sous 6,8 cm plexiglas assimilés à 8 cm d'eau :		33,5	16,8
	6,65	12,2	4,7	16,8	9,9
	2,2	sous 5,1 cm plexiglas assimilés à 6 cm d'eau :		6,5	4,1
avec écran agfa- Gevaert M R 50	1,73	0,98	sous 3,4 cm plexiglas assimilés à 4 cm d'eau :		
	TOUTES CES VALEURS DOIVENT ETRE DIVISEES PER 9 ENVIRON				

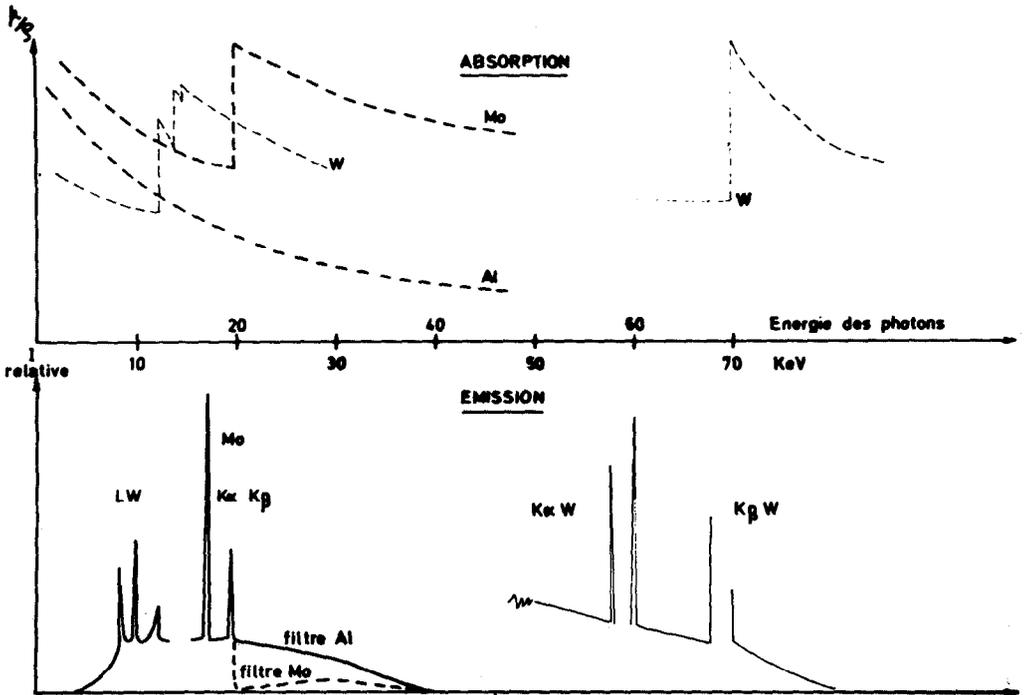


Fig. 1 : en haut : variation en fonction de l'énergie des photons du coefficient massique d'atténuation de l'Al, du Mo et du W.

en bas, à gauche : spectre d'énergies des photons émis par une anode de Mo et filtré d'une part par Al (traits pleins), d'autre part par Mo (traits interrompus).

en bas, à droite : spectre d'énergies des photons émis par une anode de W.

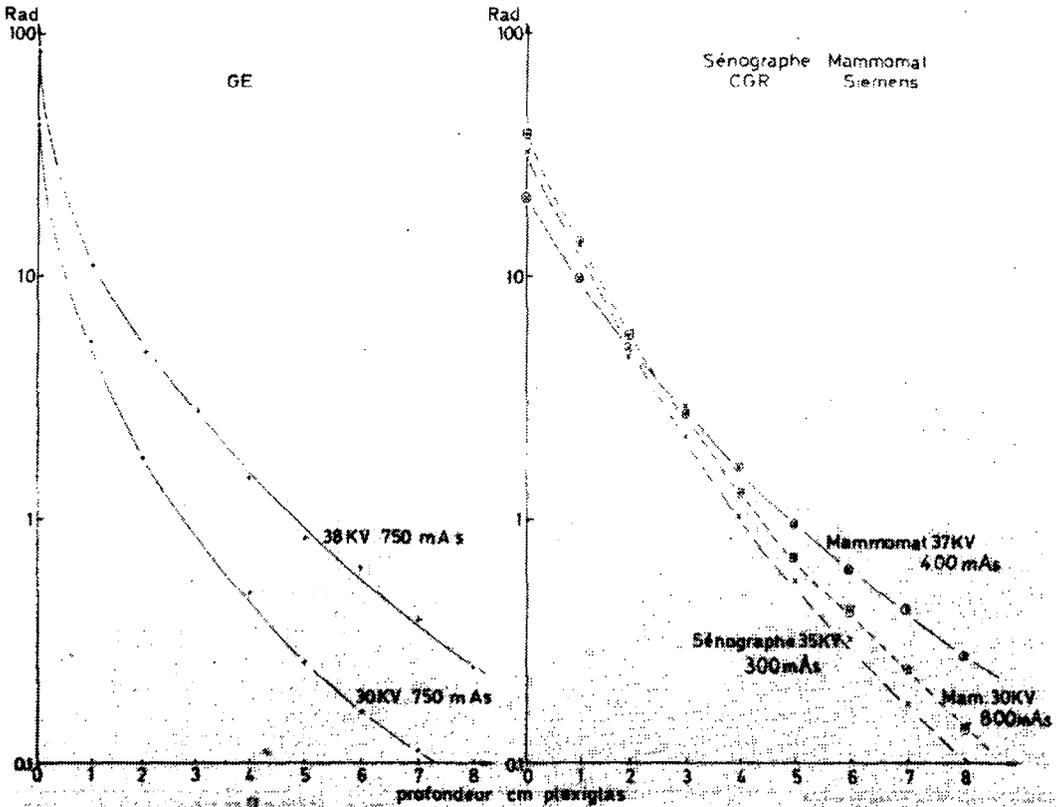


Fig. 2 : Courbes de dose absorbée en profondeur mesurée dans le plexiglas par des dosimètres thermoluminescents LiF TLD 100.

à gauche : relatives à un tube GE MBN 18 à anode de W, avec la seule filtration inhérente de 0,52 mm Al.

à droite : relatives au Sénographe CGR à anode et filtre de Mo ainsi qu'au Mammomat Siemens à anode de Mo et filtre de 0,03 mm Mo (à 30 kV) et de 0,5 mm Al (à 37 kV).

RESUME

Les auteurs rapellent les principaux facteurs déterminant la courbe de dose en profondeur reliant la dose absorbée à la peau du sein et la sensibilité du système détecteur; ils comparent la dose absorbée à la peau pour trois installations différentes de mastographie pour une dose absorbée de 100 mrad au système détecteur.

SAMENVATTING

De auteurs bieden een overzicht van de belangrijkste factoren die bepalend zijn voor de relatie tussen de dieptedosis, de huiddosis ter hoogte van de borst en de gevoeligheid van het detectiesysteem. Voor drie verschillende borst-radiografie installaties wordt een vergelijking gemaakt tussen de eigenlijke huiddosis en de door het detectiesysteem geregistreerde dosis van 100 mrad.

ABSTRACT

The authors recall the main factors defining the depth dose curve according to which the absorbed dose at the breast skin and the sensitivity of the detector system are related; they compare the absorbed dose at the skin for three different breast radiography installations for an absorbed dose of 100 mrad at the detector system.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Autoren zeigen nochmal die Hauptfaktoren auf, die die Tiefendosiskurve bestimmen, zu der die absorbierte Dosis der Haut der Brust und die Empfindlichkeit des Detektorsystems in Beziehung stehen; sie vergleichen die absorbierte Dosis an der Haut für drei verschiedene brust-radiographie-Anlagen für eine absorbierte Dosis von 100 mrad Detektorsystem.

VERSLAG OVER DE VERGADERING TE ESSEN

L. DE THIBAUT DE BOESINGHE

Op 2 - 3 juni 1978 had de " 19. Jahrestagung der Vereinigung Deutscher Strahlenschutzärzte " plaats in het " Haus der Technik " te Essen.

De volgende themata werden besproken :

- I. Stralingsbescherming en Arbeidsgeneeskunde.
- II. Stralingsbescherming problemen bij tumortherapie met snelle neutronen.
- III. Risiko en nut van de stralenterapie bij maligne tumoren.

Onder punt I waren de volgende sprekers aan de beurt : J. Nitschke, H. Schmier, K. Eder, D. Peché, O. Rosenbaum en K.W. Tietze.

Werden besproken :

- a) De fysische stralingsproblematiek.
- b) De ervaringen over metingen van geïncorporeerde radioisotopen, en de conclusies die men er zou kunnen uit trekken voor het opstellen van reglementeringen.
- c) Criteria voor de beroepshalve blootgestelde personen.
- d) Ergonomische voorstellen voor beroepshalve blootgestelde personen.
- e) Enkele kritieken voor het verplicht medisch onderzoek, zowel uit het oogpunt van de arts als uit het oogpunt van de wetgever en de fysicus.
- f) Een voordracht die niet helemaal tot de ioniserende stralingen behoorde, namelijk de zwaremetaal belastingen in een welbepaalde bevolkingsgroep als model voor epidemiologische studies.

II. De stralingsbeschermings problemen bij tumortherapie met snelle neutronen.

Dit thema werd aangevuld door een bezoek aan het cyclotron, dat zich in de Universitaire Kliniek te Essen bevindt.

Namen deel aan deze voordrachten en aan de rondleiding :

J. Rassow, P. Meissner, G. Schmitt.

Werden besproken :

- a) De methodologische grondslagen van de tumortherapie met snelle neutronen.
De apparatuur en bouw die noodzakelijk waren om zo een neutronetherapie te realiseren.
- b) De stralingsbescherming die noodzakelijk is bij zulk een therapie, waarbij de nadruk gelegd werd dat met deze nieuwe vorm van handeling niet alleen de kwadratenwet een rol speelt, maar dat een belangrijk aspekt in de protectie het geduld van enkele minuten is, tot dat bepaalde geradioactiveerde stoffen weer afgekoeld zijn.
- c) De ervaringen die men had met de therapie in de kliniek, meer speciaal hoe men daar dosimetrie bedreef, welke de klinische aanwijzingen zijn, soorten tumoren, en waarom.
- d) Welke klinieken in Europa deze therapie gebruiken.

Nadien werd een uitgebreid bezoek gebracht aan het cyclotron.

III. Risiko en nut van de radiotherapie bij het gebruik ervan voor boosaardige tumoren.

De sprekers waren : E. Scherer, M. Busch en H. Br. Makoski.

Werden besproken :

- Dat geen twee radicale therapiën mogen gecombineerd worden, namelijk chemotherapie en radiotherapie. Wanneer één van deze twee therapiën wordt toegediend, dan moet wat de dosis van de tweede therapie betreft, deze worden aangepast.
- De noodzakelijkheid van standardisering van de techniek.
- De stralingsbelasting van de kritische organen ingeval van gestandaardiseerde tumorradiotherapie.

Werden ook besproken in de vorm van vrije voordrachten buiten deze drie capita selecta :

- door J. Slanina : Pulmonale verwickelingen na radiotherapie van het Mediastinum bij de ziekte van Hodgkin.
- door H. Schmidt-Vollmer : Follow-up onderzoekingen na radiotherapie van gynaecologische maligne aandoeningen.

- P.F. Sauermann sprak over de afschermingsmaterialen en de middelen aangewend bij neutronetherapie met compacte cyclotronen.
- R. Weinreich sprak over de dosisbelasting bij incorporatie van kortlevende isotopen afkomstig van het cyclotron bij nucleaire geneeskunde.
- N. Zamboglou gaf een overzicht van biologische in-vivo dosimetrie van snelle neutronen met 125 Joddesoxyuridin. Hij vermeldde dat deze dosimetrie alleen maar mogelijk is bij een éénmalige bestraling en dat chronische bestraling nog niet met de methode detecteerbaar is.
- Verder sprak K. Spesshardt over mogelijke nieuwe beroepen, namelijk dit van radioprotectie assistent en dit van radioprotectie ingenieur.
- I. Schmitz gaf nog kritiek op de stralingsbeschermingswetgeving van arbeidsgeneeskundig oogpunt uit.
- Tenslotte sprak W. Kemmer over de problematiek van het aanwenden van radioactieve stoffen in het medische onderzoek van stralingsprotectie oogpunt uit.

Met dit kort overzicht kan de lezer een idee hebben van de themata welke besproken werden. De Vereniging is van plan de voordrachten en verslagen te publiceren. Verdere informatie kan steeds bekomen worden bij :

Prof. Dr. Med. E. Scherer
 Direktor der Strahlenklinik
 Universitätsklinikum Essen
 Hufelandstrasse, 55

4300 Essen 1

Tel. (02 01) 79.91.23.20

of bij :

Prof. Dr. Med. O. Messerschmidt
 Laboratorium für experimentelle Radiologie
 Ingolstädler Landstrasse, 2

8042 Neuherberg bei München

Tel. (089) 31.80.11/App. 650