

# TABLE

<i>Préface : Maurice Tubiana</i>	V
<b>Chapitre I : Effets physiques initiaux d'une irradiation. Grandeurs et unités. Microdosimétrie. A. Wambersie</b>	<b>3</b>
<b>1. Effets physiques initiaux d'une irradiation</b>	<b>3</b>
1.1 Ionisations-excitations	3
1.2 Interactions entre particules chargées et électrons du milieu	4
1.3 Ralentissement et parcours des particules chargées	6
1.4 Effets des collisions sur le milieu irradié	8
<b>2. Grandeurs et unités</b>	<b>10</b>
2.1 Transfert et absorption de l'énergie	10
2.2 Dose absorbée (D)	11
2.2.1 Définition	11
2.2.2 Dose absorbée et densité d'ionisation	11
2.3 Dose équivalente (H)	11
2.3.1 De la dose absorbée à la dose équivalente	11
2.3.2 Dose équivalente dans un tissu ou un organe	12
2.4 Dose efficace (E)	13
2.4.1 Concept de dose efficace	13
2.4.2 Définition	14
2.4.3 Application pratique	15
<b>3. Microdosimétrie</b>	<b>15</b>
3.1 Distribution de l'énergie à l'échelle microscopique	15
3.2 Transfert d'énergie linéique (TEL)	16
3.3 Microdosimétrie : Principe et technique	17
3.3.1 Principe de la microdosimétrie	17
3.3.2 Méthode de mesure	17
3.3.3 Grandeurs microdosimétriques	18
3.4 Spectres microdosimétriques	20
3.4.1 Radiothérapie externe par faisceaux de photons et d'électrons	20
3.4.2 Applications en curiethérapie	21
3.4.3 Thérapie par faisceaux de hadrons (neutrons rapides, protons, ions)	21
<b>4. Irradiation et dépôts d'énergie dans les structures cellulaires contenant l'ADN</b>	<b>23</b>
4.1 Structures cellulaires-cibles contenant l'ADN	23
4.2 Trajectoires des particules ionisantes	24
4.3 Distribution des ionisations et des grappes le long des trajectoires des particules ionisantes	24

4.4	Événements K	26
4.4.1	Phénomènes physiques	26
4.4.2	Interprétation radiobiologique	28
4.5	Dépôts d'énergie au niveau des différentes structures cellulaires-cibles	30
4.5.1	Rayonnements à TEL faible, électrons et fins de trajectoire	31
4.5.2	Rayonnements à TEL élevé	32
4.5.3	Influence du débit de dose	33
4.6	Applications aux conditions de la radioprotection	34
<b>5.</b>	<b>Bibliographie</b>	<b>35</b>

## **Chapitre II : Chimie sous rayonnement. *M. Gardès-Albert*** **41**

<b>1</b>	<b>Radicaux libres de la radiolyse de l'eau</b>	<b>43</b>
1.1	Origine	43
1.2	Propriétés oxydantes et/ou réductrices	45
1.2.1	Radicaux $\bullet\text{OH}$	45
1.2.2	Radicaux $e^-_{\text{aq}}$	46
1.2.3	Radicaux $\text{H}\bullet$	46
1.3	Propriétés cinétiques	48
<b>2</b>	<b>Rayonnements ionisants et stress oxydant</b>	<b>49</b>
2.1	Radicaux hydroxyles	50
2.2	Radicaux superoxydes	54
2.3	Radicaux peroxydes	56
<b>3</b>	<b>Protection chimique : capteurs de radicaux libres</b>	<b>59</b>
<b>4</b>	<b>Radiosensibilisation par les rayonnements de TEL élevé</b>	<b>62</b>
<b>5</b>	<b>Modélisation de l'action des radicaux libres par radiolyse. Dosimétrie</b>	<b>64</b>
5.1	Production simultanée des radicaux libres $\bullet\text{OH}$ et $\text{O}_2^{\bullet-}$	64
5.2	Sélection des radicaux libres $\bullet\text{OH}$	64
5.3	Sélection des radicaux libres $\text{O}_2^{\bullet-}$	65
5.4	Radiolyse gamma. Radiolyse pulsée	66
5.5	Dosimétrie	68
<b>6</b>	<b>Conclusion</b>	<b>69</b>
<b>7</b>	<b>Bibliographie</b>	<b>70</b>

## **Chapitre III : A-Effets des rayonnements sur l'ADN. *D. Averbek*** **79**

<b>1.</b>	<b>L'ADN</b>	<b>79</b>
1.1	Structure de l'ADN	80
1.2	Structure de la chromatine et des chromosomes	81
1.3	Réplication de l'ADN	83
1.4	ADN et synthèse de protéines	84
1.5	Processus de mitose et de méiose	84

<b>2.</b>	<b>Lésions de l'ADN</b>	<b>86</b>
2.1	Lésions issues du métabolisme oxydatif	86
2.2	Les altérations épigénétiques de l'ADN	88
2.3	Lésions induites dans l'ADN par les rayons ionisants	89
2.3.1	Cassures simple-brin (CSB)	90
2.3.2	Cassures double-brin (CDB)	92
2.3.3	Modification de bases	92
2.3.4	Destruction des sucres	93
2.3.5	Pontages	93
2.3.6	Dommages multiples localisés (LMDS)	94
2.4	Lésions induites par les rayonnements ultraviolets et solaires	94
2.5	Lésions induites par les agents radiomimétiques, antimétaboliques et chimiothérapeutiques	96
<b>3.</b>	<b>Signalisation des dommages de l'ADN</b>	<b>96</b>
3.1	Introduction	96
3.2	Signalisation de blocages de la réplication de l'ADN par des lésions simple-brin	100
3.3	Signalisation des CDB radio-induites	102
<b>4.</b>	<b>Réparation des lésions de l'ADN</b>	<b>106</b>
4.1	Stratégies de réparation	107
4.2	Systèmes de réparation	110
4.2.1	Réversion directe du dommage	110
4.2.2	Réparation des bases mésappariées	111
4.2.3	Excision de bases (BER)	113
4.2.4	Excision de nucléotides (ou excision-resynthèse) (NER) couplée ou non à la transcription	117
4.3	Réparation de cassures double-brin	120
4.3.1	Réparation par recombinaison homologue (HR)	120
4.3.2	Resoudure simple de l'ADN (SSA)	122
4.3.3	Réparation par religation non homologue (NHEJ)	123
4.4	Structure de la chromatine, effets épigénétiques et réparation de l'ADN	127
4.5	Efficacité des systèmes de réparation	129
4.5.1	Interactions des systèmes de réparation	129
4.5.2	Efficacité de l'excision de bases	129
4.5.3	Efficacité de l'excision de nucléotides	130
4.5.4	Efficacité de la réparation des CSB et des CDB	132
4.5.5	Influence du débit de dose sur la réparation des CDB	133
4.6	Facteurs endogènes influençant l'efficacité de la réparation après irradiation	135
4.6.1	Implication de la signalisation et de la protéine p53	136
4.7	Inhibiteurs de la réparation de l'ADN	137
<b>5.</b>	<b>Synthèse d'ADN translésionnelle capacité éditoriale des polymérases d'ADN face aux lésions</b>	<b>138</b>
<b>6.</b>	<b>Influence de la dose sur la réparation</b>	<b>140</b>
6.1	Réparation aux faibles doses	140
6.2	Débit de dose et réparation	142
6.3	Effets hormétiques	142

<b>7.</b>	<b>Relation entre les processus de réparation de l'ADN et l'apoptose</b>	<b>143</b>
7.1	Réparation des mésappariements et apoptose	143
7.2	BER, NER et apoptose	143
7.3	Réparation de CDB et apoptose	143
7.4	Efficacité de la réparation et influence de l'apoptose	144
<b>8.</b>	<b>Mutagenèse radio-induite et transformation maligne</b>	<b>145</b>
<b>9.</b>	<b>Bibliographie</b>	<b>150</b>
<b>B-Effets sur les chromosomes</b>		<b>161</b>
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	<b>161</b>
<b>2.</b>	<b>Méthodes d'analyse des chromosomes</b>	<b>162</b>
2.1	Analyse des mitoses après coloration standard	162
2.2	Techniques de marquage en bandes	163
2.3	Techniques dynamiques : incorporation de BrdU	164
2.4	Incorporation de BrdU pendant le dernier cycle cellulaire	164
2.5	Incorporation de BrdU pendant plusieurs cycles et détection d'échanges de chromatides-sœurs	164
2.6	Techniques de marquage à haute résolution	165
2.7	Techniques de la peinture chromosomique : FISH et multi-FISH	166
2.8	Technique de marquage chromosomique par des sondes spécifiques avec analyse en cytofluorimétrie	168
2.9	Techniques de détection de micronoyaux	168
<b>3.</b>	<b>Signature cytogénétique des radiations ionisantes</b>	<b>170</b>
<b>4.</b>	<b>Aberrations chromosomiques</b>	<b>171</b>
4.1	Mécanismes de formation	171
4.2	Aberrations chromosomiques et chromatidiennes	175
4.3	Cellules folles ( <i>rogue cells</i> )	176
<b>5.</b>	<b>Relation entre le taux d'aberrations chromosomiques et la dose de rayonnement</b>	<b>177</b>
<b>6.</b>	<b>Aberrations chromosomiques radio-induites dans les lymphocytes et dosimétrie biologique</b>	<b>178</b>
6.1	Chromosomes dicentriques	178
6.2	Autres méthodes	179
6.3	Persistance des aberrations chromosomiques radio-induites implications pratiques	179
6.4	Irradiation partielle	180
6.5	Origine des aberrations chromosomiques	180
<b>7.</b>	<b>Instabilité chromosomique radio-induite</b>	<b>180</b>
7.1	Caryotype dans les tissus irradiés	180
7.2	Caryotype dans les cancers radio-induits	181
<b>8.</b>	<b>Bibliographie</b>	<b>182</b>

<b>Chapitre IV : Effets cellulaires des rayonnements ionisants</b>	<b>187</b>
<b>radiosensibilité, cycle cellulaire et mort cellulaire. V. Favaudon</b>	
<b>1. Préambule</b>	<b>187</b>
<b>2. Modèles expérimentaux et courbes de survie</b>	<b>188</b>
2.1 Détermination de la survie clonogénique	188
2.2 Modélisation de la courbe de survie. Historique	190
2.3 Hyper-radiosensibilité aux faibles doses de rayonnement	195
2.4 Courbes de survie avec épaulement : équation linéaire-quadratique	196
2.5 Origine du terme quadratique des courbes de survie	197
2.6 Courbes de survie en irradiation fractionnée	197
2.7 Réponse exponentielle en dose	198
<b>3. Radiosensibilité des cellules humaines</b>	<b>198</b>
<b>4. Effets liés à l'ensemencement, au débit de dose et au fractionnement de l'irradiation</b>	<b>201</b>
4.1 Lésions létales d'emblée (LLE)	201
4.2 Lésions potentiellement létales (LPL) : effets liés aux remaniements de l'environnement cellulaire post-irradiation	201
4.3 Lésions sub-létales (LSL) : effets liés au fractionnement et au débit de dose	202
4.4 Influence du débit de dose <i>in vivo</i> (tissus sains)	204
4.5 Effet de débit de dose inverse	205
<b>5. Stress oxydatif et effets des faibles doses</b>	<b>205</b>
5.1 Acteurs de la réponse au stress oxydatif	205
5.2 Hyper-radiosensibilité aux faibles doses	207
5.3 Réponse adaptative	208
5.4 Effet <i>bystander</i>	209
5.5 Réponse précoce à l'irradiation ( <i>effet W</i> )	210
5.6 Bilan des phénomènes impliquant le stress oxydatif	211
<b>6. Cycle cellulaire et rayonnement</b>	<b>212</b>
6.1 Principes généraux de la régulation du cycle cellulaire	212
6.2 Acteurs du cycle cellulaire	214
6.2.1 TP53 (p53)	215
6.2.2 ATM	216
6.2.3 pRB	216
6.3 Radiosensibilité et phases du cycle cellulaire	216
6.4 Redistribution radio-induite et réparation	217
6.4.1 Arrêt en G1	218
6.4.2 Arrêt en S	218
6.4.3 Arrêt en G2	220
<b>7. Mort cellulaire radio-induite</b>	<b>221</b>
7.1 Conséquences létales d'une irradiation	221
7.2 Mort immédiate	222
7.3 Arrêt irréversible en G1 et sénescence	222

7.4	Mort différée et mort mitotique	223
7.4.1	Mort différée	223
7.4.2	Mort mitotique	224
7.5	Apoptose ou mort cellulaire programmée	225
7.5.1	Caractéristiques morphologiques	226
7.5.2	Régulation de l'apoptose radio-induite	227
7.6	Autophagie	228
<b>8.</b>	<b>Conclusion</b>	<b>228</b>
	Que retenir	230
<b>9.</b>	<b>Bibliographie</b>	<b>234</b>

## **Chapitre V : Effets des rayonnements ionisants sur les tissus sains. *J. Bourhis*** **241**

	<b>Introduction</b>	<b>241</b>
<b>1.</b>	<b>Organisation schématique des tissus</b>	<b>247</b>
1.1	Tissus compartimentaux	247
1.2	Tissus non compartimentaux	247
1.3	Organisation tissulaire “en série” et “en parallèle”	247
1.4	Notion d'unité fonctionnelle	248
<b>2.</b>	<b>Effets tissulaires précoces de l'irradiation</b>	<b>250</b>
2.1	Principales caractéristiques des effets précoces	250
2.2	Particularités de certains types de tissus à réponse précoce	251
2.2.1	Épiderme	251
2.2.2	Muqueuses des voies aéro-digestives supérieures	253
2.2.3	Muqueuse intestinale	254
2.2.4	Muqueuse vésicale	255
2.2.5	Moelle hématopoïétique	256
<b>3.</b>	<b>Effets tissulaires à long terme de l'irradiation</b>	<b>258</b>
3.1	Généralités	258
3.2	Exemple d'effet tardif ubiquitaire : la fibrose radio-induite	260
<b>4.</b>	<b>Réponse de certains tissus à l'irradiation</b>	<b>262</b>
4.1	Cœur	262
4.2	Poumon	264
4.3	Foie	265
4.4	Rein	266
4.5	Glandes salivaires	267
4.6	Système nerveux	268
4.7	Gonades	270
4.7.1	Testicules	270
4.7.2	Ovaires	271
4.8	Œil	272
4.9	Os et cartilages	272
4.10	Thyroïde	272

<b>5.</b>	<b>Principaux facteurs influençant les effets tissulaires d'une irradiation</b>	<b>273</b>
5.1	Dose totale et dose par fraction	273
5.2	Intervalle entre les fractions	275
5.3	Durée totale de l'irradiation	276
5.4	Volume d'irradiation	277
5.5	Autres facteurs	278
<b>6.</b>	<b>Radioprotection des tissus sains</b>	<b>278</b>
<b>7.</b>	<b>Conclusion</b>	<b>279</b>
<b>8.</b>	<b>Bibliographie</b>	<b>279</b>

## **Chapitre VI : Bases biologiques de la radiothérapie. *E. Lartigau*** **289**

<b>1.</b>	<b>Radiocurabilité des tumeurs humaines</b>	<b>289</b>
1.1	Cellules-souches clonogènes	290
1.1.1	Séquence temporelle des effets biologiques	290
1.1.2	Coefficient de clonage	290
1.1.3	Évaluation de la clonogénicité (méthode des colonies)	291
1.1.4	Tests non clonogènes	291
1.2	Relation dose-effet	291
1.3	Réponse tumorale à l'irradiation	293
1.3.1	Vitesse de croissance des tumeurs humaines	295
1.3.2	Prolifération des cellules tumorales	297
1.3.3	Repopulation tumorale et cycle cellulaire	297
1.4	Radiosensibilité des tumeurs humaines	299
1.4.1	Cinétique de prolifération	299
1.4.2	Prolifération cellulaire en cours d'irradiation	300
1.4.3	Variations dans la proportion de cellules clonogènes	302
1.4.4	Radiosensibilité cellulaire	302
<b>2.</b>	<b>Effet oxygène</b>	<b>306</b>
2.1	Facteur d'amplification de l'oxygène	306
2.2	Hypoxie tissulaire	307
2.2.1	Hypoxie tumorale	307
2.2.2	Quantification de l'hypoxie tissulaire	309
2.2.3	Facteurs influençant l'oxygénation tumorale	311
2.2.4	Hypoxie et modulation du génome	312
2.3	Réoxygénation tumorale	312
2.3.1	Mécanismes de réoxygénation	313
2.3.2	Réoxygénation tumorale et traitements	313
2.3.3	Angiogénèse et radiothérapie	314
2.3.4	Chimiosensibilité et pression partielle en oxygène	315
2.4	Traitements des tumeurs hypoxiques	316
2.4.1	Données expérimentales sur les différents agents antihypoxiques	316
2.4.2	Données cliniques	318

<b>3.</b>	<b>Facteurs-temps et effet différentiel tumeurs/tissus sains</b>	<b>321</b>
3.1	Fractionnement en radiothérapie	321
3.2	Historique de l'étude du rôle des facteurs-temps	322
3.3	Mise en évidence de l'effet différentiel	322
3.3.1	Séparation des paramètres fractionnement et étalement : NSD	323
3.3.2	Données expérimentales et interprétation de l'effet différentiel dû au fractionnement	323
3.3.3	Effet de l'étalement	326
3.3.4	Hyperfractionnement et irradiation accélérée en clinique	328
3.4	Irradiation à faible débit de dose	330
3.4.1	Données expérimentales	330
3.4.2	Données cliniques	332
3.5	Autres sources possibles d'effets différentiels	333
3.5.1	Cinétique de prolifération	333
3.5.2	Réparation	333
3.5.3	Communications intercellulaires	333
<b>4.</b>	<b>Autres modalités cliniques</b>	<b>334</b>
4.1	Réirradiation	334
4.2	Associations radio-chimiothérapie	335
4.2.1	Mécanismes d'action	336
4.2.2	Recherche sur les mécanismes additifs et supra-additifs	336
4.2.3	Résultats cliniques	336
4.2.4	Schémas cliniques	337
4.2.5	Méta-analyse	338
<b>5.</b>	<b>Risque accepté et concept de dose optimale</b>	<b>339</b>
<b>6.</b>	<b>Bibliographie</b>	<b>340</b>

**Chapitre VII : Protons, neutrons et autres particules lourdes : implications en radiothérapie et en radioprotection. A. Wambersie** **349**

<b>1.</b>	<b>Efficacité biologique relative (EBR) : concept et données expérimentales</b>	<b>349</b>
1.1	Concept	349
1.1.1	Qualité du rayonnement	349
1.1.2	Définition	349
1.1.3	Facteurs influençant l'EBR	350
1.2	Rayonnement de référence pour la définition de l'EBR	350
1.3	Variation de l'EBR en fonction de la dose absorbée	350
1.4	Transfert linéique d'énergie (TEL) et EBR	351
<b>2.</b>	<b>Propriétés radiobiologiques des rayonnements à TEL élevé : implications en radiothérapie</b>	<b>353</b>
2.1	Introduction	353
2.2	TEL et effet oxygène	353
2.3	TEL et cycle cellulaire	355
2.4	TEL et phénomènes de réparation	355



2.5	Implications thérapeutiques des données radiobiologiques	355
2.6	Indications cliniques des rayonnements à TEL élevé	357
2.6.1	Cellules hypoxiques	357
2.6.2	Degré de différenciation et temps de doublement	357
2.7	Conclusion	357
<b>3.</b>	<b>Applications des hadrons en radiothérapie : bases radiobiologiques et physiques, évaluations cliniques</b>	<b>357</b>
3.1	Sélectivité physique et effet différentiel radiobiologique	357
3.1.1	Amélioration de la sélectivité physique de l'irradiation	357
3.1.2	Amélioration de l'effet différentiel radiobiologique	358
3.1.3	Combinaison des deux approches	358
3.2	Faisceaux de protons et amélioration de la sélectivité physique en radiothérapie	358
3.2.1	Distribution de la dose	358
3.2.2	TEL et EBR	358
3.2.3	Développement de la protonthérapie : aspects techniques	360
3.2.4	Résultats cliniques	360
3.3	Faisceaux de neutrons rapides et amélioration de l'effet différentiel radiobiologique	360
3.3.1	Aspects technologiques	360
3.3.2	Revue et conclusions des données cliniques	360
3.4	Faisceaux d'ion	361
3.4.1	Justification de l'application des faisceaux d'ions	361
3.4.2	Programmes de thérapie par ions	362
3.4.3	Ions hélium	363
<b>4.</b>	<b>EBR des rayonnements à TEL élevé : implications en radioprotection</b>	<b>363</b>
4.1	Introduction	363
4.2	EBR des neutrons de fission pour l'induction tumorale	364
4.3	EBR des neutrons pour la production d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains	365
4.4	Particules alpha	366
4.5	Importance du débit de dose dans les évaluations de l'EBR	367
<b>5.</b>	<b>Bibliographie</b>	<b>368</b>

## **Chapitre VIII : Effets des irradiations sur l'organisme humain. 375**

### **A. Effets des irradiations sur l'organisme humain. *M. Tubiana, R. Masse* 376**

<b>1.</b>	<b>Expositions de l'homme</b>	<b>376</b>
1.1	Irradiation naturelle	377
1.2	Expositions dues aux activités humaines	379
1.2.1	Augmentation de l'exposition naturelle	379
1.2.2	Production d'énergie d'origine nucléaire	379
1.2.3	Expositions professionnelles	380

<b>2.</b>	<b>Effets sur les différents tissus</b>	<b>380</b>
2.1	Irradiation totale de l'organisme	380
2.1.1	Dose létale 50 (DL50)	380
2.1.2	Effets hématologiques	381
2.1.3	Symptômes cliniques	382
2.1.4	Indications de l'irradiation <i>in toto</i>	384
2.1.5	Irradiation partielle	384
2.1.6	Séquelles de l'irradiation	385
2.2	Irradiation chronique	386
2.2.1	Effet sur les cellules sanguines	386
2.2.2	Effet sur la peau	386
2.2.3	Effet sur l'œil	387
2.2.4	Effet sur les gonades	387
<b>3.</b>	<b>Irradiation de l'embryon et du fœtus : effets tératogènes</b>	<b>388</b>
3.1	Effets sur les cellules et les tissus	388
3.2	Attitude pratique après irradiation, accidentelle ou délibérée, de l'embryon ou du fœtus	390
3.2.1	Période pré-implantatoire	391
3.2.2	Dose inférieure à 200 mSv	391
3.2.3	Dose supérieure à 200 mSv	391
<b>4.</b>	<b>Cancérogenèse</b>	<b>392</b>
4.1	Mécanismes de la radiocancérogenèse et mutations provoquées par l'irradiation	394
4.1.1	Les mécanismes de défense et les gardiens du génome	394
4.1.2	Relations intercellulaires	398
4.1.3	Rôle possible de l'effet <i>bystander</i> et de l'instabilité génétique dans la cancérogenèse	399
4.2	Apport de l'expérimentation animale	400
4.2.1	Homéostasie tissulaire, cancer et vieillissement	400
4.2.2	Relation dose-effet cancérogène	403
4.2.3	Irradiations hétérogènes	404
4.3	Enquêtes épidémiologiques	405
4.3.1	Survivants d'Hiroshima et de Nagasaki	405
4.3.2	Accident de Tchernobyl	407
4.3.3	Malades irradiés	409
4.3.4	Irradiations professionnelles	416
4.3.5	Le radon chez les mineurs et dans les habitations	417
4.3.6	Le risque des irradiations <i>in utero</i>	419
4.3.7	Contamination par des radionucléides émetteurs alpha à longue durée de vie	420
4.4	Effet des faibles doses	422
4.4.1	Seuil pratique	422
4.4.2	Validité de la relation linéaire sans seuil (RLSS)	422
4.4.3	Intérêt et inconvénients de la RLSS	425
<b>5.</b>	<b>Aspects cliniques</b>	<b>425</b>
5.1	Radiothérapie	426

5.2	Radiodiagnostic et médecine nucléaire	427
5.3	Irradiation professionnelle	428
<b>6.</b>	<b>Bibliographie</b>	<b>429</b>

## **B- Radiothérapie et traitement des irradiés.**

*J.-M. Cosset, T. Girinski, S. Helfre, P. Gourmelon* **439**

<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	<b>439</b>
<b>2.</b>	<b>Irradiations localisées</b>	<b>440</b>
2.1	Érythème et épithélite sèche	440
2.2	Épithélite exsudative	440
2.3	Radionécrose	441
2.4	Radiofibrose	442
<b>3.</b>	<b>Irradiations totales</b>	<b>442</b>
3.1	Phase prodromale	442
3.1.1	Au-dessous d'1 Gy	443
3.1.2	Entre 1 et 2 Gy	443
3.1.3	Entre 2 et 4 Gy	443
3.1.4	Entre 4 et 8 Gy	443
3.1.5	Au-delà de 8 Gy	443
3.1.6	Bilan	444
3.1.7	Principes thérapeutiques	445
3.2	Phase de latence	445
3.3	Phase aiguë	447
<b>4.</b>	<b>Conclusion</b>	<b>448</b>
<b>5.</b>	<b>Bibliographie</b>	<b>448</b>

## **C- Effets héréditaires des rayonnements ionisants. J.-J. Cassiman** **451**

<b>1.</b>	<b>Génome humain</b>	<b>452</b>
<b>2.</b>	<b>Maladies mendéliennes</b>	<b>454</b>
<b>3.</b>	<b>Nature moléculaire des mutations</b>	<b>455</b>
3.1	Différences du taux de mutations spontanées selon le sexe	456
3.2	Charge mutationnelle chez l'homme	457
3.3	Polymorphismes mononucléotidiques	458
<b>4.</b>	<b>Corrélations génotype-phénotype</b>	<b>459</b>
4.1	Hétérogénéité génétique	459
4.2	Empreinte génétique et facteurs épigénétiques	459
<b>5.</b>	<b>Maladies multifactorielles</b>	<b>460</b>
5.1	Anomalies congénitales	462
5.2	Mécanismes de réparation de l'ADN	462

<b>6.</b>	<b>Lésions des rayonnements pour la lignée germinale</b>	<b>463</b>
6.1	Composante mutationnelle	464
6.2	Effets transgénérationnels	468
<b>7.</b>	<b>Bibliographie</b>	<b>470</b>
<b>D - Radiotoxicologie. <i>M. Bourguignon, R. Masse</i></b>		<b>473</b>
<b>1.</b>	<b>Toxiques nucléaires</b>	<b>474</b>
1.1	Radionucléides naturels	474
1.2	Radionucléides artificiels	475
<b>2.</b>	<b>Voies de contamination et comportements biologiques</b>	<b>478</b>
2.1	Voie pulmonaire	478
2.1.1	Dépôt dans les voies aériennes	478
2.1.2	Clairance particulaire	479
2.2	Passage au travers de la peau	480
2.3	Contamination digestive	480
2.4	Cas des radiopharmaceutiques	481
2.5	Transfert vers les organes et fixation des radionucléides	482
2.6	Évaluation des doses	484
<b>3.</b>	<b>Mesure de la contamination : bilan radiotoxicologique</b>	<b>485</b>
3.1	Analyses radiotoxicologiques	485
3.2	Anthropogammamétrie	486
<b>4.</b>	<b>Bibliographie</b>	<b>486</b>
<b>E - Radioprotection et réglementation. <i>M. Bourguignon</i></b>		<b>489</b>
<b>1.</b>	<b>Organisations internationales</b>	<b>489</b>
<b>2.</b>	<b>Effets des rayonnements ionisants</b>	<b>490</b>
2.1	Effets déterministes	491
2.2	Effets stochastiques	491
<b>3.</b>	<b>Quantification des expositions</b>	<b>492</b>
3.1	Dose absorbée	492
3.2	Dose équivalente	492
3.3	Dose efficace	493
3.4	Dose engagée	493
3.5	Dose collective	493
3.6	Dose contrôlable ou maîtrisable	494
<b>4.</b>	<b>Application des principes de radioprotection</b>	<b>494</b>
4.1	Principe de justification	494
4.2	Principe d'optimisation	494
4.3	Principe de limitation des doses	495
<b>5.</b>	<b>Organisation de la radioprotection</b>	<b>495</b>
5.1	Règles principales	496

5.1.1	Responsabilité des acteurs	496
5.1.2	Installations	496
5.2	Radioprotection des travailleurs	497
5.3	Radioprotection du public	498
5.4	Radioprotection des patients	499
5.5	Radioprotection des personnes en situation d'urgence radiologique	501
5.6	Radioprotection des personnes en situation d'exposition durable	502
<b>6.</b>	<b>Bibliographie</b>	<b>502</b>



I

<b>1.</b>	<b>Effets physiques initiaux d'une irradiation</b>	<b>3</b>
1.1	Ionisations-excitations	
1.2	Interactions entre particules chargées et électrons du milieu	
1.3	Ralentissement et parcours des particules chargées	
1.4	Effets des collisions sur le milieu irradié	
<b>2.</b>	<b>Grandeurs et unités</b>	<b>10</b>
2.1	Transfert et absorption de l'énergie	
2.2	Dose absorbée (D)	
2.2.1	<i>Définition</i>	
2.2.2	<i>Dose absorbée et densité d'ionisation</i>	
2.3	Dose équivalente (H)	
2.3.1	<i>De la dose absorbée à la dose équivalente</i>	
2.3.2	<i>Dose équivalente dans un tissu ou un organe</i>	
2.4	Dose efficace	
2.4.1	<i>Concept de dose efficace</i>	
2.4.2	<i>Définition</i>	
2.4.3	<i>Application pratique</i>	
<b>3.</b>	<b>Microdosimétrie</b>	<b>15</b>
3.1	Distribution de l'énergie à l'échelle microscopique	
3.2	Transfert d'énergie linéique (TEL)	
3.3	Principe et technique	
3.3.1	<i>Principe de la microdosimétrie</i>	
3.3.2	<i>Méthode de mesure</i>	
3.3.3	<i>Grandeurs microdosimétriques</i>	
3.4	Spectres microdosimétriques	
3.4.1	<i>Radiothérapie externe par faisceaux de photons et d'électrons</i>	
3.4.2	<i>Applications en curiethérapie</i>	
3.4.3	<i>Thérapie par faisceaux de hadrons (neutrons rapides, protons, ions)</i>	
<b>4.</b>	<b>Irradiation et dépôts d'énergie dans les structures cellulaires contenant l'ADN</b>	<b>23</b>
4.1	Structures cellulaires-cibles contenant l'ADN	
4.2	Trajectoires des particules ionisantes	
4.3	Distribution des ionisations et des grappes le long des trajectoires des particules ionisantes	
4.4	Événements K	
4.4.1	<i>Phénomènes physiques</i>	
4.4.2	<i>Interprétation radiobiologique</i>	
4.5	Dépôts d'énergie au niveau des différentes structures cellulaires-cibles	
4.5.1	<i>Rayonnements à TEL faible, électrons et fins de trajectoire</i>	
4.5.2	<i>Rayonnements à TEL élevé</i>	
4.5.3	<i>Influence du débit de dose</i>	
4.6	Applications aux conditions de la radioprotection	
<b>5.</b>	<b>Bibliographie</b>	<b>35</b>



# Effets physiques initiaux d'une irradiation. Grandeurs et unités. Microdosimétrie

ANDRÉ WAMBERSIE

## 1. Effets physiques initiaux d'une irradiation

### 1.1. IONISATIONS-EXCITATIONS

Les effets biologiques résultant d'une exposition aux rayonnements ionisants sont l'aboutissement d'une longue chaîne de phénomènes, déclenchée par le passage du rayonnement dans le milieu (Tubiana *et al.* 1986, 1990).

Les rayonnements ionisants peuvent être directement ou indirectement ionisants :

– *les rayonnements directement ionisants* sont constitués de particules chargées : électrons, protons ou ions lourds. Ils créent des ionisations (et des excitations) dans le milieu qu'ils traversent, à l'occasion d'interactions avec les électrons se trouvant au voisinage de leur trajectoire ;

– *les rayonnements indirectement ionisants* sont constitués de particules non chargées, photons et neutrons, qui produisent des ionisations par l'intermédiaire des particules chargées qu'elles mettent en mouvement au sein du milieu. Il s'agit d'électrons secondaires dans le cas des photons, et de protons secondaires dans le cas des neutrons.

*Les événements initiaux sont les ionisations et excitations des atomes et molécules au long des trajectoires des particules ionisantes. Ces perturbations physiques entraînent des réactions physico-chimiques, puis chimiques et finalement des effets biologiques.*

Dans la matière, les électrons appartiennent à des édifices structurés comme les atomes, les molécules, les ions. Pour détacher un électron, et provoquer ainsi une ionisation, il faut fournir une énergie égale à son *énergie de liaison* (W).

Dans les atomes, les énergies de liaison ont des valeurs dont le Tableau I donne quelques exemples. À l'état fondamental, les électrons occupent les places disponibles dans les positions (orbites) les plus fortement liées. L'énergie de liaison de l'électron le plus périphérique, qui correspond au *premier potentiel d'ionisation*, est de l'ordre de 10 eV (W = 13,6 eV pour l'atome H).

**Tableau I :****Énergie de liaison des électrons (eV) (d'après Tubiana *et al.* 1986).**

ATOMES					
Atome	Z	COUCHE			
		K	L	M	N
H	1	<u>13,6</u>	(3,4)	(1,5)	
C	6	284	<u>11,2</u>		
O	8	532	13,6		
P	15	2142	128	<u>10,9</u>	
Ca	20	4038	346	47	<u>6,1</u>

Pour les couches L, M, N... on a seulement indiqué l'énergie de liaison la plus faible.

Les valeurs soulignées représentent l'énergie de liaison de l'électron le plus faiblement lié (= premier potentiel d'ionisation).

MOLECULES	
H <sub>2</sub>	<u>15,6</u>
O <sub>2</sub>	<u>12,5</u>
H <sub>2</sub> O	<u>12,6</u>
NO <sub>2</sub>	<u>11</u>
CO <sub>2</sub>	<u>14,4</u>

Un électron peut être porté sur une orbite plus externe, normalement vide, ce qui réalise une *excitation* de l'atome. Par exemple, dans l'atome H, on peut porter l'électron de la couche K vers la couche L en lui fournissant une énergie de 10,2 eV.

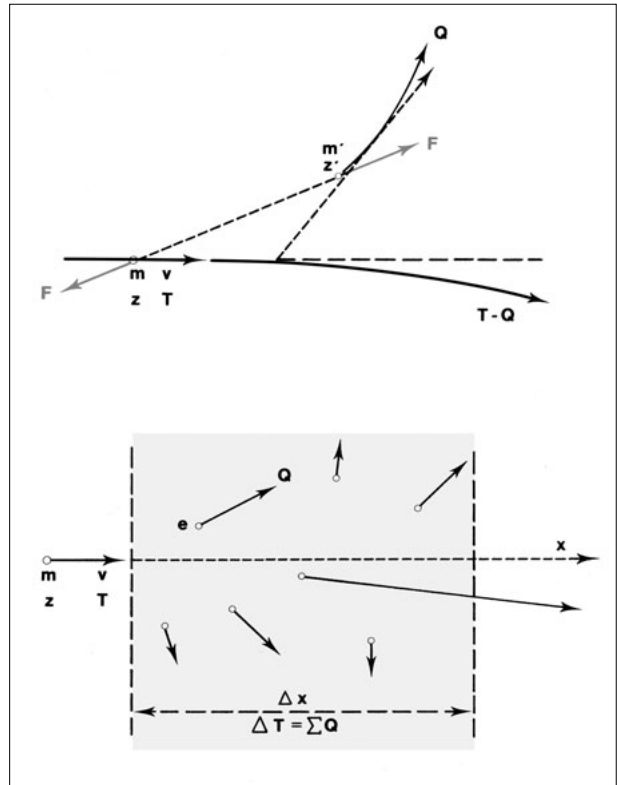
Dans les molécules, l'énergie à fournir pour extraire un des électrons les plus périphériques (premier potentiel d'ionisation moléculaire) est, comme pour les atomes, de l'ordre de 10 eV. Des énergies un peu plus faibles peuvent produire des états moléculaires excités.

*L'énergie d'ionisation est nettement supérieure à l'énergie de liaison intramoléculaire ("liaison chimique").* Celle-ci est, par exemple, de 4,9 eV pour la liaison C=C et de 5,16 eV pour la liaison H-OH. La molécule ionisée présente un excédent d'énergie interne égal à l'énergie de liaison électronique fournie pour provoquer l'ionisation. Cet excédent d'énergie est donc largement suffisant pour entraîner la dissociation de la molécule. L'excitation moléculaire peut avoir la même conséquence. Effectivement, certaines radiolésions dans l'ADN peuvent être induites par des électrons de faible énergie (< 10 eV) qui peuvent parfois produire une double rupture de chaîne d'ADN (Boudaiffa *et al.* 2000).

## 1.2. INTERACTIONS ENTRE PARTICULES CHARGÉES ET ÉLECTRONS DU MILIEU

Les interactions entre les particules chargées en mouvement et les électrons du milieu qu'elles traversent sont la cause essentielle du ralentissement des particules. Par ailleurs, elles sont à l'origine de l'absorption d'énergie par le milieu et des effets qui en résultent.

Le mécanisme de l'interaction est commun à toutes les particules chargées (Fig. 1). Pendant le bref passage de la particule au voisinage de l'électron du milieu, une force coulombienne (d'attraction ou de répulsion) s'exerce entre les deux charges électriques et communique une impulsion à l'électron. Il y a donc un transfert à l'électron d'une énergie  $Q$  qui est prélevée sur l'énergie cinétique  $E$  de la particule incidente.



**Figure 1 :**  
Collision des particules chargées avec les électrons du milieu.

**A,** la particule incidente est un électron (masse  $m$ , charge  $z$ , vitesse  $v$ , énergie  $E$ ). La force de Coulomb ( $F$ ) qui s'exerce entre la particule incidente et un électron du milieu entraîne le transfert à celui-ci d'une énergie  $Q$  qui est prélevée sur l'énergie  $E$  de la particule incidente. Le transfert  $Q$  dépend de la vitesse  $v$  et de la charge  $z$  de la particule incidente. **B,** pouvoir de ralentissement. Sur une distance  $x$ , la particule perd une énergie  $T$  égale à la somme des transferts  $Q$  ( $\Sigma Q$ ) au cours des collisions subies sur cette distance. Le pouvoir de ralentissement est défini par  $S = E/x$  ; il dépend (comme  $Q$ ) de la vitesse et de la charge de la particule incidente.

Le transfert d'énergie a une valeur maximale  $Q_{\max}$  lors d'un *choc frontal*, l'électron étant sur la trajectoire de la particule incidente.  $Q_{\max}$  dépend de la masse de la particule :

- si la particule incidente est un électron, toute son énergie cinétique peut être transférée à un électron du milieu et  $Q_{\max} = E$ . Toutefois, comme il n'est pas possible de discerner l'électron incident de l'électron-cible, on convient de considérer comme particule cible celle qui a l'énergie la plus faible : ceci revient à admettre que  $Q_{\max} = E/2$  ;

- pour une particule de masse  $M$  très supérieure à la masse  $m$  de l'électron,  $Q_{\max} \approx 4 Em/M$ . Par exemple, un proton ne peut au maximum transférer à un électron que 0,2 % de son énergie cinétique.

Pour des collisions éloignées, le transfert  $Q$  dépend de la distance  $h$  entre l'électron et la trajectoire de la particule, de la vitesse  $v$  et de la charge  $z$  de celle-ci :

$$Q \approx K (1/h^2) (z^2/v^2)$$

Pour des collisions éloignées, le transfert  $Q$  diminue rapidement lorsque  $h$  augmente. Par exemple, un électron projectile de 1 MeV transfère à un électron du milieu  $Q = 1$  keV pour  $h = 10^{-6}$  m et  $Q = 10$  eV pour  $h = 10^{-5}$  m. Cet exemple illustre l'influence de la distance  $h$  pour les collisions éloignées avec faible transfert.

Par ailleurs, pour une distance donnée, le transfert  $Q$  est d'autant plus grand que la vitesse de la particule est plus faible car l'impulsion communiquée croît avec la durée de l'interaction. Par exemple,  $Q$  est 10 fois plus élevé pour un électron de 10 keV ( $v = 6.10^9$  m/s = 0,2  $c$ ) que pour un électron de 1 MeV ( $v \approx c$ ,  $c$  étant la vitesse de la lumière). Un proton de 20 MeV a la même vitesse qu'un électron de 10 keV et produit le même transfert.

Enfin, le transfert  $Q$  croît avec la charge  $z$  de la particule, proportionnellement à  $z^2$ . Par exemple, pour une particule alpha ( $z = 2$ ) de 80 MeV,  $Q$  est 4 fois plus élevé que pour un proton ayant la même vitesse, soit une énergie de 20 MeV.

À côté des interactions avec les électrons du milieu, une autre cause de ralentissement des particules chargées est l'interaction avec les noyaux qui entraîne l'apparition des *photons de freinage (Bremsstrahlung)*. Ce mécanisme a une application très importante : la production de rayons X par les électrons rapides projetés sur une cible de  $Z$  élevé (tubes à rayons X). Dans les milieux biologiques, le ralentissement par freinage des électrons (ou autres particules chargées) est d'importance très secondaire.

### 1.3. RALENTISSEMENT ET PARCOURS DES PARTICULES CHARGÉES

Lorsqu'une particule chargée parcourt un petit segment  $x$  de sa trajectoire, elle subit de nombreuses collisions avec les électrons qui se trouvent au voisinage de sa trajectoire à des distances variées  $h$ , auxquelles correspondent des transferts  $Q$  variés. La somme de tous ces transferts  $Q$  représente l'énergie  $E$  perdue par la particule au long de  $x$  (fig. 1B).

*Le rapport  $S = E/x$  définit le pouvoir de ralentissement (par collision) de la particule dans le milieu.*  $S$  dépend de la vitesse  $v$  et de la charge  $z$  de la particule. Si l'on considère, en première approximation, que pour chacune des collisions le transfert  $Q$  est proportionnel à  $z^2/v^2$ ,  $E$  et donc  $S$  sont également proportionnels à  $z^2/v^2$ . Une formule plus exacte, établie par Bethe, tient compte des collisions rapprochées et du rôle joué par la liaison de l'électron à l'atome dans les transferts  $Q$  (Blanc 1973).

À vitesse égale (les énergies cinétiques correspondantes étant dans le rapport des masses), toutes les particules portant une seule charge (électrons, protons, deutons...) ont le même pouvoir de ralentissement. Pour les protons d'énergie  $E_p$ , le pouvoir de ralentissement est le même que celui des électrons d'énergie  $E_e = E_p/1830$  et des deutons d'énergie  $E_d = 2E_p$ . Pour une particule alpha ( $z = 2$ ), de même vitesse, d'énergie  $E_\alpha = 4E_p$ , le pouvoir de ralentissement est 4 fois plus élevé. Ces différences de pouvoir de ralentissement, selon la vitesse et la nature des particules, influencent leurs propriétés radiobiologiques (chap. VII).

Une particule d'énergie initiale  $E_0$  traversant un milieu perd progressivement son énergie sur une distance  $R$  qui représente son parcours. Les relations entre le parcours  $R$  de quelques particules lourdes chargées et leur énergie cinétique initiale  $E_0$  sont données dans le Tableau II à titre d'exemple.

**Tableau II :**

**Particules lourdes chargées (d'après Tubiana *et al.* 1986).  
Relation entre le parcours  $R$  dans l'eau et l'énergie cinétique initiale  $E_0$ .**

PARTICULE			PARCOURS R		
Nom	Symbole	Masse*	5 cm	10 cm	15 cm
			Énergie cinétique $E_0$ (MeV)		
Proton	H <sup>+</sup>	1	79	117	145
Deuton	<sup>2</sup> H <sup>+</sup>	2	108	159	199
Ion hélium ( $\alpha$ )	He <sup>++</sup>	4	297	464	584
Ion carbone	C <sup>6+</sup>	12	1 752	2 620	3 332
Ion néon	Ne <sup>10+</sup>	20	3 420	5 918	7 575

\*Valeur approchée, en prenant pour unité la masse du proton.

Pour les particules lourdes, les déviations causées par les collisions sont infimes ; les trajectoires sont rectilignes et leur longueur ne présente que peu de fluctuations d'une particule à l'autre.

Pour les électrons, les collisions éloignées ne provoquent qu'une infime déviation, mais les rares collisions rapprochées entraînent une déviation importante : la trajectoire est faite de segments rectilignes avec quelques brusques angulations. La fin de la trajectoire est très contournée. Les collisions rapprochées provoquent des pertes d'énergie élevées, variables d'un électron à l'autre, et les longueurs de trajectoires présentent une fluctuation importante. Ces phénomènes expliquent la forme des courbes de rendement en profondeur des faisceaux d'électrons utilisés en radiothérapie.

Les tableaux III et IV donnent, respectivement, pour les protons et les électrons, les parcours  $R$  et les pouvoirs de ralentissement  $S_0$  dans l'eau en fonction de leur énergie cinétique initiale  $E_0$ .

**Tableau III :**

**Protons (d'après Tubiana *et al.* 1986).  
Parcours  $R$  et pouvoir de ralentissement  $S_0$  dans l'eau en fonction de l'énergie cinétique initiale  $E_0$ .**

$E_0$ (MeV)	1	5	10	50	100	150
$S_0$ (keV/ $\mu$ m)*	26,8	8	4,6	1,3	0,74	0,55
$R$ (cm)	—	0,034	0,12	2,13	7,64	15

\* $S_0$  représente le pouvoir de ralentissement des protons ayant l'énergie  $E_0$  indiquée. Il augmente en profondeur à mesure que l'énergie des particules diminue.

Tableau IV :

Électrons.

Parcours R et pouvoir de ralentissement  $S_0$  dans l'eau en fonction de l'énergie cinétique initiale  $E_0$ .

$E_0$ (keV)	10	30	50	100
$S_0$ (keV/ $\mu\text{m}$ )*	2,3	0,99	0,67	0,42
R ( $\mu\text{m}$ ) 5	20	50	150	
$E_0$ (MeV)	0,5	1	5	10
$S_0$ (keV/ $\mu\text{m}$ )*	0,20	0,19	2,5	0,19
R (cm) 0,2	0,5	2,5	5	

\*Le pouvoir de ralentissement  $S_0$  représente la valeur moyenne du taux de perte d'énergie qui présente une fluctuation statistique. Le parcours indiqué R est calculé à partir du coefficient de ralentissement : il représente schématiquement la longueur moyenne de la trajectoire.

#### 1.4. EFFETS DES COLLISIONS SUR LE MILIEU IRRADIÉ

La conséquence d'une collision dépend de l'énergie Q transférée à l'électron du milieu (Fig. 2).

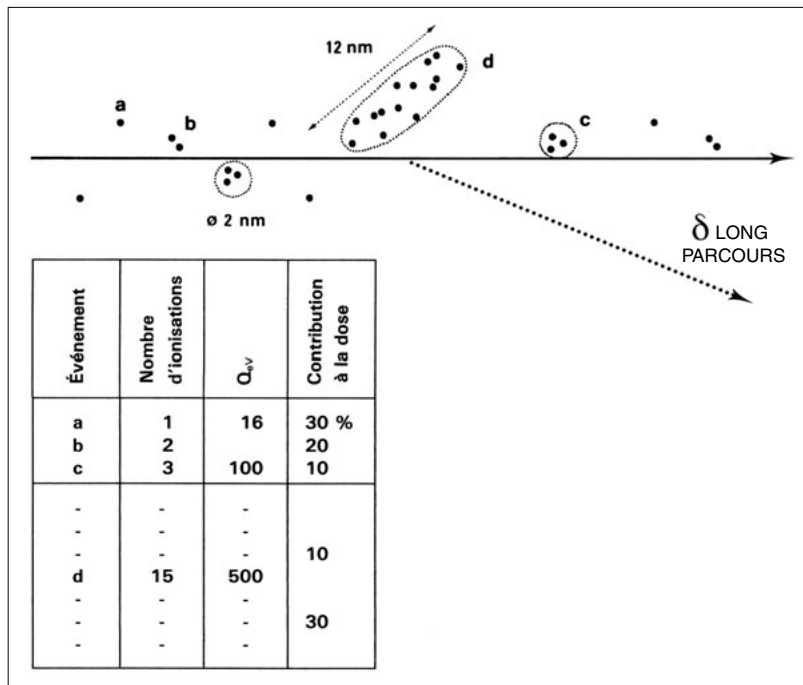


Figure 2 :

Distribution des ionisations résultant des collisions de la particule incidente avec les électrons du milieu (les trajectoires de la particule incidente et de l'électron  $\delta$  sont supposées rectilignes) (d'après Tubiana *et al.* 1986).

Si le transfert d'énergie Q, résultant d'une collision, est supérieur à l'énergie de liaison (supposée = 10 eV) et selon l'importance de ce transfert d'énergie, il se produit dans le milieu  $n = Q/W$  ionisations. Différents types d'événements (correspondant à différentes distributions des ionisations) sont schématisés sur la figure :

a, b : 1 ou 2 ionisations produites le long de la trajectoire ;

c, d : “grappe” contenant un nombre variable d’ionisations (par exemple, 3 et 15 ionisations représentées sur la figure ; les dimensions de ces grappes sont respectivement de 2 et 12 nm). La distance moyenne entre les événements dépend du type de particule et de son énergie. Pour un proton de 1 MeV, les grappes de diamètre 2 nm sont jointives. Trait interrompu : mise en mouvement d’un électron  $\delta$  qui décrit une trajectoire distincte (énergie cinétique > 100 eV).

Les événements correspondant à la production d’1 ionisation sont respectivement 3 ou 10 fois plus fréquents que ceux correspondant à la production de 2 ou 3 ionisations (voir encadré). Les contributions à la dose absorbée de ces événements sont respectivement de 30 % (1 ionisation), 20 % (2 ionisations) et 10 % (3 ionisations). Les événements correspondant à la production de grappes contenant au moins 4 ionisations interviennent pour 40 % dans la contribution à la dose absorbée.

$Q < W$

Si  $Q$  est un peu inférieur à l’énergie de liaison  $W$  (soit 10 eV), l’électron mis en mouvement n’est pas détaché de la structure atomique ou moléculaire à laquelle il appartient. Il peut être porté à un niveau énergétique plus élevé (*excitation*). Les transferts  $Q$  encore plus faibles sont finalement communiqués à la molécule pour accroître son énergie de translation, rotation ou vibration, formes thermiques de l’énergie.

$Q > W$

Si  $Q$  est supérieur à  $W$ , il se produit une ionisation : l’électron mis en mouvement emporte une énergie cinétique  $Q - W$  qui va être transférée au milieu au cours de nouvelles ionisations, excitations et nouveaux transferts thermiques.

Un électron en mouvement est dit *électron de subexcitation* lorsque son énergie cinétique est réduite à une valeur inférieure au premier potentiel d’excitation (6,6 eV pour l’eau) et il est dit *thermique* lorsque son énergie est réduite à environ 0,02 eV. La durée entre la mise en mouvement de l’électron et sa thermalisation est inférieure à  $10^{-12}$  s.

Si  $Q$  n’excède pas quelques centaines d’eV, l’énergie cinétique de l’électron est absorbée au voisinage immédiat de son point d’origine et il se forme une “grappe” d’ionisations (et d’excitations).

Si  $Q$  est plus élevé, l’électron décrit une trajectoire distincte de la trajectoire de la particule primaire. On l’appelle électron delta ( $\delta$ ). Par définition, on considère comme électron delta les électrons secondaires dont l’énergie cinétique est supérieure à une valeur conventionnelle, généralement fixée à 100 eV.

L’énergie  $E$  perdue par la particule parcourant un petit segment  $x$  de sa trajectoire se répartit schématiquement comme suit :

- 40 % en transferts pour lesquels  $Q > 100$  eV (électrons  $\delta$ ),
- 30 % en transferts pour lesquels  $100 > Q > 10$  eV (ionisations)
- 30 % en transferts pour lesquels  $Q < 10$  eV (excitations, transferts thermiques).

Cette répartition est essentiellement liée à la fréquence relative des collisions plus ou moins lointaines qui est fixée par la distribution spatiale des électrons du milieu. Elle dépend peu de la vitesse de la particule et de sa charge, donc de son pouvoir de ralentissement.

Par ailleurs, cette répartition reste constante tout au long de la trajectoire de la particule. Elle se retrouve au long de la trajectoire des  $\delta$ , des  $\delta$  de deuxième génération qu'ils produisent, etc. Finalement, au terme de la dégradation des  $\delta$ , l'énergie déposée dans le milieu est partagée à peu près également entre ionisations, d'une part, et excitations et transferts thermiques, d'autre part. Ainsi, dans le cas d'électrons, pour une ionisation produite dans l'eau (ou un milieu biologique), ce qui demande en moyenne 16 eV, l'énergie moyenne absorbée par le milieu est  $\bar{W} = 32$  eV.  $\bar{W}$  est appelée *énergie moyenne par ionisation*.

L'énergie moyenne dissipée dans un gaz par paire d'ions formée  $\bar{W}$  est le quotient de E par N, dans lequel N est le nombre moyen de paires d'ions formées lorsque l'énergie cinétique initiale E d'une particule chargée est complètement dissipée dans le gaz. On a donc :

$$\bar{W} = E / N$$

L'unité est le joule J.  $\bar{W}$  peut aussi être exprimée en eV. Il résulte de cette définition que les ions produits par le rayonnement de freinage ou autres rayonnements secondaires émis par les particules chargées sont compris dans N.

$\bar{W}$  dépend peu de la vitesse et de la charge de la particule. Une particule de 1 MeV dont l'énergie est totalement absorbée produit, au long de sa trajectoire et des trajectoires des  $\delta$ ,  $10^6/32 = 3 \cdot 10^4$  ionisations.

La densité linéique des ionisations en un point de la trajectoire est  $S/\bar{W}$ , où S représente le pouvoir de ralentissement de la particule dans le milieu. Un électron de 1 MeV perd sur 1 mm de sa trajectoire une énergie de 200 keV et crée 6 000 ionisations (6 ionisations/ $\mu\text{m}$ ).

L'ensemble de ces phénomènes aboutit au fait que le rayonnement a cédé une certaine quantité d'énergie au milieu irradié. Ceci conduit au concept de la dose absorbée. La distribution, à l'échelle des cellules et structures subcellulaires, de l'énergie cédée/absorbée est étudiée dans la section 4.

## 2. Grandeurs et unités

### 2.1. TRANSFERT ET ABSORPTION DE L'ÉNERGIE

Les grandeurs dosimétriques sont définies dans le but de fournir une mesure physique qui puisse être corrélée le mieux possible avec les effets de l'irradiation (ICRU 2006).

Lors des interactions des rayonnements avec la matière, on observe une série de phénomènes au cours desquels l'énergie des particules incidentes est transférée à d'autres particules et finalement absorbée dans la matière. Les grandeurs dosimétriques qui décrivent ces phénomènes concernent le transfert de l'énergie et l'absorption de l'énergie (BIPM 1998, ICRU 1993b & 1998).

La *dose absorbée* exprime, en un point du milieu, la quantité d'énergie que le rayonnement traversant le milieu dépose au voisinage de ce point.



## 2.2. DOSE ABSORBÉE (D)

### 2.2.1 DÉFINITION

La dose absorbée  $D$  est le quotient de  $dE$  par  $dm$ , dans lequel  $dE$  est l'énergie déposée dans une masse de matière  $dm$ . On a donc :

$$D = dE / dm$$

où  $dE$  est égal à l'énergie cinétique de toutes les particules ionisantes (chargées ou non chargées) qui entrent dans le volume comprenant  $dm$ , moins la somme des énergies cinétiques de toutes les particules ionisantes (chargées ou non chargées) qui quittent ce volume, plus la somme de tous les changements des énergies au repos  $Q$  des noyaux et particules élémentaires impliquées dans les interactions ( $Q > 0$  : diminution de l'énergie au repos ;  $Q < 0$  : augmentation de l'énergie au repos).

La dose absorbée s'exprime en  $J\ kg^{-1}$ . L'unité de dose absorbée est le gray (Gy), qui est égal à 1 joule par kilogramme.

### 2.2.2 DOSE ABSORBÉE ET DENSITÉ D'IONISATION

Une dose de 1 Gy (=  $60 \cdot 10^{17}$  eV/kg) correspond à une densité d'ionisations de  $2 \cdot 10^{17}$  ionisations par kg, soit  $2 \cdot 10^5$  ionisations pour une cellule de masse  $10^{-9}$  g (en admettant, dans l'eau ou les milieux biologiques,  $\overline{W} = 32$  eV, voir p. 10).

La dose absorbée permet de quantifier l'exposition aux rayonnements ionisants de tout système biologique ou matériau. C'est une grandeur fondamentale qui peut être utilisée dans tous les domaines d'application des rayonnements ionisants.

Les effets physiques, chimique et biologiques produits par une irradiation sont liés à la dose absorbée et différentes méthodes ont été mises au point pour la mesurer. La précision obtenue dépend des techniques. Les exigences concernant la précision ne sont évidemment pas les mêmes en radiothérapie et en radioprotection.

## 2.3. DOSE ÉQUIVALENTE (H)

### 2.3.1 DE LA DOSE ABSORBÉE À LA DOSE ÉQUIVALENTE

Bien que les effets biologiques dépendent directement de la dose absorbée, celle-ci seule ne permet pas de prédire les effets biologiques ou cliniques. D'autres facteurs doivent être pris en compte, comme la distribution de la dose dans le temps, le système biologique et le type d'effet biologique, ainsi que la qualité du rayonnement. Celle-ci est définie par la nature des particules et leur spectre d'énergie.

Pour tenir compte de la qualité du rayonnement, le concept de dose équivalente a été défini pour les besoins de la radioprotection (ICRU 1980 & 1993, ICRP, 1991 & 2007). Ce concept introduit, en plus de la quantité d'énergie absorbée, un facteur  $W_R$  qui tient compte des différences de nocivité

biologique des rayonnements ionisants, donc de l'importance du risque que ces irradiations font encourir, à dose absorbée égale.

### 2.3.2 DOSE ÉQUIVALENTE DANS UN TISSU OU UN ORGANE

En radioprotection, la dose équivalente dans un tissu ou organe T, irradié par un rayonnement R, est la dose absorbée moyenne,  $D_{T,R}$ , dans ce tissu ou cet organe, pondérée pour la qualité du rayonnement (ICRP 1991 & 2007, CE 1996 & 1997) :

$$H_{T,R} = W_R D_{T,R}$$

Les facteurs de pondération radiologiques  $W_R$  (pour la qualité du rayonnement) sont définis pour un rayonnement R incident sur le corps. Les valeurs de  $W_R$  sont indiquées dans le Tableau V.

**Tableau V :**

**Valeurs du facteur de pondération radiologique  $W_R$  (ICRP 2007).**

TYPE DE RAYONNEMENT <sup>(a)</sup>	FACTEUR DE PONDÉRATION RADIOLOGIQUE $W_R$
Photons	1
Electrons <sup>(b)</sup> et muons	1
Protons et pions chargés	2
Particules alpha, fragments de fission, ions lourds	20
Neutrons <sup>(c)</sup> : fonction continue de l'énergie	

(a)valeurs définies pour un rayonnement incident sur le corps ou, en cas de contamination interne, émis par le radionucléide incorporé.

(b)sauf pour les précurseurs de l'ADN marqués au tritium et émetteurs d'électrons Auger.

(c) $W_R$  est égal à 2,5 pour des neutrons d'énergie inférieure à  $\approx 10$  keV, puis augmente en fonction de l'énergie pour atteindre une valeur maximale de  $\approx 20$  à 1 MeV.  $W_R$  diminue ensuite avec l'énergie. Pour des énergies supérieures à 1 GeV,  $W_R = 2,5$ .

La dose équivalente s'exprime en joule par kilogramme (comme la dose absorbée). L'unité de dose équivalente est le sievert (Sv) qui est égal à 1 J/kg pour un rayonnement pour lequel  $W_R = 1$ .

Le DARI (dose annuelle due au rayonnement interne) a été proposé comme sous-unité du sievert (Garwin & Charpak 2001, de Thé & Tubiana, 2001). Il est égal à la dose annuelle délivrée à l'organisme par les radioéléments naturels incorporés dans les tissus (essentiellement le potassium 40 et le carbone 14), soit  $\sim 0,2$  mSv par an. La concentration corporelle moyenne du potassium 40 est de  $\sim 60$  Bq/kg, correspondant à une dose annuelle de  $\sim 0,18$  mSv. L'intérêt du DARI est qu'il varie peu d'une région du globe à l'autre, compte tenu du contrôle homéostatique très rigoureux auquel le potassium est soumis.

La dose équivalente ne peut pas se mesurer, elle se calcule. En cas d'irradiation interne,  $W_R$  est choisi en tenant compte de l'émission du(des) radionucléide(s) incorporés. Ainsi, une dose absorbée au squelette de 10 mGy, délivrée par irradiation externe au moyen de rayons x ou gamma, équivaut à 10 mSv car, pour ces rayonnements,  $W_R$  est égal à 1 (c'est la valeur de référence). En

revanche, elle entraîne un risque équivalent à celui d'une dose absorbée de 0,5 mGy délivrée par le radium 226, car celui-ci émet des particules alpha dont le facteur de pondération est égal à 20. Ainsi :

- 10 mSv = 10 mGy x 1 dans le cas de rayons x ou gamma ;
- 10 mSv = 0,5 mGy x 20 dans le cas de particules alpha.

En conclusion, la dose équivalente permet d' "additionner", pour les besoins de la radioprotection, les effets de divers rayonnements ionisants qui entraînent, à dose absorbée égale, des risques différents. Elle sert de dénominateur commun aux divers rayonnements.

Un concept semblable mais non identique à la dose équivalente a été introduit par l'ICRU (1986 & 1993 b) : *l'équivalent de dose H*, qui est le produit de la dose absorbée D en un point par le facteur de qualité Q du rayonnement en ce point. On a :

$$H = Q D$$

L'équivalent de dose s'exprime en sievert (Sv) comme la dose équivalente. Le facteur Q est sans dimension et sa valeur numérique est définie par rapport au  $TEL_{\infty}$  (ICRP 1991). On a :

- pour un  $TEL_{\infty} < 10$  :  $Q = 1$  ;
- pour  $10 < TEL_{\infty} < 100$  :  $Q = 0,32 TEL_{\infty}^{-2,2}$  ;
- pour un  $TEL_{\infty} > 100$  :  $Q = 300/(TEL_{\infty})^{1/2}$ . Par exemple, pour des particules alpha de  $TEL_{\infty} = 144 \text{ keV}/\mu\text{m}$ , on calcule  $Q = 25$ .

## 2.4. DOSE EFFICACE (E)

### 2.4.1 CONCEPT DE DOSE EFFICACE

En cas d'irradiation partielle ou hétérogène, la probabilité d'apparition des effets tardifs (cancers et effets génétiques) ne dépend pas seulement de la dose absorbée et de la qualité du rayonnement, mais également d'autres facteurs dont les radiosensibilités particulières des organes et les volumes (dimensions) des régions irradiées.

Ainsi, la probabilité d'apparition d'un cancer est plus élevée si l'irradiation concerne des organes sensibles comme la moelle osseuse ou, chez l'enfant, le sein ou la glande thyroïde, que si elle porte sur des organes ou tissus peu radiosensibles comme la peau ou le foie. En outre, la sévérité de l'effet ne sera pas la même si le cancer est de mauvais pronostic (comme le cancer du poumon, fatal dans la plupart des cas) ou de bien meilleur pronostic (comme le cancer de la thyroïde, dont le taux de guérison est élevé). Par ailleurs, les risques d'une irradiation seront différents selon que les gonades sont ou non irradiées (et selon d'âge des sujets).

A chaque organe (ou tissu) a donc été attribué un facteur de pondération tissulaire  $W_T$  pour tenir compte de la gravité de l'atteinte de cet organe, toutes choses égales par ailleurs. Ce facteur permet de calculer la dose efficace. Sa valeur est périodiquement révisée en fonction des données épidémiologiques et expérimentales.

## 2.4.2 DÉFINITION

La dose efficace  $E$  (*effective dose*) est la somme des produits des doses équivalentes  $H_T$  délivrées à tous les tissus/organes (T) du corps et des facteurs de pondération tissulaire  $W_T$  correspondants. On a :

$$E = \sum W_T H_T$$

La dose efficace peut aussi s'exprimer par la somme des doses absorbées dans tous les tissus/organes du corps pondérées pour la qualité du rayonnement  $W_R$  et pour le tissu irradié  $W_T$ . On a dans ce cas :

$$E = \sum_R W_R \sum_T W_T D_{T,R} = \sum_T W_T \sum_R W_R D_T$$

Les valeurs numériques des facteurs de pondération tissulaires  $W_T$  sont données dans le Tableau VI. Elles tiennent compte des susceptibilités particulières de ces tissus/organes pour les effets aléatoires. Les nouvelles valeurs de l'IRCIP (2007) sont comparées à celles recommandées en 1991 (ICRP 1991 & 2007).

**Tableau VI :**

**Facteurs de pondération tissulaires,  $W_T$  (ICRP 1991 & 2007).**

TISSU/ORGANE	FACTEUR DE PONDÉRATION TISSULAIRE, $W_T$	
	ICRP 1991	ICRP 2007
Moelle osseuse (rouge)	0,12	0,12
Colon	0,12	0,12
Poumons	0,12	0,12
Estomac	0,12	0,12
Seins	0,05	0,08
Gonades	0,20	0,08
Vessie	0,05	0,04
Foie	0,05	0,04
Œsophage	0,05	0,04
Thyroïde	0,05	0,04
Peau	0,01	0,01
Surface osseuse	0,01	0,01
Glandes salivaires	–	0,01
Cerveau	–	0,01
Autres	0,05	0,12*
Total	1,00	1,00

\*Surrénales, reins, vésicule biliaire, pancréas, intestin grêle, rate, cœur, région extra-thoracique, ganglions lymphatiques, muscle, muqueuse buccale, thymus, utérus (chez la femme), prostate (chez l'homme).

L'unité de dose efficace est le sievert (Sv), comme celle de dose équivalente. Il est donc important de spécifier clairement la grandeur considérée pour éviter toute confusion.

La dose efficace correspond donc à la dose équivalente qui, si elle était reçue de façon uniforme au niveau de l'organisme entier, comporterait le même risque que des dose équivalentes  $H$  différentes

reçues au niveau des différents organes. L'intérêt de cette grandeur est de permettre l'addition des risques dus à plusieurs irradiations partielles et d'exprimer par un seul chiffre le risque cumulatif (par exemple, une irradiation de la thyroïde par l'iode radioactif et du squelette par du strontium radioactif).

### 2.4.3 APPLICATION PRATIQUE

La dose efficace est une grandeur qui n'est pas directement mesurable. Cependant, elle reste un outil commode pour l'organisation pratique de la radioprotection.

#### 1) *Contamination interne*

Le concept de dose efficace peut être utile dans le cas d'une contamination interne, quand un organe (thyroïde, tissu osseux, moëlle) est sélectivement irradié en raison du tropisme particulier d'un radionucléide donné. Le calcul de la dose (organe) équivalente implique cependant l'hypothèse d'une distribution uniforme du radionucléide.

#### 2) *Irradiation externe*

Dans le cas d'une irradiation externe, le concept de dose efficace est également difficile à appliquer. En effet, l'irradiation intéresse généralement une partie du corps dans laquelle les organes concernés sont partiellement impliqués. En radiologie, il faut tenir compte d'une part de la diminution de la dose en profondeur et, d'autre part, du fait que certains organes ne sont qu'en partie irradiés (par exemple, l'estomac, l'intestin, le colon, les reins, etc., selon le type d'examen radiologique pratiqué). Le risque de leucémie est très différent selon que l'on irradie toute la moëlle ou seulement une partie de celle-ci.

Une évaluation réaliste de la dose efficace nécessiterait la connaissance simultanée de la position des organes et de la distribution de la dose au sein de ces organes au cours de l'examen. En pratique, il n'est pas possible de tenir compte de tous ces paramètres. Des études dans cette direction sont actuellement en cours, elles nécessitent la mise en œuvre de moyens informatiques considérables comme les techniques de calcul par Monte Carlo (ICRU 2005).

Le concept de dose efficace repose sur de nombreuses hypothèses (Tubiana & Lallemand 2002). Par ailleurs, les valeurs des coefficients  $W_T$  doivent être révisés périodiquement pour tenir compte de l'évolution des connaissances. Pour ces raisons, la signification radiobiologique et/ou médicale de la dose efficace et sa valeur prédictive du risque demandent encore à être démontrées.

Le tableau VI compare les nouvelles valeurs de  $W_T$  recommandées par l'ICRP à celles recommandées en 1991 (ICRP 1991 & 2007).

## 3. Microdosimétrie

### 3.1. DISTRIBUTION DE L'ÉNERGIE À L'ÉCHELLE MICROSCOPIQUE

À l'échelle du micromètre, l'énergie absorbée cours d'une irradiation n'est pas distribuée de manière uniforme. D'une part, elle est localisée au voisinage des trajectoires des particules ionisantes

et, d'autre part, le transfert d'énergie s'effectue de façon discontinue par quantités discrètes lors des collisions aléatoires entre les particules ionisantes et les électrons du milieu (ICRU 1983).

La grandeur "dose absorbée" n'exprime pas ces caractères : elle se rapporte à une valeur globale déterminée dans une masse de matière et pour un nombre de trajectoires suffisamment grands pour que la fluctuation statistique sur l'énergie déposée soit insignifiante (voir § 4.2).

L'effet biologique résulte de l'absorption d'énergie dans des structures cellulaires de très petites dimensions dans lesquelles l'énergie est distribuée de manière non uniforme et discontinue. L'expérience radiobiologique a montré qu'à dose absorbée égale, l'effet biologique dépend de cette distribution de l'énergie à l'échelle microscopique, c'est-à-dire de la nature et de l'énergie des particules ionisantes (Barendsen 1994).

Pour décrire une irradiation, il faut donc fournir, en plus de la dose absorbée, une indication représentative de la distribution microscopique des ionisations ou de l'énergie absorbée. Dans cette optique, il existe deux approches différentes dans leur principe : le transfert d'énergie linéique (TEL) et la microdosimétrie.

### 3.2. TRANSFERT D'ÉNERGIE LINÉIQUE (TEL)

Pour les particules chargées, le transfert d'énergie linéique (TEL)  $L_{\Delta}$  d'un matériau est le quotient  $dE_{\Delta}/dl$ , dans lequel  $dE_{\Delta}$  est l'énergie perdue par une particule chargée due aux collisions électroniques en parcourant une distance  $dl$  de ce matériau, moins la somme des énergies cinétiques de tous les électrons mis en mouvement pour lesquels les énergies cinétiques sont supérieures à  $\Delta$ . On a donc :

$$L_{\Delta} = dE_{\Delta}/ dl$$

$E$  peut être exprimé en eV, d'où  $L_{\Delta}$  peut être exprimé en  $eV \mu m^{-1}$ , multiples ou sous-multiples commodes, comme  $keV \mu m^{-1}$ .

On définit comme déposée au voisinage des trajectoires l'énergie mise en jeu dans des transferts d'énergie inférieurs à une valeur  $\Delta$ , les transferts supérieurs à  $\Delta$  étant communiqués à des électrons delta. Il est donc important de spécifier le seuil d'énergie  $\Delta$ . Le TEL "non restreint" ( $TEL_{\infty}$ ) prend en compte tous les électrons secondaires mis en mouvement et non pas seulement les électrons secondaires d'énergie inférieure à  $\Delta$ .

Il est justifié d'admettre l'importance de la densité de l'énergie déposée au long des trajectoires individuelles des particules passant par un point donné. En effet, pour les débits de dose habituels, les trajectoires sont trop distantes dans le temps ou l'espace pour que les radicaux formés puissent interférer, durant leur éphémère existence, d'une trajectoire à l'autre.

Cette interférence ne devient appréciable que pour des débits supérieurs à  $10^{10}$  Gy/s, qui ne se rencontrent que dans des circonstances exceptionnelles. Cependant, l'indépendance des  $\delta$  peut être discutée car une fraction de leur énergie est déposée au voisinage de la trajectoire de la particule qui leur a donné naissance.

Le TEL n'est pas accessible à la mesure mais seulement au calcul. Cependant, celui-ci nécessite une détermination du spectre des particules qui est généralement difficile à établir. Le TEL dérive du pouvoir de ralentissement et, comme celui-ci, il représente une grandeur moyenne qui ne prend pas en compte le caractère discontinu des transferts d'énergie. La microdosimétrie, méthode expérimentale, apporte des informations complémentaires et peut pallier les insuffisances du TEL pour caractériser la distribution de l'énergie à l'échelle microscopique (Wambersie *et al.* 1990).

### 3.3. MICRODOSIMÉRIE : PRINCIPE ET TECHNIQUE

#### 3.3.1 PRINCIPE DE LA MICRODOSIMÉTRIE

L'effet biologique est lié à la quantité d'énergie déposée dans des structures élémentaires de très petites dimensions. On peut déterminer ces quantités d'énergie par la microdosimétrie (Rossi 1979).

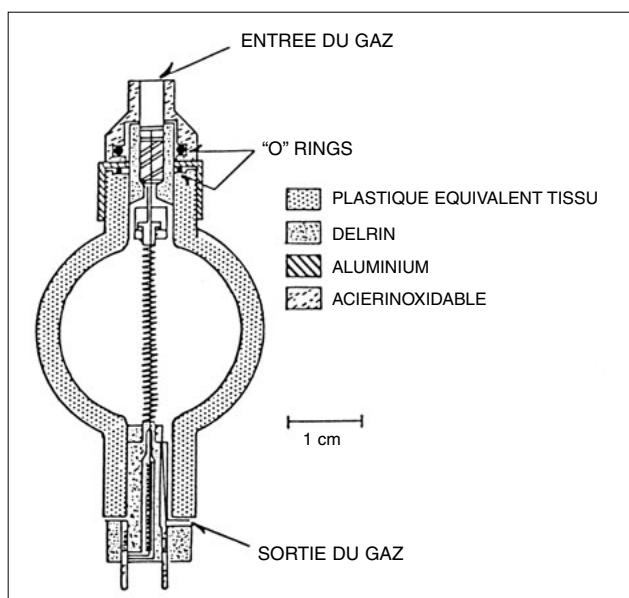
Un "événement", c'est-à-dire le passage d'une particule, entraîne un dépôt d'énergie  $\epsilon$  dans un petit volume donné. L'énergie  $\epsilon$  a des valeurs différentes d'un événement à l'autre.

La distribution des valeurs de  $\epsilon$  dans les événements fournit une représentation de l'effet physique en un point du milieu en tenant compte de tous les phénomènes aléatoires à l'origine des transferts individuels d'énergie et les formes de trajectoires.

#### 3.3.2 MÉTHODE DE MESURE

La grandeur  $\epsilon$  est accessible à la mesure. Celle-ci s'effectue dans une petite cavité remplie d'un gaz équivalent-tissu et dont on peut faire varier la pression (Fig. 3).

**Figure 3 :**  
**Compteur à paroi en plastique équivalent tissu**  
 couramment utilisé pour des mesures microdosimétriques (d'après Rossi 1960).  
 Le filament hélicoïdal est maintenu à un potentiel positif par rapport à la paroi extérieure de manière à collecter les électrons de l'ensemble du volume sphérique. Le fil central est positif par rapport au filament hélicoïdal. Un flux de gaz est assuré dans le volume de mesure.



Les dépôts d'énergie correspondant à un même événement ont la même valeur dans une sphère de gaz de diamètre  $d_g$  et dans une sphère de milieu dense de diamètre  $d_m$  si les diamètres sont dans le rapport inverse des masses volumiques. Par exemple, si le gaz (sous pression réduite) est  $10^{-4}$  fois moins dense que le milieu ( $d_g/d_m = 10^{-4}$ ), une cavité de gaz de 10 mm de diamètre simule un volume de milieu dense de 1  $\mu\text{m}$  de diamètre. En faisant varier la pression du gaz, on peut obtenir des données concernant différentes masses de tissu.

La mesure du nombre  $n$  des ionisations produites dans la cavité par un événement permet de déterminer  $\epsilon$ . Si  $\bar{W}$  est l'énergie moyenne par ionisation, on a :

$$\epsilon = n \bar{W}$$

Le nombre d'ionisations produit par un événement est très petit, mais peut être mesuré au moyen d'une chambre d'ionisation fonctionnant en compteur proportionnel. Une chambre d'ionisation fonctionne en compteur proportionnel lorsque la tension appliquée aux électrodes est suffisamment élevée pour que les ions produits soient fortement accélérés vers les électrodes et provoquent de nouvelles ionisations par choc sur les molécules de gaz. On amplifie ainsi considérablement la charge électrique collectée, qui reste proportionnelle au nombre d'ionisations initialement produites par le rayonnement.

La chambre de mesure doit être irradiée à un débit suffisamment faible pour que les événements soient distincts dans le temps. On effectue la mesure de  $\epsilon$  pour un grand nombre d'événements individuels, ce qui permet d'en obtenir le spectre des dépôts d'énergie. Les valeurs mesurées de  $\epsilon$  dépendent du volume de référence, généralement une sphère. Dans la mesure où l'on s'intéresse à l'énergie déposée dans un noyau, chromosome ou gène, on prend comme volume de référence une sphère de diamètre  $d$  de l'ordre du  $\mu\text{m}$  (ou dixième de  $\mu\text{m}$  ou de quelques nm). Le choix de ce volume dépend des dimensions de la structure biologique étudiée et peut donc varier en fonction des hypothèses de travail.

### 3.3.3 GRANDEURS MICRODOSIMÉTRIQUES

Rossi (1968) a défini deux grandeurs microdosimétriques : l'énergie linéale  $y$  et l'énergie spécifique  $z_s$ .

Ces deux grandeurs sont sujettes à des fluctuations aléatoires. La valeur attendue d'une grandeur aléatoire est une grandeur non aléatoire. Elle peut être estimée comme la moyenne des valeurs observées de la grandeur aléatoire sur un grand nombre d'événements.

#### 1) *Energie linéale y*

L'énergie linéale  $y$  est le quotient de  $\epsilon_s$  par  $\bar{l}$ , dans lequel  $\epsilon_s$  représente l'énergie déposée par le passage d'une seule particule dans un volume donné de matière et  $\bar{l}$  est la longueur moyenne des cordes de ce volume. On a donc :

$$y = \epsilon_s / \bar{l}$$



La grandeur  $y$  est le plus souvent exprimée en  $\text{keV } \mu\text{m}^{-1}$ . La longueur moyenne des cordes d'un volume est la moyenne calculée pour des cordes orientées arbitrairement dans ce volume. Pour un volume convexe,  $\bar{l} = 4V/a$ , où  $V$  est le volume et  $a$  la surface de ce volume (Cauchy 1850, Kellerer 1980). Dans le cas d'une sphère de diamètre  $d$ ,  $\bar{l} = 2/3 d$ .

Le concept d'énergie linéale n'implique pas que  $\epsilon_s$  soit proportionnel à  $d$  à l'échelle d'un événement individuel, mais on peut prévoir (et l'expérience le confirme) que la distribution des énergies linéales ne se modifie que lentement lorsque  $d$  varie.

## 2) Énergie linéale $y$ et TEL

L'énergie linéale  $y$  présente une certaine analogie avec le TEL : elle a les mêmes dimensions et s'exprime avec les mêmes unités ( $\text{keV } \mu\text{m}^{-1}$ ). Toutefois, le TEL est une grandeur moyenne, caractéristique de la nature et de l'énergie des particules, tandis que  $y$  se rapporte à chaque particule ("événement") et prend donc en compte l'aspect aléatoire lié au caractère discontinu des transferts d'énergie.

Distribution de  $y$  en fréquence et en énergie : la fonction de distribution de  $y$ ,  $F(y)$ , donne la probabilité que l'énergie linéale soit égale ou inférieure à  $y$ . On peut aussi considérer la fonction de distribution de  $y$  en terme de dose absorbée.  $D(y)$  est alors la fraction de la dose absorbée délivrée avec une énergie linéale inférieure ou égale à  $y$ . Sa dérivée  $d(y)$  (histogramme) donne la probabilité de la valeur de la dose absorbée pour une énergie linéale  $y$ . On a donc :

$$d(y) = d D(y)/dy$$

La distribution  $d(y)$  est indépendante de la dose ou du débit de dose. La valeur attendue est :

$$\bar{y} = \int_0^{\infty} y d(y) dy$$

où  $\bar{y}$  est l'énergie linéale moyenne en dose (laquelle est une grandeur non aléatoire).

## 3) Énergie spécifique $z$

La grandeur microdosimétrique énergie spécifique  $z_s$  est le quotient de  $\epsilon_s$  par  $m$ , où  $\epsilon_s$  est l'énergie déposée par le passage d'une particule ("événement") dans le volume de référence, de masse  $m$ , de milieu contenu dans ce volume. On a donc :

$$z_s = \epsilon_s / m$$

La grandeur microdosimétrique  $z_s$  est une grandeur aléatoire. Comme pour l'énergie linéale  $y$ , on peut mesurer des distributions de  $z_s$  en fréquence et en énergie.

On appelle *énergie spécifique*  $z$  la somme des  $z_s$  délivrés pendant l'irradiation dans le volume considéré ; elle représente la densité moyenne de l'énergie qui  $y$  est au total absorbée. Elle peut présenter, d'un point à l'autre du milieu irradié, une fluctuation statistique, qui est d'autant plus faible que le volume de référence est grand et que le nombre d'événements  $y$  est élevé.

Quand le volume (masse) est suffisamment grand, la valeur moyenne,  $\bar{z}$  est la dose absorbée (voir section 2.2). Ces trois grandeurs  $z_s$ ,  $z$  et  $\bar{z}$  ont le Gy comme unité.

### 3.4. SPECTRES MICRODOSIMÉTRIQUES

#### 3.4.1 RADIOTHÉRAPIE EXTERNE PAR FAISCEAUX DE PHOTONS ET D'ÉLECTRONS

Pour les faisceaux de photons et d'électrons (énergie de 1 à 30 MeV environ), les spectres microdosimétriques sont très semblables et aucune variation significative d'efficacité biologique relative (EBR) ne doit donc être attendue (Fig. 4, ICRU 1984 & 1999). L'expérience clinique et l'ensemble des données radiobiologiques confirment cette absence de variation d'EBR (Wachter *et al.* 2001).

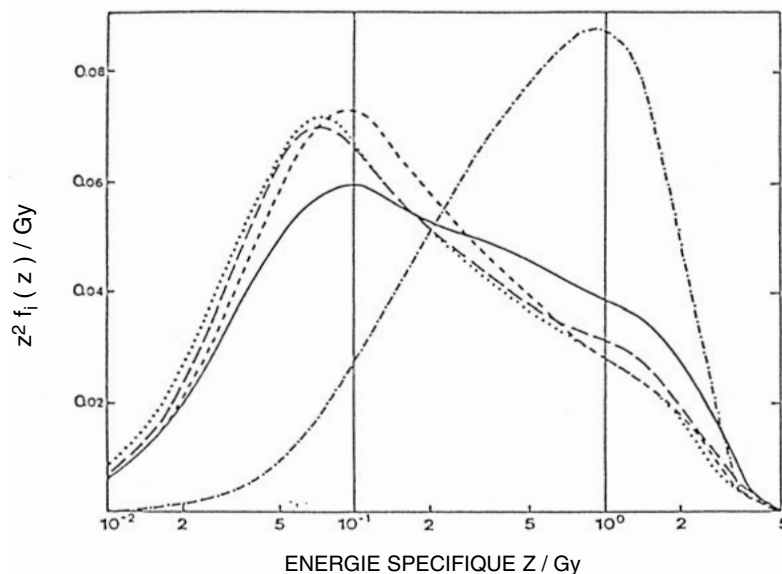


Figure 4 :

Variations des spectres microdosimétriques  $z_s$  (mesurés au maximum de la courbe de rendement en profondeur) pour cinq faisceaux : gamma  $^{60}\text{Co}$  (—), électrons 39 MeV (---), électrons 8 MeV (.....), photons 42 MV (— — —), RX 180 kV, CDA = 0,9 mm Cu (-.-.-) (d'après Lindborg 1976, repris dans ICRU 1983).

Les spectres sont normalisés par intervalle logarithmique : à surfaces égales sous les courbes correspondent des contributions égales à l'énergie spécifique  $z$ .

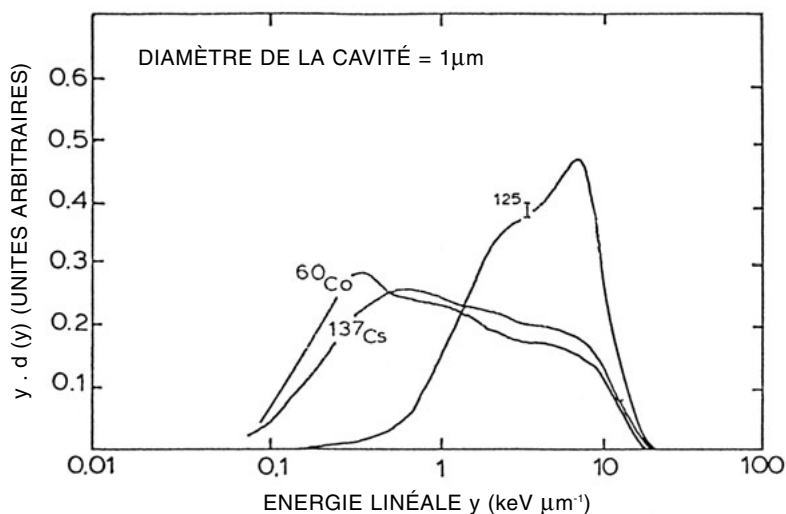
Les spectres sont très semblables sauf pour les rayons X de 180 kV : les conséquences pratiques de cette différence, en radiothérapie et en radioprotection, sont discutées dans le texte.

Pour des rayons X d'énergie plus faible (< 200 kV), les spectres microdosimétriques sont déplacés vers les hautes valeurs de  $z$ . Ceci explique que des EBR légèrement plus élevées ( $\approx 15\%$ ) que celle du  $^{60}\text{Co}$  ont été observées en radiothérapie (Wambersie 1967). Toutefois, des EBR plus élevées (> 2) ont été observées pour des effets intéressant la radioprotection.

### 3.4.2 APPLICATIONS EN CURIETHÉRAPIE

La plupart des radionucléides utilisés en curiethérapie ont une émission gamma suffisamment énergétique pour se trouver dans une région où il y a peu de variation d'E<sub>BR</sub> : <sup>137</sup>Cs (662 keV), <sup>60</sup>Co (1,17 et 1,33 MeV), <sup>198</sup>Au (412 keV), <sup>192</sup>Ir (350 keV), radium 226 (~ 830 keV) (Dutreix *et al.* 1982). En revanche, l'iode-125 et le palladium-103, émettent des rayons X nettement moins pénétrants : énergie moyenne respectivement de 28 et 21 keV. Les spectres microdosimétriques correspondants sont comparés sur la figure 5 (Kliauga & Dvorak 1978).

Selon l'énergie du radionucléide utilisé, les doses doivent donc être pondérées pour tenir compte des différences d'E<sub>BR</sub>. Pour <sup>125</sup>I, par exemple, une correction de 15 % devrait être appliquée pour des doses et des débits élevés (implants temporaires), mais des corrections beaucoup plus importantes, atteignant 2 et même 3, devraient être appliquées pour les faibles débits (implants permanents) (Scalliet & Wambersie 1987).



**Figure 5 :**  
Comparaison des spectres microdosimétriques  $y \cdot d(y)$ , en fonction de l'énergie linéale  $y$ , pour  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{137}\text{Cs}$  et  $^{125}\text{I}$  (d'après Kliauga & Dvorak 1978).  
Les spectres pour  $^{60}\text{Co}$  et  $^{137}\text{Cs}$  sont très semblables, mais ils diffèrent significativement du spectre de  $^{125}\text{I}$ , lequel est déplacé d'environ un module vers la droite. Les implications pratiques en radiothérapie sont discutées dans le texte.

### 3.4.3 THÉRAPIE PAR FAISCEAUX DE HADRONS (NEUTRONS RAPIDES, PROTONS, IONS)

Les applications thérapeutiques des hadrons font l'objet du chapitre VII ; seuls les spectres microdosimétriques sont comparés ici.

#### 1) Neutrons rapides

La figure 6 compare les spectres microdosimétriques de faisceaux de neutrons rapides produits à partir de deutons de 14 MeV sur une cible de béryllium et à partir de protons de 65 MeV sur une cible de béryllium [p(65)+Be](Pihet *et al.* 1990). Il s'agit, respectivement, de la plus faible énergie (Hammersmith) et de l'énergie la plus élevée (Louvain-la-Neuve) utilisée en neutronthérapie (Stone 1948, Wambersie *et al.* 1984).

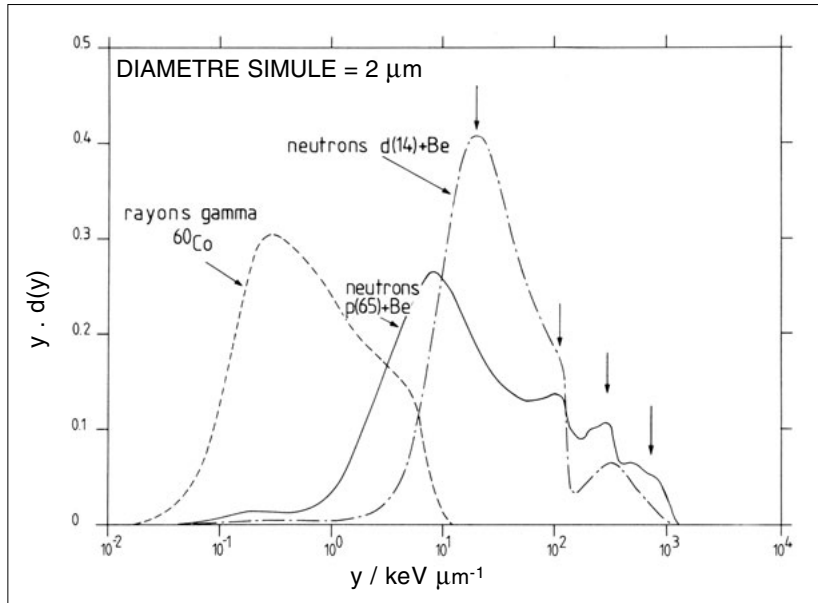


Figure 6 :

Spectres microdosimétriques  $y \cdot d(y)$  comparés pour des faisceaux de neutrons rapides produits à partir de deutons de 14 MeV sur une cible de béryllium [d(14)+Be] et à partir de protons de 65 MeV sur une cible de béryllium [p(65)+Be] ; à titre de comparaison, le spectre correspondant aux rayons gamma du  $^{60}\text{Co}$  est présenté (d'après Pihet *et al.* 1990).

Pour les deux spectres de neutrons, on note un faible pic correspondant aux gamma. Pour les neutrons d(14)+Be, on note un pic à  $20 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$  correspondant aux protons de recul. Pour les neutrons p(65)+Be, on note clairement un pic à  $8 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$  correspondant aux protons de haute énergie, à  $100 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$  correspondant aux protons de basse énergie, à  $300 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$  correspondant aux particules alpha et à  $700 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$  correspondant aux noyaux de recul.

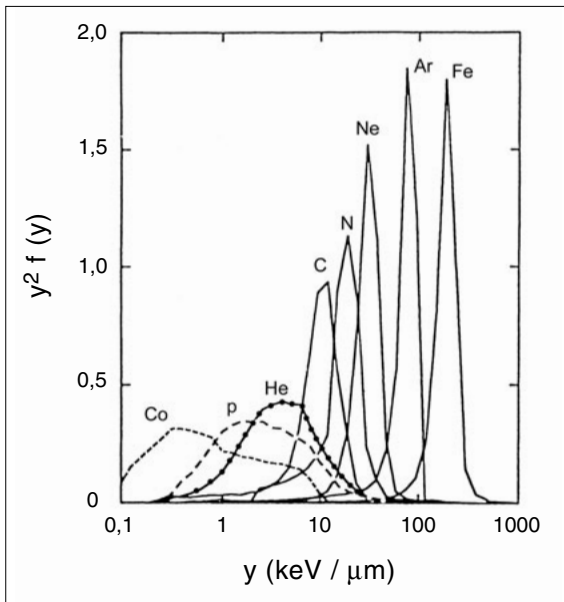


Figure 7 :

Spectres microdosimétriques  $y^2 f(y)$  mesurés pour différents faisceaux d'ions allant des ions hélium aux ions de fer (d'après Dicello *et al.* 1991).

Les spectres correspondant au  $^{60}\text{Co}$  et aux protons sont représentés pour comparaison.

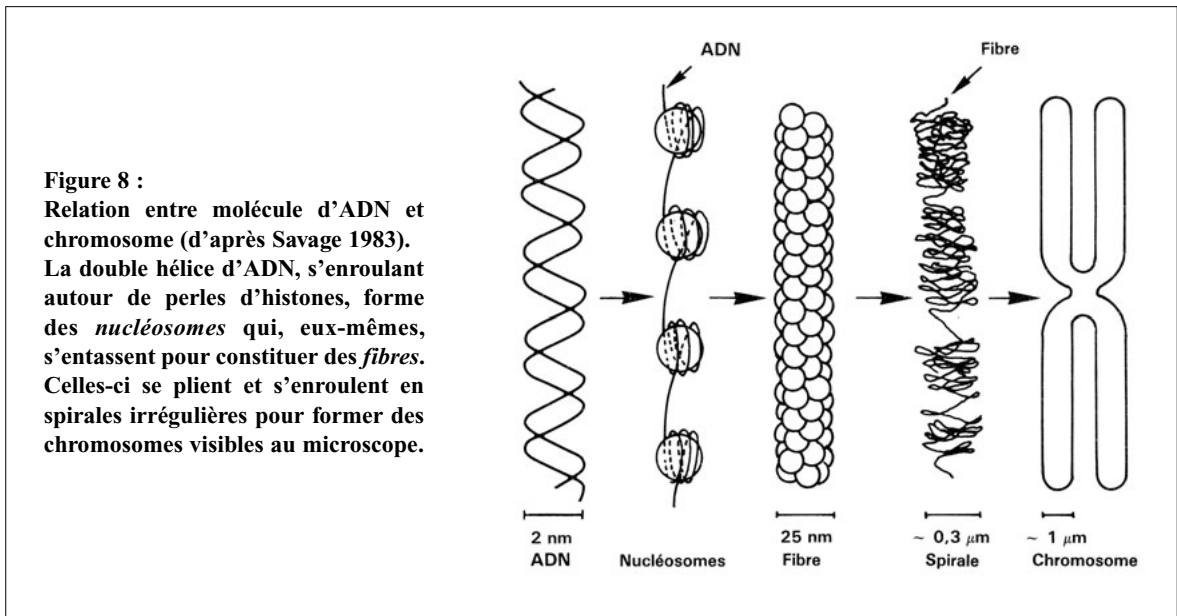
## 2) Faisceaux de protons et ions

La Figure 7 présente les spectres microdosimétriques mesurés pour des faisceaux d'ions allant de He à Fe (Dicello *et al.* 1991). Les spectres correspondant au cobalt-60 et aux protons sont indiqués pour comparaison. À partir de ces spectres, on attend peu (ou pas) de variation d'EBR des faisceaux de protons par rapport au cobalt-60 (Gueulette *et al.* 1996, Wambersie *et al.* 2002).

# 4. Irradiation et dépôts d'énergie dans les structures cellulaires contenant l'ADN

## 4.1. STRUCTURES CELLULAIRES-CIBLES CONTENANT L'ADN

Immédiatement avant la division, une cellule de mammifère contient  $\approx 6 \times 10^{-12}$  g d'ADN contenu dans le noyau. La longueur totale des filaments d'ADN est d'environ 2 mètres. Une grande partie de cet ADN est combinée à environ 2 fois sa masse de protéines (histones) pour former des structures plus complexes comme les nucléosomes. Ceux-ci s'entassent pour constituer des fibres de chromatine, lesquelles se plient et s'enroulent en spirales pour former les chromosomes (46 chez l'homme) (Fig. 8) (Savage 1983). La masse du noyau est d'environ  $10^{-9}$ - $10^{-10}$  g, mais l'ADN ne constitue que quelques pourcents de cette masse.



Pour les différentes structures cellulaires contenant l'ADN, le tableau VII précise les dimensions admises pour les calculs des dépôts d'énergie. Le nombre de ces structures contenues dans une cellule est également indiqué (Goodhead 1990).

**Tableau VII :**

**Dimensions des structures-cibles contenant l'ADN (nombre de cibles dans une cellule de mammifère) (d'après Goodhead 1990).**

STRUCTURE-CIBLE	DIAMÈTRE X HAUTEUR* (nm)	NOMBRE DE CIBLES par cellule
Segment d'ADN	2 x 2	9,3 10 <sup>8</sup>
Nucléosome	10 x 5	2,9 10 <sup>7</sup>
Fragment de fibre de chromatine	25 x 25	1,9 10 <sup>6</sup>

\* On a admis un volume cylindrique.

#### **4.2. TRAJECTOIRES DES PARTICULES IONISANTES**

Au cours des interactions élémentaires dans le milieu irradié, l'énergie est déposée de manière aléatoire le long des trajectoires des particules ionisantes.

Pour les rayons gamma du <sup>60</sup>Co (TEL faible), il y a en moyenne 1 000 trajectoires par noyau pour une dose absorbée de 1 Gy (noyau sphérique de 8 µm de diamètre). Pour des particules alpha (TEL élevé), le nombre de trajectoires par noyau est beaucoup plus faible, 2-4 trajectoires par Gy (Goodhead 1994).

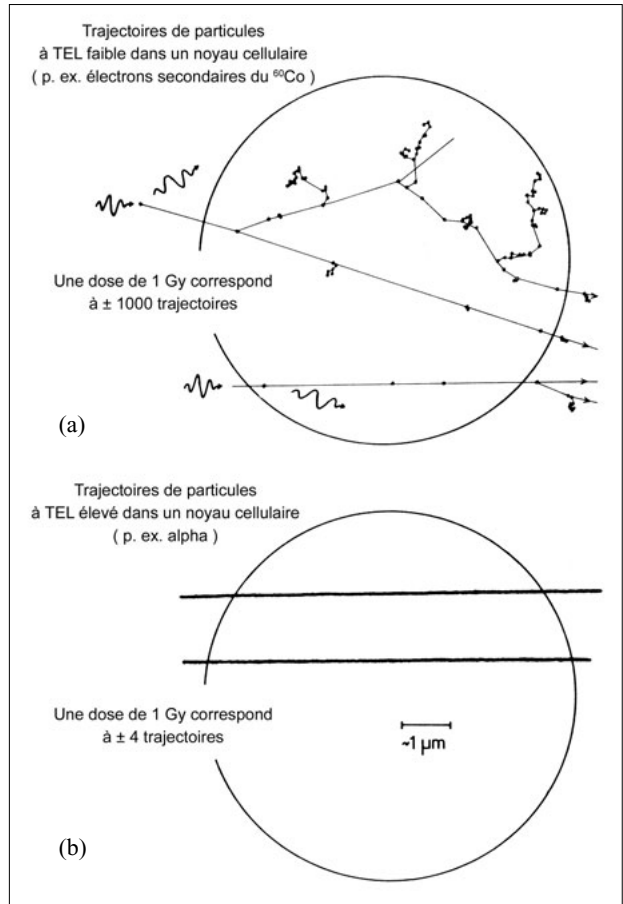
Le nombre moyen de trajectoires traversant un volume donné (noyau) est proportionnel à la dose absorbée. Par ailleurs, la distribution des nombres de trajectoires traversant chaque volume obéit à la loi de Poisson (UNSCEAR 2000). Pour une dose absorbée de 0,2 mGy (<sup>60</sup>Co, TEL faible), un noyau est traversé (en moyenne) par 0,2 particules. Seulement 18 % des noyaux sont traversés par au moins une particule et 2 % par plus d'une particule. Pour des doses (5 à 10 mGy) qui produisent, en moyenne, 5-10 trajectoires par noyau, la plupart des noyaux sont traversés par plus de 5 particules.

#### **4.3. DISTRIBUTION DES IONISATIONS ET DES GRAPPES LE LONG DES TRAJECTOIRES DES PARTICULES IONISANTES**

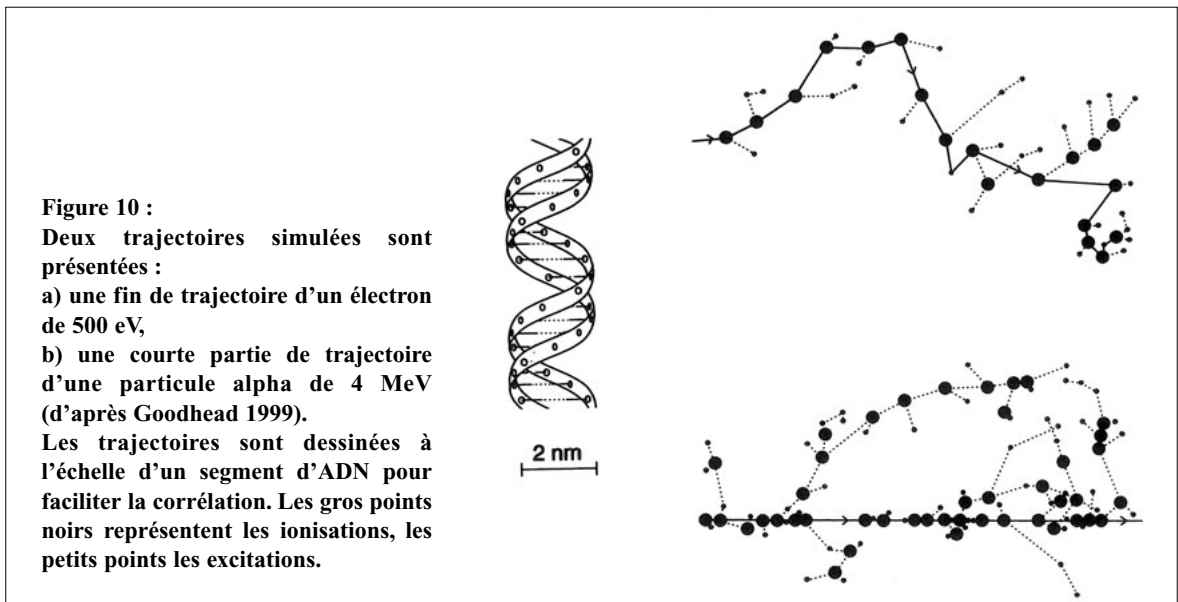
Pour une dose absorbée de 1 Gy, on calcule qu'il y a environ 100 000 ionisations dans le noyau et 1 500 ionisations dans l'ADN (6 pg).

Les distributions des ionisations le long de trajectoires d'électrons et de particules alpha sont illustrées dans les Figures 9 et 10 (Goodhead 1990 & 1994).

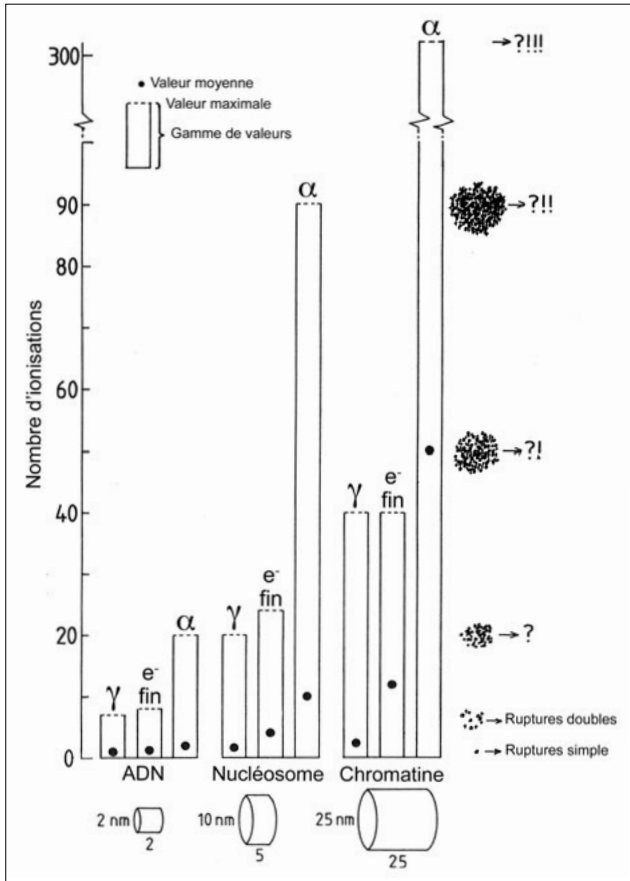
Pour les électrons (et électrons delta), la majorité des ionisations sont produites en fin de trajectoire. Des grappes d'ionisations sont produites à ce niveau. Le nombre d'ionisations contenues dans ces grappes dépend du type de particule, mais il est d'autant plus grand que le volume considéré est plus grand (segment d'ADN, nucléosome ou fragment de chromatine), comme le montre la Figure 11 (Goodhead 1992).



**Figure 9 :**  
Représentation schématique d'un noyau traversé :  
a, par 2 trajectoires simulées d'électrons (TEL faible) mis en mouvement par des rayons gamma,  
b, par 2 trajectoires simulées de particules alpha (TEL élevé (d'après Goodhead 1990)).



À côté des ionisations, les grappes contiennent, en moyenne, un nombre égal (ou supérieur) d'excitations. Pour 1 Gy, ~ 1 500-2 000 excitations sont produites au niveau de l'ADN (Fig. 10 et 11). Rappelons que la production d'une ionisation (dans l'eau ou milieu biologique) demande en moyenne 16 eV, mais que l'énergie absorbée dans le milieu, par ionisation, est de 32 eV ; la différence est due aux excitations (voir § 1.4).



**Figure 11 :** Nombre d'ionisations dans différents volumes : segments d'ADN, nucléosomes, fragments de chromatine (en moyenne par Gy) (d'après Goodhead 1992).

Différents types de particules sont comparés : électrons secondaires produits par rayons gamma, fins de trajectoires d'électrons (électrons de 1 keV), particules alpha. L'importance des grappes (nombre d'ionisations dans les grappes et fréquence) peut être déduite. À côté des ionisations, les grappes contiennent, en moyenne, un nombre égal (ou supérieur) d'excitations.

#### 4.4. ÉVÉNEMENTS K

L'ionisation au niveau des couches internes K des atomes de carbone, azote, oxygène et des couches K et L du phosphore constitutifs des molécules d'ADN, dans les noyaux, a été proposée par Chetioui *et al.* (1994) comme mécanisme important conduisant aux effets biologiques des rayonnements. Ces ionisations produites dans les couches internes des atomes sont appelées *événements de cœur*.

##### 4.4.1 PHÉNOMÈNES PHYSIQUES

Une ionisation sur une couche interne entraîne d'une part l'émission d'un électron secondaire qui dépose toute son énergie au voisinage immédiat de la molécule d'ADN. Elle laisse, par ailleurs, l'atome ionisé dans un état instable. Cet atome retrouve sa stabilité en émettant un (éventuellement plusieurs) électron(s) Auger et des photons de fluorescence.



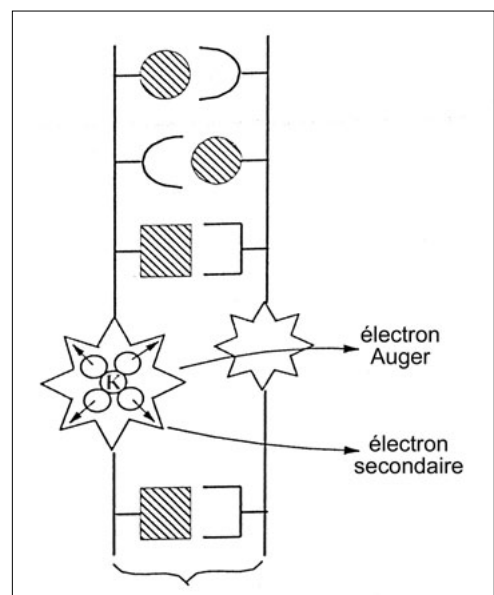
Un atome ayant subi une ionisation ou une excitation se trouve dans un état instable qui correspond à un excès d'énergie par rapport à un état fondamental. Il tend à retourner à l'état fondamental en restituant l'énergie absorbée. Dans la fluorescence, cette restitution s'effectue par l'émission immédiate d'un ou plusieurs photons.

Elle peut également s'effectuer par l'émission d'électrons Auger. Après une ionisation portant sur un électron de rang  $i$ , l'atome doit libérer une énergie  $W_i$ . L'énergie qui devient libérable lors d'une transition d'un électron de la couche  $j$  vers la couche  $i$  peut être communiquée à un électron plus périphérique, c'est-à-dire lié par une énergie  $W_x$  inférieure à  $W_i - W_j$ . Ce deuxième électron se trouve alors éjecté avec une énergie cinétique égale à  $(W_i - W_j) - W_x$ . Dans le cas particulier où il s'agit d'un électron libre qui arrive sur la couche  $i$ ,  $W_j = 0$  et l'énergie cinétique devient  $W_i - W_x$ . L'effet Auger est beaucoup plus important que la fluorescence pour les éléments légers des milieux biologiques : il peut représenter 90 % de l'énergie émise lors du retour à l'état fondamental.

Après un effet Auger, l'atome se trouve de nouveau ionisé. Cette deuxième ionisation, qui porte sur une énergie de liaison plus faible que celle de la première perturbation, entraîne naturellement soit l'émission d'un photon de fluorescence, soit un nouvel effet Auger (Dutreix *et al.* 1980).

L'importance relative du rôle des électrons secondaires, électrons Auger et photons de fluorescence, dépend du type de noyau et des énergies mises en jeu. Enfin, les parcours des électrons mis en mouvement sont limités : de quelques nanomètres à quelques dizaines de nanomètres.

Ces phénomènes impliquent donc des dépôts d'énergie considérables. De plus, toutes les énergies mises en jeu sont déposées localement au niveau des sites d'interaction, c'est-à-dire au niveau même de molécules biologiquement essentielles comme l'ADN, ou dans leur voisinage immédiat (fig 12) (Chetioui *et al.* 1994). De tels dépôts d'énergie au sein de structures cellulaires critiques peuvent expliquer des dommages biologiques non réparables.



**Figure 12 :**  
Schéma d'un événement de cœur sur une molécule d'ADN  
(d'après Chetioui *et al.* 1994).

On peut évaluer l'importance du dépôt local d'énergie consécutif à la production d'une vacance sur la couche K. Un électron Auger de 300 eV perd  $\approx 40$  eV sur un parcours de 2 nm et l'électron éjecté de la couche K perd  $\sim 20$ -30 eV sur une même distance. Si l'on ajoute 20 eV liés aux deux ionisations consécutives à l'effet Auger, on obtient au total un dépôt d'énergie de  $\sim 80$ -90 eV dans un rayon de 2 nm (en négligeant les effets de vacance possibles d'électrons sur la couche L).

#### 4.4.2 INTERPRÉTATION RADIOBIOLOGIQUE

Les sections efficaces pour la production des événements de cœur, par des particules chargées, présentent les mêmes variations en fonction du TEL que les sections efficaces de ces particules pour l'inactivation des cellules de mammifères, levures ou bactéries.

Pour les TEL faibles, les sections efficaces pour l'ionisation K et l'inactivation cellulaire augmentent de la même manière en fonction du TEL (Fig. 13) (Kraft *et al.* 1987). Pour les TEL élevés, les maxima sont observés pour les mêmes valeurs de TEL (Fig. 14) (Chetioui *et al.* 1994). La probabilité d'une ionisation sur la couche K est maximale lorsque la vitesse de la particule incidente est proche de la vitesse orbitale des électrons à éjecter.

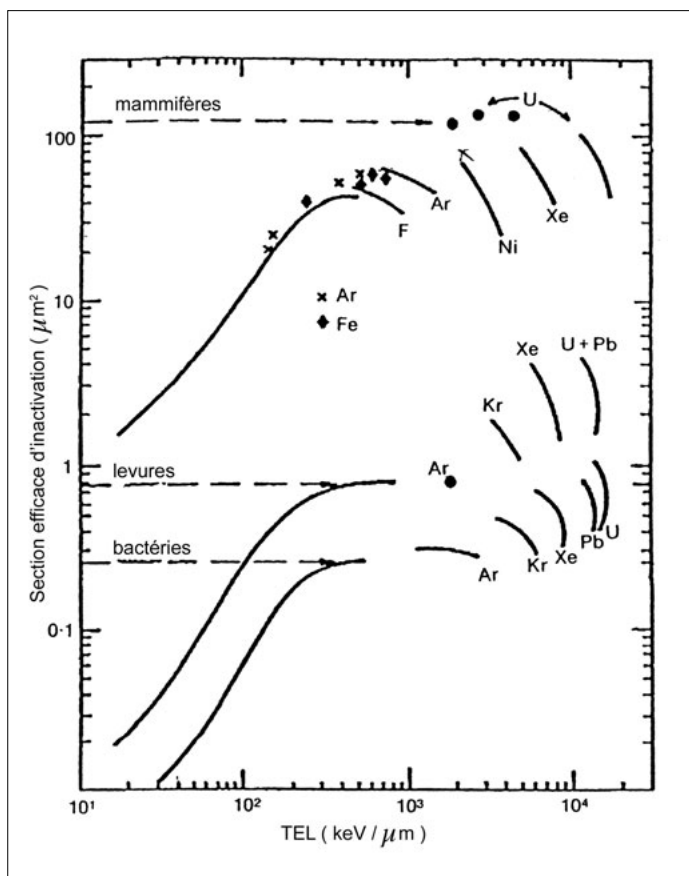


Figure 13 :  
Sections efficaces pour l'inactivation de cellules de mammifères (V79 de hamster chinois), levures (*Saccharomyces cerevisiae*), spores bactériennes (*Bacillus subtilis*) déterminées expérimentalement pour des rayonnements de TEL différents. Pour les TEL faibles, des rayons X de différentes énergies permettent d'obtenir des relations continues. Pour étudier des TEL plus élevés, différents types de particules (Ar, Fe, F, Kr, Ni, Xe, Pb et U) de différentes énergies permettent de couvrir chacun une partie de la gamme de TEL. Les sections efficaces d'inactivation déterminées pour les trois systèmes biologiques étudiés sont différentes en fonction de la complexité de ces systèmes. Par contre, elles croissent de la même manière en fonction du TEL (d'après Kraft *et al.* 1987). La comparaison de ces données expérimentales avec les données théoriques présentées à la figure 14 montre que les sections efficaces croissent de la même manière en fonction du TEL pour l'inactivation et l'ionisation K.