



RAPPORT
DU COMITÉ SCIENTIFIQUE
DES NATIONS UNIES
POUR L'ÉTUDE DES EFFETS
DES RADIATIONS IONISANTES

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE
DOCUMENTS OFFICIELS : VINGT-QUATRIÈME SESSION
SUPPLÉMENT N° 13 (A/7613)

NATIONS UNIES

1847-

**RAPPORT
DU COMITÉ SCIENTIFIQUE
DES NATIONS UNIES
POUR L'ÉTUDE DES EFFETS
DES RADIATIONS IONISANTES**

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE

DOCUMENTS OFFICIELS : VINGT-QUATRIÈME SESSION
SUPPLÉMENT N° 13 (A/7613)



NATIONS UNIES
New York, 1970

NOTE

Les cotes des documents de l'Organisation des Nations Unies se composent de lettres majuscules et de chiffres. La simple mention d'une cote dans un texte signifie qu'il s'agit d'un document de l'Organisation.

TABLE DES MATIERES

<i>Chapitres</i>	<i>Pages</i>
I. — Introduction	1
II. — Contamination radioactive du milieu par les essais nucléaires	3
III. — Effets des rayonnements ionisants sur le système nerveux	5
IV. — Aberrations chromosomiques radio-induites dans les cellules humaines ..	9

ANNEXES

A. — Contamination radioactive du milieu par les essais nucléaires	13
B. — Effets des rayonnements ionisants sur le système nerveux	72
C. — Aberrations chromosomiques radio-induites dans les cellules humaines ..	104
D. — Liste des rapports reçus par le Comité	167
E. — Lettre adressée le 30 avril 1968, par le Secrétaire du Comité, sur la demande du Comité, aux Etats Membres de l'Organisation des Nations Unies ou membres des institutions spécialisées ou de l'Agence internationale de l'énergie atomique	173

APPENDICES

<i>Appendice I.</i> — Liste des experts scientifiques membres des délégations nationales	175
<i>Appendice II.</i> — Liste des experts scientifiques qui ont prêté leur concours au Comité pour la rédaction du rapport	176

Chapitre premier

INTRODUCTION

Constitution et mandat du Comité

1. Le Comité scientifique des Nations Unies pour l'étude des effets des rayonnements ionisants a été créé par l'Assemblée générale à sa dixième session, le 3 décembre 1955, en vertu de la résolution 913 (X) et comme suite aux débats qui avaient eu lieu à la Première Commission du 31 octobre au 10 novembre 1955. Le mandat du Comité a été énoncé au paragraphe 2 de la résolution précitée, dans lequel l'Assemblée générale chargeait le Comité :

"a) De recevoir et de réunir sous une forme judicieuse et utile la documentation suivante sur la radioactivité, fournie par des Etats Membres de l'Organisation des Nations Unies ou membres des institutions spécialisées :

"i) Rapports sur l'intensité observée des radiations ionisantes et de la radioactivité ambiante;

"ii) Rapports sur les observations et les expériences scientifiques, relatives aux effets des radiations ionisantes sur l'être humain et sur son milieu, qui sont en cours ou seront entreprises ultérieurement par des organismes scientifiques nationaux ou par des autorités des gouvernements nationaux;

"b) De recommander des normes uniformes en ce qui concerne les méthodes de prélèvement et l'instrumentation, ainsi que les méthodes de mesures des radiations à employer pour l'analyse des prélèvements;

"c) De rassembler et de grouper sous une forme unifiée les divers rapports visés au point i de l'alinéa a ci-dessus, relatifs à l'intensité observée des radiations;

"d) De faire une étude comparative des rapports des divers Etats visés au point ii de l'alinéa a ci-dessus, en évaluant chaque rapport pour déterminer son utilité aux fins des travaux du Comité;

"e) De présenter chaque année un rapport sur l'état des travaux et d'établir pour le 1^{er} juillet 1958, ou plus tôt si les données recueillies le justifient, un résumé des rapports reçus au sujet de l'intensité des radiations et des effets des radiations sur l'être humain et sur son milieu, ainsi que les évaluations visées à l'alinéa d ci-dessus, en indiquant également les programmes de recherches qui pourraient demander une étude plus poussée;

"f) De communiquer au Secrétaire général, chaque fois que le Comité le jugera utile, les documents et évaluations visés ci-dessus, pour publication et transmission aux Etats Membres de l'Organisation des Nations Unies ou membres des institutions spécialisées."

2. Le Comité est composé des pays suivants : Argentine, Australie, Belgique, Brésil, Canada, Etats-Unis d'Amérique, France, Inde, Japon, Mexique, Ré-

publique arabe unie, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord, Suède, Tchécoslovaquie et Union des Républiques socialistes soviétiques.

Activités du Comité

3. Depuis sa création, le Comité a tenu 19 sessions. Les activités du Comité de sa première à sa seizième session ont été exposées dans l'introduction de chacun des rapports que le Comité a présentés à l'Assemblée générale en 1958, en 1962, en 1964 et en 1966¹.

4. Le Comité a tenu sa dix-septième session à l'Office des Nations Unies à Genève, du 28 août au 6 septembre 1967, et sa dix-huitième session au Siège, du 8 au 17 avril 1968. Au cours de ces sessions, le Comité, après avoir étudié la documentation préliminaire qui devait ultérieurement figurer dans le présent rapport, a examiné la question des données dont il avait besoin pour continuer à évaluer, à l'échelle mondiale, les doses d'irradiation résultant des essais nucléaires. Etant donné que certaines de ses demandes antérieures n'étaient plus autant en rapport que précédemment avec le problème de l'estimation du risque pour les populations humaines, le Comité a adressé aux Etats Membres de l'Organisation des Nations Unies ou membres des institutions spécialisées ou de l'Agence internationale de l'énergie atomique une lettre indiquant les renseignements qui continuent à lui être nécessaires. Le texte de cette lettre, datée du 30 avril 1968 et adressée par le Secrétaire du Comité aux Etats susmentionnés, est joint au présent rapport, dont il constitue l'annexe E.

5. Au cours de chacune des sessions, le Comité a adopté un rapport annuel d'activité à l'Assemblée générale. Celle-ci a pris note de ces rapports avec satisfaction à ses vingt-deuxième et vingt-troisième sessions, par la résolution 2258 (XXII) du 25 octobre 1967 et la résolution 2382 (XXIII) du 1^{er} novembre 1968. Dans cette dernière résolution, l'Assemblée générale a également félicité le Comité scientifique d'avoir depuis sa création utilement contribué à faire mieux connaître et mieux comprendre les effets et les niveaux des rayonnements ionisants; elle a attiré l'attention des Etats Membres sur la question des renseignements dont le Comité scientifique avait besoin pour continuer à évaluer, à l'échelle mondiale, les doses d'irradiation résultant des essais nucléaires, question qui faisait l'objet de la lettre jointe en annexe au rapport du Comité; elle a prié le Comité scientifique d'achever l'exécution de son programme de travail actuel et d'étudier et de formuler des plans concernant ses acti-

¹ Documents officiels de l'Assemblée générale, treizième session, Supplément No 17 (A/3838); *ibid.*, dix-septième session, Supplément No 16 (A/5216); *ibid.*, dix-neuvième session, Supplément No 14 (A/5814); *ibid.*, vingt et unième session, Supplément No 14 (A/6314). Ces documents seront ci-après respectivement dénommés les rapports de 1958, 1962, 1964 et 1966.

vités futures et a pris note de l'intention du Comité scientifique de tenir sa dix-neuvième session en mai 1969 et de présenter un nouveau rapport à l'Assemblée générale.

6. Le Comité a tenu sa dix-neuvième session au Siège de l'Organisation des Nations Unies du 5 au 16 mai 1969. Au cours de la session, le Comité a adopté le présent rapport à l'Assemblée générale. Le Comité a également examiné et formulé des plans d'activité pour l'avenir. Il a décidé de continuer à surveiller et à évaluer les doses d'irradiation auxquelles la population mondiale se trouve ou peut se trouver exposée, notamment du fait de la contamination radioactive du milieu due aux applications tant militaires que pacifiques de l'énergie nucléaire, de l'utilisation croissante dans l'industrie et dans la médecine de rayonnements ionisants et de radionuclides, et de la présence de sources naturelles dans le milieu. Le Comité continuera également de fournir à l'Assemblée générale des études sur les risques qu'entraîne l'exposition aux rayonnements et les mécanismes à prévoir et évaluera l'importance de tout nouvel effet des rayonnements dont il aura connaissance. Le Comité a estimé qu'il pourrait rédiger un rapport sur un aspect particulier des sujets mentionnés ci-dessus en vue de la soumettre à l'Assemblée générale à sa vingt-septième session, a noté qu'il rendrait compte chaque année de ses activités et a demandé que des dispositions soient prises pour organiser une session en septembre 1970 à l'Office des Nations Unies à Genève.

Organisation des travaux du Comité

7. Comme par le passé, le Comité s'est scindé en groupes spéciaux de spécialistes qui se sont réunis à titre privé pour la majeure partie des discussions techniques, avant de présenter leurs conclusions au Comité plénier pour examen.

8. M. A. R. Gopal-Ayengar (Inde) et M. G. C. Butler (Canada) ont été élus respectivement Président et Vice-Président du Comité pour sa dix-septième session. M. G. C. Butler (Canada), le P^r B. Lindell (Suède) et M. V. Zelený (Tchécoslovaquie) ont été élus respectivement Président, Vice-Président et Rapporteur du Comité pour ses dix-huitième et dix-neuvième sessions. Au cours de la dix-neuvième session; M. B. Lindell (Suède), M. V. Zelený (Tchécoslovaquie) et M. L. B. Caldas (Brésil) ont été élus respectivement Président, Vice-Président et Rapporteur du Comité pour ses vingtième et vingt et unième sessions. Les noms des personnalités scientifiques qui ont assisté aux dix-septième, dix-huitième et dix-neuvième sessions du Comité en tant que membres de délégations nationales figurent à l'appendice II.

Source des renseignements

9. La liste des rapports que le Comité a reçus des Etats Membres de l'Organisation des Nations Unies ou membres des institutions spécialisées ou de l'Agence internationale de l'énergie atomique, ainsi que des rapports reçus de ces institutions elles-mêmes entre le 8 juin 1966 et le 16 mai 1969 figure à l'annexe D du présent rapport. La liste des rapports reçus antérieure-

ment au 8 juin 1966 figurait dans les rapports précédents du Comité à l'Assemblée générale. Les renseignements officiellement reçus par le Comité ont été complétés par des renseignements provenant des documents scientifiques courants ou de communications personnelles, non publiées, de certains savants, et ils ont été interprétés à la lumière de ce complément d'information.

Assistance scientifique

10. Le Comité a été aidé dans ses travaux par une équipe scientifique et par des consultants désignés par le Secrétaire général. L'équipe scientifique et les consultants ont été chargés de procéder à l'examen et à l'évaluation préliminaires des renseignements techniques reçus par le Comité ou publiés dans des documents scientifiques.

11. Le Comité, tout en assumant l'entière responsabilité du présent rapport, tient à remercier les personnalités scientifiques qui l'ont aidé et conseillé et dont les noms apparaissent à l'appendice II. Le Comité leur est très reconnaissant de leur coopération et de leur bienveillance.

Relations avec les institutions spécialisées de l'ONU et avec d'autres organisations

12. Des représentants de l'Organisation internationale du Travail (OIT), de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et de l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA), ainsi que de la Commission internationale de protection contre les radiations (CIPR) et de la Commission internationale des unités et mesures radiologiques (CIUMR) ont assisté aux sessions tenues par le Comité pendant la période considérée. Le Comité tient à les remercier vivement de leur participation aux débats.

Portée et objectif du présent rapport

13. On n'a pas cherché dans le présent rapport à passer en revue la totalité des questions qui retiennent l'intérêt du Comité; trois questions seulement y sont examinées: contamination radioactive du milieu par les essais nucléaires, aberrations chromosomiques radio-induites dans les cellules humaines et effets des rayonnements ionisants sur le système nerveux. Le présent rapport n'est, en conséquence, nullement exhaustif et il ne constitue pas non plus un travail isolé; il y a donc lieu de le considérer dans le contexte des études précédentes du Comité.

14. On trouvera, à la suite du corps du rapport, des annexes techniques contenant un examen détaillé, par le Comité, des renseignements scientifiques sur lesquels se fondent ses conclusions. Le Comité tient à souligner, comme il l'a déjà fait précédemment, que ses conclusions sont fondées sur les renseignements scientifiques disponibles à l'heure actuelle; elles ne peuvent donc être considérées comme définitives et devront être révisées au fur et à mesure que les connaissances scientifiques s'étendront.

Chapitre II

CONTAMINATION RADIOACTIVE DU MILIEU PAR LES ESSAIS NUCLEAIRES

1. Les débris des essais nucléaires dans l'atmosphère constituent toujours le contaminant radioactif le plus important du milieu. Un certain nombre d'essais nucléaires ont été effectués depuis que le Comité a soumis son rapport en 1966; ils n'ont ajouté que 2 p. 100 environ aux quantités de nuclides radioactifs à longue période qui se trouvaient encore dans le milieu à la suite des essais effectués peu après 1960, mais ils ont pratiquement doublé la faible dose ordinairement contenue dans la stratosphère et sont ainsi en grande partie responsables des dépôts observés depuis le milieu de 1967.

2. De petites quantités de matières radioactives ont été libérées à la suite de quelques essais souterrains et la chute, en janvier 1968, d'un avion transportant des armes nucléaires a provoqué une contamination locale par suite de la dispersion de plutonium 239 au large de la côte nord du Groenland. Mais ces événements n'ont contribué que de manière infime à l'accroissement du niveau mondial.

3. Depuis le rapport de 1966, les doses de nuclides à longue période contenues dans les aliments et dans les tissus humains ont continué à baisser, sauf dans le second semestre de 1968, où l'on a observé, dans les produits alimentaires de l'hémisphère nord, une légère hausse des doses de césium 137 dues aux essais récents.

4. La quasi-totalité des nuclides à longue période que les essais antérieurs ont répandus dans la stratosphère s'est déposée avant le milieu de 1967. Toutefois, la population doit encore recevoir des fractions importantes des doses engagées provenant des charges corporelles actuelles et des dépôts accumulés dans le sol et qui continueront à passer dans les produits alimentaires. Cela s'applique particulièrement au strontium 90 qui reste en grande partie susceptible d'absorption par les racines des plantes et séjourne longtemps dans le squelette humain. Pour le strontium 90, d'après les estimations actuelles, environ un huitième seulement de la dose totale probable avait été reçu par la population à la fin de 1967, alors que dans le cas du césium 137 cette proportion était de deux tiers à trois quarts de la quantité totale pouvant être emmagasinée dans l'organisme. Par ailleurs, pour ce qui est du carbone 14, dont la période effective est bien plus longue, une faible proportion seulement de la dose probable a été absorbée jusqu'ici par la population, et un peu moins du dixième de cette dose aura été absorbé en l'an 2000. En revanche, plus de la moitié de la dose engagée provenant de sources externes a déjà été reçue.

5. Comme dans ses rapports antérieurs, le Comité a évalué les risques comparatifs de dommage biologique pour l'ensemble de la population mondiale en utilisant la notion de "doses engagées", qui sont calculées d'après la somme des doses d'irradiation que la population mondiale a reçues et recevra probablement à la suite d'explosions nucléaires qui ont déjà

eu lieu. Comme auparavant, les doses engagées ont été estimées pour les gonades, pour les cellules tapissant la surface des os et pour la moelle osseuse, c'est-à-dire pour les tissus dont l'irradiation peut provoquer respectivement des effets héréditaires, des tumeurs osseuses et des leucémies. Le Comité n'a pas établi d'estimation spéciale des doses engagées pour des populations limitées — par exemple pour les différents pays — sauf dans quelques cas où le degré d'exposition de la population était très supérieur à la moyenne.

6. Dans le présent rapport, le Comité a utilisé plus largement qu'auparavant les niveaux effectivement mesurés de nuclides radioactifs à longue période dans les tissus humains pour estimer les doses engagées. Ceci s'applique particulièrement au strontium 90 qui pose des problèmes spéciaux par suite de son séjour prolongé dans le sol ou dans les os et de la complexité de son métabolisme dans les tissus humains. En se servant des niveaux mesurés dans les tissus, le Comité a pu éviter de recourir à certaines hypothèses auparavant nécessaires. Bien qu'il faille encore faire appel à un grand nombre d'autres hypothèses qui sont communes à toutes les méthodes de calcul, le système employé actuellement permettra au Comité d'utiliser plus efficacement les résultats des mesures futures afin de vérifier et de modifier au besoin ces hypothèses dans l'avenir.

7. En ce qui concerne la dose mondiale engagée, le principal élément d'incertitude tient encore au manque de renseignements concernant les niveaux de nuclides radioactifs contenus dans les aliments et les tissus de près des deux tiers de la population mondiale. Dans ses rapports précédents, le Comité a supposé que les constantes numériques applicables au transfert des nuclides radioactifs à longue période étaient analogues à celles déterminées pour les régions ayant fourni d'une façon suivie des données chiffrées.

8. Dans le présent rapport, le Comité s'est borné à estimer la dose engagée pour les populations pour lesquelles des mesures suffisantes ont été fournies. Pour le reste de la population mondiale, il a estimé la limite supérieure de la dose engagée.

9. Le Comité estime que l'incertitude qui porte sur une grande partie de la population mondiale est regrettable, mais il est peu probable qu'elle ait conduit à sous-estimer sensiblement la dose mondiale engagée; par suite de la grande lenteur de l'élimination du strontium 90 dans les os des adultes, il reconnaît qu'il sera possible d'estimer, en prélevant des échantillons d'os dans les régions du monde qui n'ont pas encore fourni de données, les doses engagées concernant les populations de ces régions. Le Comité note avec satisfaction que l'Organisation mondiale de la santé, se conformant à une recommandation qu'il avait formulée à sa dix-huitième session, entreprend mainte-

nant un programme limité de prises d'échantillons d'os, dont les résultats seront disponibles dans un avenir proche.

10. Les nucléides radioactifs à courte période ne sont une source d'irradiation de la population que pendant un laps de temps relativement limité après leur libération dans le milieu; les doses externes dues aux nucléides à courte période résultant des essais exécutés en 1966, 1967 et 1968 n'ont pas augmenté de façon marquée la dose mondiale engagée. Des niveaux mesurables d'iode 131 dans le lait ont été signalés principalement dans l'hémisphère sud après les essais effectués dans ces régions.

11. Depuis la publication du dernier rapport, on a continué à s'intéresser aux doses reçues par les populations des régions subarctiques où, par suite de conditions écologiques spéciales, le transfert du césium 137 des accumulations vers le corps est favorisé, surtout par suite de la consommation de grandes quantités de viande de renne et de caribou. Dans ces régions, les doses individuelles de césium 137 reçues sont jusqu'à 100 fois supérieures à la moyenne pour l'hémisphère nord. Il semble aussi que, dans ces régions, les niveaux de strontium 90 dans les aliments et les tissus soient sensiblement supérieurs à la moyenne applicable à l'hémisphère nord, bien que la différence ne soit pas aussi élevée que pour les niveaux de césium 137.

12. Il existe plusieurs autres régions limitées du monde où l'on a constaté que les niveaux de césium

137 dans les aliments et dans les êtres humains sont très supérieurs à la moyenne applicable à la bande de même latitude. Ce phénomène a été attribué à l'abondance des précipitations et aux conditions spéciales du sol, qui facilitent l'absorption du césium 137 par les plantes.

13. Les doses engagées estimatives sont résumées dans le tableau I. Le tableau donne les chiffres estimatifs pour les zones tempérées de l'hémisphère nord et de l'hémisphère sud. Dans la troisième colonne sont indiqués les chiffres concernant l'ensemble de la population mondiale. Bien que le Comité ait utilisé des méthodes nouvelles et moins indirectes pour estimer les doses engagées, les chiffres actuels diffèrent peu de ceux donnés dans le précédent rapport.

14. Comme dans les rapports de 1964 et de 1966, les risques comparatifs sont exprimés en périodes de temps durant lesquelles les doses provenant de sources naturelles devraient doubler de manière à atteindre une dose additionnelle égale à la fraction des doses engagées qui sera reçue d'ici à l'an 2000. Ces périodes, qui ont été calculées d'après les estimations de la dose engagée applicables à l'ensemble de la population mondiale, sont d'environ 11, 26 et 18 mois respectivement pour les gonades, les cellules tapissant la surface des os et celles de la moelle osseuse.

15. Le Comité est maintenant convaincu que ces estimations correspondent aux doses auxquelles les êtres humains ont été exposés, particulièrement en ce qui concerne les populations des pays et des régions pour lesquels des mesures ont été fournies.

Tableau I

DOSES ENGAGÉES DUES AUX ESSAIS NUCLÉAIRES EFFECTUÉS AVANT 1968

Tissu	Source d'irradiation	Doses engagées (mrads)			
		Zone tempérée nord	Zone tempérée sud	Monde entier	
Gonades	Externe	de vie courte	36	8	23
		¹³⁷ Cs	36	8	23
	Interne	¹³⁷ Cs	21	4	21 ^a
		¹⁴ C ^b	13	13	13
	TOTAL ^c		110	33	80
Cellules tapissant la surface des os	Externe	de vie courte	36	8	23
		¹³⁷ Cs	36	8	23
	Interne	⁹⁰ Sr	130	28	130 ^a
		¹³⁷ Cs	21	4	21 ^a
		¹⁴ C ^b	16	16	16
		⁸⁰ Sr	< 1	< 1	< 1
TOTAL ^c		240	66	220	
Moelle osseuse	Externe	de vie courte	36	8	23
		¹³⁷ Cs	36	8	23
	Interne	⁹⁰ Sr	64	14	64 ^a
		¹³⁷ Cs	21	4	21 ^a
		¹⁴ C ^b	13	13	13
		⁸⁰ Sr	< 1	< 1	< 1
TOTAL ^c		170	51	140	

^a On considère que les doses engagées dues aux dépôts internes de ⁹⁰Sr et de ¹³⁷Cs indiquées pour la zone tempérée nord représentent les limites supérieures des doses engagées correspondantes pour la population mondiale.

^b Comme dans les rapports de 1964 et de 1966, on n'indique pour le ¹⁴C que les doses accumulées jusqu'en l'an 2000, époque où les doses dues aux autres nucléides auront été reçues en quasi-totalité. La dose engagée totale reçue par les gonades et la moelle osseuse du fait du ¹⁴C provenant des essais effectués jusqu'à la fin de 1967 est d'environ 180 mrads et celle concernant les cellules tapissant la surface des os est d'environ 230 mrads.

^c Les totaux de trois chiffres ont été arrondis à la dizaine la plus proche.

Chapitre III

EFFETS DES RAYONNEMENTS IONISANTS SUR LE SYSTEME NERVEUX

1. Le système nerveux remplit diverses fonctions dans l'organisme. Tout d'abord, il assure la liaison entre l'organisme et le milieu extérieur grâce à la perception par les organes des sens et au contrôle des muscles du squelette. Le système nerveux est aussi l'instrument par lequel s'exprime le comportement immédiat ou différé, et chez l'homme il est responsable des fonctions intellectuelles les plus complexes.

2. En ce qui concerne les fonctions telles que la digestion, la respiration, la circulation du sang et l'excrétion, le système nerveux joue, souvent conjointement avec les glandes endocrines, un rôle régulateur essentiel en adaptant ses fonctions aux besoins changeants de l'organisme et contribue ainsi à maintenir la constance du milieu intérieur. Cette tâche est en grande partie assurée par le système sympathique dont les centres de contrôle se trouvent situés dans la moelle épinière et dans certaines structures du cerveau.

3. Tout acte réflexe comporte généralement une progression méthodique d'événements, à savoir une excitation des terminaisons nerveuses périphériques, la transmission des impressions à un centre nerveux et finalement la transmission d'un ordre à un muscle ou à un autre agent. S'il est aisé d'analyser les activités réflexes, il est beaucoup plus difficile d'évaluer l'activité nerveuse qui concerne les fonctions intégratives supérieures de l'organisme, telles que le comportement complexe.

4. L'importance et la diversité de ces fonctions soulignent la nécessité d'étudier les effets des rayonnements ionisants sur le système nerveux. Bien que les effets fonctionnels soient peut-être en fin de compte les plus importants, il est nécessaire d'étudier tant les effets structurels que les effets fonctionnels. La plupart du temps, les travaux de recherche sur les fonctions et les structures ont été effectués par différents chercheurs et les tentatives faites en vue d'intégrer les deux aspects ont été relativement peu nombreuses. Mais du fait que la réaction du système nerveux est à tel point différente selon que l'irradiation a lieu pendant son développement ou après l'achèvement de celui-ci, il est habituel et commode de traiter les effets provoqués pendant ces deux périodes successivement.

Irradiation du système nerveux au cours du développement

5. Les observations faites sur les animaux de laboratoire montrent que l'irradiation pendant la vie prénatale peut produire de graves anomalies du développement. Parmi toutes ces anomalies, celles du système nerveux sont les plus importantes. Lorsqu'elles sont assez graves, elles empêchent le développement du fœtus de se poursuivre et provoquent sa mort.

Les anomalies ne se produisent que si l'irradiation a eu lieu au cours de la période pendant laquelle le système nerveux et ses différentes parties sont en train de se différencier. Pendant cette période, l'irradiation ne provoque d'anomalies particulières telles que la microcéphalie, l'encéphalocèle et l'hydrocéphalie que si elle a été subie à certaines étapes du développement, dites périodes critiques.

6. La fréquence et la gravité des anomalies, quel qu'en soit le type, dépendent de la dose d'irradiation mais pour aucune des malformations du système nerveux on ne dispose de renseignements suffisants pour déterminer les rapports entre la dose et les effets. Il semble que pour induire des malformations macroscopiques du système nerveux, la dose doit être supérieure à un seuil qui se situe probablement pour la souris et le rat, aux alentours de 100 rads.

7. Cependant, après une dose de 20 rads de rayons X administrée le seizième jour de la vie prénatale, on observe une désorganisation des couches cellulaires du cortex cérébral chez le rat et cet effet est encore apparent lorsque l'animal atteint la maturité. Une dose de 10 rads administrée le premier jour suivant la naissance produit aussi chez les rats des modifications moins prononcées, mais le dommage semble disparaître progressivement à mesure que l'animal grandit. Ces modifications ont été observées au cours de recherches extrêmement laborieuses qu'il conviendrait de poursuivre de façon systématique pour diverses doses et diverses époques d'irradiation et d'observation, et l'on devrait tenter de les corrélérer aux effets fonctionnels qui ont été signalés pour l'irradiation prénatale.

8. Les troubles fonctionnels chez l'animal irradié *in utero* ont été étudiés, au moyen de diverses méthodes, surtout dans le cas des rongeurs. On a relevé des modifications de l'électroencéphalogramme qui semblent traduire des troubles de la fonction inhibitrice du cortex pour les centres inférieurs. La discrimination visuelle et olfactive, celle des distances ainsi que les processus d'apprentissage s'en trouvent aussi affectés. Ces altérations ont été observées chez des rats adultes qui ont reçu des doses de l'ordre de 100 rads ou davantage au cours de la deuxième et de la troisième semaine de la vie prénatale.

9. D'après certaines études sur les réflexes conditionnés, des doses beaucoup plus faibles entraîneraient des modifications des processus d'apprentissage. On a constaté de légers changements dans la manifestation des réflexes conditionnés chez l'adulte à partir de 1 rad administré le dix-huitième jour de la vie prénatale. Pour apprécier l'intérêt que présentent ces changements du comportement pour l'estimation des risques pour l'homme, il faut mieux connaître la comparabilité des résultats sur l'animal et sur l'être humain.

10. Que des dommages graves puissent aussi être causés au système nerveux des hommes, c'est ce que montrent certaines observations d'enfants nés de mères irradiées pour des raisons médicales au cours de la grossesse. On ne connaît pas les doses auxquelles les mères ont été soumises, mais on pense qu'elles étaient élevées. On a signalé, parmi les enfants qui avaient subi une irradiation entre le deuxième et le sixième mois de la vie prénatale, un certain nombre de cas de dimensions réduites de la tête avec arriération mentale profonde, mais, contrairement à ce que l'on pouvait déduire des expériences faites sur les animaux, on n'a observé que peu de cas d'arriération structurale majeure du système nerveux, peut-être parce que de telles altérations sont incompatibles avec une durée de survie suffisamment longue chez l'embryon humain pour que les dommages puissent être décelés à la naissance.

11. Des observations semblables ont été faites parmi les enfants de femmes irradiées pendant la gestation lors des explosions d'Hiroshima et de Nagasaki. Cette réduction de la dimension moyenne de la tête et l'accroissement de la fréquence des cas d'arriération mentale sont des phénomènes que l'on peut aisément constater parmi les enfants qui ont été irradiés dans un rayon de 1,5 kilomètre de l'hypocentre entre le deuxième et le sixième mois de la vie prénatale; mais on a aussi pu observer une fréquence de l'arriération mentale supérieure à la normale à des distances plus grandes, où les doses ont été de l'ordre de quelques rads.

12. La valeur de cette dernière observation est limitée par le fait que le nombre des cas parmi les enfants de femmes irradiées par des doses faibles est infime, et que le rôle d'autres facteurs ne peut être entièrement exclu. Il est très souhaitable de faire d'autres études sur les sujets irradiés *in utero*, afin de déterminer avec plus de précision le degré de radiosensibilité du fœtus.

13. L'étude des enfants dont les mères ont été irradiées pour des raisons médicales pendant la grossesse a révélé un accroissement de 40 p. 100 du taux de fréquence des affections malignes, y compris celles des tissus nerveux. On a pu observer un tel accroissement après des doses de quelques rads, mais il n'est pas entièrement exclu qu'il soit associé à la maladie de la mère qui a motivé l'irradiation plutôt qu'à l'irradiation elle-même. Ce phénomène n'a pas été signalé pour les enfants qui ont survécu à l'irradiation *in utero* lors des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki, mais le nombre prévu des cas induits parmi cette population était très faible.

14. Un accroissement du taux de fréquence des tumeurs des tissus nerveux a aussi été signalé dans un certain nombre d'études faites sur des enfants irradiés pour des raisons médicales en bas âge ou pendant leur première enfance. Selon l'une de ces études, aux doses absorbées par les tissus en cause, le taux de fréquence des affections malignes suit la même progression que celui des leucémies. La même étude a montré un accroissement du taux de fréquence des troubles mentaux graves chez les sujets dont le cerveau avait été irradié vers l'âge de 7 ans. On a estimé que la plus grande partie du cerveau avait reçu des doses d'environ 140 rads. Cependant, comme on ne peut pour l'instant connaître exactement le rôle d'un certain nombre de variables qui ont pu contribuer à cet accroissement, il faut attendre les résultats des

analyses plus poussées de ces observations, avant de pouvoir conclure qu'il existe un rapport entre l'irradiation et les troubles mentaux. Il faudrait poursuivre activement les autres études actuellement en cours sur les enfants dont le cerveau a été irradié.

15. Se fondant sur les observations qui ont été faites, le Comité appelle l'attention sur les risques particuliers que peut comporter l'irradiation du fœtus et des enfants.

Irradiation du système nerveux chez l'adulte

16. Dans le cas de l'adulte, la dose de rayonnement nécessaire pour provoquer des modifications structurales graves du système nerveux dans le cas d'irradiation totale du corps est plus élevée que la dose nécessaire pour provoquer des altérations macroscopiques dans les autres systèmes, tels que l'appareil digestif ou le système hématopoïétique. Dans le cas d'irradiation de courte durée, la dose létale médiane se situe aux environs de 400 rads, et la mort, lorsqu'elle survient, est due surtout à des lésions provoquées dans ces deux systèmes. La mort subite, due essentiellement à l'action des rayonnements sur le système nerveux, survient après des doses de l'ordre de plusieurs milliers de rads.

17. On n'a signalé que des cas isolés de tumeurs malignes intracrâniennes du tissu nerveux après irradiation de sujets adultes. Il semble donc peu probable que l'irradiation du système nerveux adulte chez l'homme entraîne de graves risques d'induction d'affections malignes.

18. Des effets intéressants les fonctions et le comportement ont été observés chez les animaux de laboratoire après des doses élevées (plus de 50 rads), notamment certaines modifications de l'électroencéphalogramme et une certaine altération des réflexes conditionnés. L'accomplissement de nombreuses tâches impliquant un apprentissage et l'aptitude à résoudre des problèmes n'est que peu ou pas du tout affecté. Les altérations radio-induites disparaissent après un certain temps, mais l'irradiation répétée par la même dose tend à produire des altérations plus profondes. L'étude de l'induction de modifications fonctionnelles, semblables mais bénignes, dans le cas de l'irradiation par des doses faibles a donné des résultats positifs aussi bien que des résultats négatifs.

19. On ne sait pas exactement dans quelle mesure les effets fonctionnels qui ont été observés après l'irradiation totale du corps par des doses de 50 rads et au-dessus sont la conséquence directe des dommages causés au système nerveux ou s'ils sont provoqués par des stimuli différents ou par des produits toxiques provenant d'autres tissus et systèmes endommagés, tels que les systèmes cardio-vasculaire, gastro-intestinal et endocrinien. Néanmoins, qu'ils soient primaires ou secondaires, ces effets sur le système nerveux peuvent jouer un rôle aux doses auxquelles le syndrome aigu d'irradiation peut se produire.

20. On connaît les résultats d'observations faites sur des personnes travaillant sous rayonnements, et exposées de ce fait pendant un certain nombre d'années à des doses moyennes d'irradiation considérées comme étant supérieures aux doses maximums admissibles rendant nécessaire la radioprotection. Les sujets se sont plaints de souffrir de maux de tête et de troubles du sommeil accompagnés de modifications neurologiques et cardio-vasculaires bénignes

et réversibles. Aucune modification important n'a été observée parmi les travailleurs exposés, même pendant plusieurs années, à des doses de radiation ne dépassant pas les normes admises actuellement.

21. Même à des doses très faibles, le rayonnement ionisant peu agir comme un stimulus non spécifique. On en trouve la preuve dans la possibilité d'utiliser le rayonnement comme un stimulus pour l'acquisition de réflexes conditionnés, dans le fait que le rayonnement peut réveiller un animal, dans les observations montrant que l'animal évite une source de rayonnement et dans le fait que le rayonnement peut être utilisé comme un stimulus visuel ou olfactif. Dans certaines conditions le rayonnement ionisant peut être perçu par la rétine de l'homme à partir de quelques millirads. Rien ne prouve que ces doses causent un dommage quelconque aux organes des sens.

22. En résumé, il semble que la conclusion la plus importante qui se dégage d'un examen des effets des rayonnements ionisants sur le système nerveux est que le type et l'intensité des effets dépendent de façon frappante de l'âge du sujet au moment de l'irradiation. Chez l'adulte, sauf pour des doses extrêmement élevées, les effets qui ont été observés, qu'ils soient structurels ou fonctionnels, semblent être d'une importance secondaire comparés à ceux qui peuvent se produire dans d'autres tissus et d'autres systèmes. Des

réactions fonctionnelles du système nerveux peuvent également apparaître à des doses très faibles (égales ou inférieures à 10 rads). Toutefois, ces réactions sont de nature physiologique, et on n'a constaté aucune lésion du système nerveux. Chez les enfants, en revanche, les observations qui ont été faites donnaient à penser que, au moins en ce qui concerne l'induction d'affections malignes, le tissu nerveux peut être à peu près aussi sensible à l'irradiation que d'autres tissus tels que la thyroïde et les tissus hématopoïétiques. Toutefois, c'est pendant la vie prénatale que le système nerveux est le plus vulnérable. Les observations montrent clairement que, du deuxième au sixième mois de la vie prénatale, des doses égales ou supérieures à 50 rads sont associées à un accroissement du taux de fréquence des cas d'arriération mentale et de microcéphalie. On sait encore fort peu de choses des effets que peuvent produire des doses inférieures pendant cette même période de la vie prénatale et on ne peut exclure la possibilité que l'accroissement du nombre de cas où l'on constate les mêmes effets soit dû à l'exposition à des doses plus faibles. Les données dont on dispose donnent à penser que même des doses faibles appliquées au fœtus à un stade ultérieur de la vie prénatale peuvent augmenter le taux de fréquence des tumeurs du système nerveux ainsi que celui d'autres affections malignes.

Chapitre IV

ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES RADIO-INDUITES DANS LES CELLULES HUMAINES

1. Les cellules de chacune des espèces ont un nombre caractéristique de chromosomes, et chaque chromosome a une structure et des dimensions caractéristiques. Les modifications chromosomiques visibles au microscope lucernal sont appelées aberrations chromosomiques. Elles peuvent être subdivisées en aberrations entraînant des modifications de structure — modifications chromosomiques structurales — et en aberrations dans lesquelles le nombre de chromosomes change. Étant donné que les chromosomes contiennent la matière génétique, les divers types d'aberrations chromosomiques peuvent avoir des effets génétiques.

2. Chez l'homme, comme chez les autres espèces animales et végétales, les aberrations chromosomiques sont rares dans les cellules somatiques comme dans les cellules germinales des membres des populations qui n'ont pas été exposées à des doses de rayonnements plus élevées que celles provenant de sources naturelles. Ces aberrations spontanées sont des mutations qui peuvent être transmises dans certains cas aux cellules qui se développent à partir de la cellule mutante. Dans d'autres cas, les modifications sont si profondes qu'elles entraînent la mort des cellules dans lesquelles elles se produisent. Il y a manifestement une différence dans l'importance relative de ces modifications, selon qu'elles se produisent dans les cellules somatiques ou dans les cellules germinales.

3. Une proportion considérable des avortements spontanés est liée et est peut-être due aux aberrations chromosomiques spontanées des cellules germinales humaines. Lorsque ces aberrations sont compatibles avec la viabilité, elles entraînent diverses anomalies congénitales. Comme on l'a déjà dit dans le rapport de 1966, on estime qu'un enfant sur 200 mort-nés présente une aberration chromosomique constitutionnelle à laquelle est due une anomalie majeure physique ou mentale. L'importance des aberrations chromosomiques dans les cellules somatiques est moins manifeste, bien qu'on ait démontré l'existence d'un lien de cause à effet entre un type particulier d'aberration chromosomique et l'apparition de la leucémie granulocytaire chronique chez l'homme. Par contre, dans le sang périphérique des individus normaux et sains, les leucocytes peuvent parfois présenter une aberration chromosomique (moins de 1 sur 2000 pour un type spécifique d'aberration). L'existence de ces aberrations semble n'avoir par elle-même aucun effet sur la santé de l'individu.

4. L'irradiation peut entraîner une augmentation du nombre, mais non de la variété, des aberrations chromosomiques. Ces aberrations ont manifestement une importance génétique considérable et elles peuvent, en fait, constituer l'élément principal des dommages génétiques provoqués par les rayonnements. C'est pourquoi on a effectué des travaux considérables sur les mécanismes par lesquels les rayonnements provoquent

ces aberrations, sur le comportement des chromosomes aberrants au moment de la division des cellules et sur les conséquences génétiques de ces aberrations.

5. Jusqu'à une date assez récente, la plupart de ces travaux étaient effectués sur des organismes qui se prêtaient particulièrement bien à l'étude cytologique parce qu'ils possédaient un petit nombre de chromosomes de taille relativement grande. Toutefois, pendant la dernière décennie, et particulièrement au cours des quatre ou cinq dernières années, un grand nombre d'études ont été consacrées aux aberrations provoquées chez l'homme. Ces études ont été rendues possibles grâce à la mise au point de techniques simples et sûres de culture de cellules humaines *in vitro* et grâce à l'application et au perfectionnement de techniques cytologiques utilisées précédemment par les cytogénéticiens des plantes.

6. Par suite des progrès réalisés en cytogénétique humaine, il est devenu possible d'observer les aberrations chromosomiques induites dans les cellules humaines *in vivo* aussi bien qu'*in vitro*. Des études ont été effectuées sur des individus soumis à des rayonnements pendant leur travail ou à des fins diagnostiques ou thérapeutiques ainsi que sur des individus qui avaient été irradiés à la suite d'un accident ou d'explosions nucléaires. En outre, un nombre considérable de travaux ont été entrepris sur les réactions des chromosomes humains des cellules exposées aux radiations *in vitro*. Ces études ont montré que la population de chromosomes humains est très sensible aux rayonnements et qu'il est possible de détecter les effets des rayons X après des doses de 10 rads seulement appliquées à une importante partie du corps humain pendant un bref laps de temps.

Études *in vitro*

7. La culture des leucocytes du sang offre un moyen d'expérimenter sur des cellules humaines fraîches qui peuvent être obtenues en grande quantité, facilement, sans douleur et sans effet négatif sur le donneur et qui peuvent être cultivés à court terme par des techniques relativement simples. Les avantages évidents qu'offre ce système pour les études *in vitro* de l'effet des rayonnements sur les cellules humaines ont été exploités par plusieurs groupes de chercheurs et ont permis d'obtenir une quantité considérable de données sur les aberrations chromosomiques radio-induites dans ces cellules.

8. On a effectué diverses études sur l'influence de divers facteurs, y compris les caractéristiques, la dose, et le débit de dose des rayonnements, le moment où sont prélevés les échantillons sur le nombre d'aberrations chromosomiques radio-induites dans les cellules humaines du sang périphérique. On a constaté en gé-

néral que pour un ensemble de facteurs donné, il existait un lien étroit entre le nombre des aberrations et l'importance de la dose, comme c'est le cas pour tous les autres systèmes de cellules étudiés, appartenant ou non à des mammifères.

9. Bien que les études sur les rapports existant entre le nombre des aberrations et l'importance de la dose effectuées dans différents laboratoires aient montré que des expériences conduites séparément donnaient des résultats identiques, on a constaté des différences importantes entre les laboratoires. Mais il est maintenant clair que les principaux facteurs qui expliquent les différences quantitatives entre ces résultats sont : a) les caractéristiques différentes des rayonnements employés, b) l'utilisation de cultures irradiées par opposition à l'irradiation de cellules sanguines *in vitro* avant culture et c) l'utilisation de durées de culture différentes. Lorsqu'on tient compte de ces facteurs, il devient évident que les résultats obtenus dans les différents laboratoires concordent. Toutefois, il est hautement souhaitable de pousser plus loin la normalisation des méthodes employées afin d'assurer une meilleure comparabilité des résultats.

10. Ces travaux ont une grande importance parce qu'ils permettent d'utiliser les rapports dose-rendement obtenus *in vitro* pour estimer les doses de rayonnements absorbées *in vivo* et pour évaluer l'importance qu'ils peuvent avoir sur le plan biologique. En théorie, on peut obtenir par cette technique les doses estimatives en étudiant le nombre des aberrations chromosomiques chez les individus irradiés et en extrapolant ces résultats compte tenu des résultats équivalents obtenus *in vitro* dans des conditions d'expositions déterminées. Plusieurs laboratoires utilisant cette méthode de "dosimétrie des aberrations chromosomiques" ont obtenu des succès notables dans l'estimation des doses d'irradiation auxquelles certaines personnes ont été soumises accidentellement. Toutefois, un certain nombre de problèmes importants se posent encore, notamment lorsque les différentes parties du corps n'ont pas été soumises à la même exposition. A l'heure actuelle, il est évident que l'utilisation des aberrations chromosomiques en dosimétrie biologique offre des possibilités considérables, mais il reste encore beaucoup à faire.

Etudes *in vivo*

11. Les études effectuées sur les lymphocytes du sang périphérique provenant soit de patients exposés à de faibles doses de rayons X aux fins de diagnostics, soit de travailleurs soumis de par leur profession à une irradiation de longue durée, ont clairement montré que dans certains cas le nombre d'aberrations augmente beaucoup après des doses de l'ordre de quelques rads. Le fait que l'on puisse détecter de tels effets pour de faibles doses tient à la sensibilité relativement élevée des chromosomes humains, à la haute qualité des préparations cytologiques obtenues à partir de lymphocytes et à la très grande rareté des aberrations chromosomiques spontanées dans ces cellules.

12. Pour déterminer le rapport existant entre le nombre des aberrations et la dose d'irradiation *in vivo*, il est souhaitable d'obtenir des données pour une gamme étendue d'irradiations, de préférence dans des conditions normalisées; mais il est rare que l'on puisse les obtenir. On a cependant effectué un certain nom-

bre d'études sur des personnes soumises à des doses d'irradiation diverses dans des conditions diverses, soit par suite d'un accident, soit à des fins thérapeutiques. Dans certaines études effectuées sur des personnes irradiées accidentellement, la dose intégrale absorbée a été estimée d'après le nombre des aberrations; il y a parfois eu une bonne concordance entre ces estimations et les chiffres obtenus par des procédés physiques.

13. Dans ces conditions, l'évaluation de la dose reste très incertaine; en effet, bien que les cellules (petits lymphocytes) utilisées pour étudier le nombre des aberrations soient largement réparties à travers tout le corps, elles ont tendance à se déplacer, de sorte qu'on n'en retrouve qu'une faible proportion dans le sang périphérique à un instant donné. Ainsi donc, lorsqu'il s'agit d'une irradiation de courte durée d'une partie du corps par un rayonnement ayant des caractéristiques données, le nombre d'aberrations observé dans les cellules prélevées dépendra de divers facteurs, parmi lesquels le volume irradié, la proportion de petits lymphocytes dans ce volume et le temps qui s'écoulera entre l'irradiation et le prélèvement de l'échantillon sanguin, car il y a une migration active de lymphocytes entre les divers tissus. Des difficultés analogues se présentent lorsque des régions limitées du corps ont été irradiées à des fins thérapeutiques et que les échantillons sanguins sont prélevés à des intervalles définis peu de temps après l'irradiation.

14. Comme les cellules prélevées pour mesurer le nombre des aberrations ont une longue durée de vie, on a pu récemment obtenir des estimations de dose à partir des globules du sang des survivants d'Hiroshima qui avaient été irradiés lors de l'explosion nucléaire il y a 22 ans. Il y a une concordance raisonnable entre ces estimations et les estimations indirectes des doses d'irradiation reçues obtenues par des méthodes physiques.

15. On peut conclure que les études effectuées jusqu'ici montrent que l'évaluation des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes du sang en circulation peut être un auxiliaire biologique important de la dosimétrie physique. Toutefois, on se heurte à des difficultés particulières dans les cas où l'irradiation a été limitée à certaines parties du corps, du fait que les lymphocytes des parties irradiées se mêlent aux lymphocytes des parties non irradiées. Ainsi, cette méthode ne permet de constater que l'effet moyen produit sur les lymphocytes irradiés dans différentes parties du corps. Il est urgent d'obtenir de nouvelles données pour améliorer l'efficacité et élargir le champ d'application de cette méthode.

Signification biologique possible des aberrations

16. La signification biologique possible des aberrations chromosomiques qui se manifestent dans les cellules germinales a fait l'objet d'un examen continu au Comité, et les opinions exprimées dans le rapport de 1966 sont encore en grande partie valables. On n'a pas encore observé directement les effets génétiques des aberrations chromosomiques radio-induites sur les cellules germinales humaines, bien que l'on dispose de renseignements concernant les conséquences génétiques des anomalies radio-induites chez les mammifères de laboratoire, renseignements qui ont été examinés en détail dans le rapport de 1966. Il est manifestement nécessaire de pousser plus loin l'étude des cellules

méiotiques humaines, surtout afin d'obtenir des estimations plus précises de la fréquence des déplacements spontanés de ces cellules chez l'homme et pour mieux en comprendre les conséquences génétiques.

17. Au niveau somatique, l'intérêt des anomalies chromosomiques résulte principalement du rôle qu'elles peuvent jouer pour provoquer le changement en cellules malignes, auquel ces anomalies sont fréquemment associées. Mais ce rôle est encore mal connu. Ce n'est que dans le cas de la leucémie myéloïde chronique que les faits mettent fortement en cause une aberration chromosomique définie (le chromosome Ph¹) qui semble jouer un rôle important dans le déclenchement de la maladie si des cellules possédant cette aberration sont présentes dans la moelle osseuse. Bien qu'il soit possible d'associer d'autres anomalies chromosomiques définies à d'autres types de modification néoplastique, les indices sont ténus, tandis que la présence d'une grande variété d'aberrations chromosomiques dans la plupart des tumeurs et leur absence complète dans d'autres semblent militer contre un simple lien de cause à effet. Les aberrations chromosomiques pourraient aussi bien être des phénomènes secondaires du changement néoplastique et pourraient en être indépendants, bien qu'il soit manifeste que la plupart des facteurs et des conditions qui sont la cause des aberrations chromosomiques provoquent aussi des tumeurs.

18. L'incidence des aberrations chromosomiques et celle des tumeurs croissent toutes deux avec la dose, mais la relation qui existe entre les deux effets est complexe. Bien qu'il existe une certaine corrélation entre les aberrations chromosomiques radio-induites et les affections malignes, l'observation montre que, parmi les individus soumis à de faibles intensités de radiation et dont un grand nombre de cellules présentent

des aberrations, très peu sont atteints d'une affection maligne.

19. On s'intéresse beaucoup à la possibilité que les aberrations chromosomiques radio-induites contribuent à abrégier la vie et à affaiblir l'immunité, mais il n'a pas été possible jusqu'ici d'aboutir à des conclusions claires concernant les relations qui existeraient entre les aberrations chromosomiques et ces effets. Bien que l'on puisse, au moyen de radiations, abrégier la vie et provoquer une insuffisance aiguë de la faculté d'immunisation, le rôle joué par les aberrations chromosomiques, mis à part le fait qu'elles contribuent à la mort des cellules dans le cas d'une insuffisance de la faculté d'immunisation, est loin d'être clair.

20. Les renseignements sur le nombre et les types d'aberrations chromosomiques dans les cellules somatiques ne nous fournissent pas encore une nouvelle méthode permettant de déterminer les risques ou de mieux en estimer l'importance, sauf dans le cas particulier de la modification du chromosome Ph¹ qui est en corrélation avec la leucémie granulocytaire chronique. Le fait qu'il existe une fréquence plus grande des aberrations chromosomiques dans les leucocytes du sang périphérique d'une personne irradiée ne nous permet pas de tirer une conclusion quantitative sur le risque de contracter des maladies néoplastiques, sur l'insuffisance de pouvoir d'immunisation ou sur d'autres conditions cliniques. Pour le moment, les estimations du risque des maladies somatiques doivent donc rester en grande partie fondées sur les relations empiriques entre les doses et les incidences observées dans des groupes de personnes soumises aux rayonnements ionisants comme c'était le cas pour les estimations obtenues antérieurement par le Comité.

ANNEXES

Annexe A

CONTAMINATION RADIOACTIVE DU MILIEU PAR LES ESSAIS NUCLEAIRES

TABLE DES MATIERES

	Paragraphes		Paragraphes
I. — INTRODUCTION	1-5		
II. — DONNÉES RÉCENTES SUR LA CONTAMINATION DU MILIEU	6-34		
A. Radioactivité artificielle dans l'air et à la surface du globe	6-26		
1. Injections atmosphériques	6-9		
2. Réserves	10-13		
a) Strontium 90 et césium 137	10-11		
b) Carbone 14	12		
c) Plutonium 238	13		
3. Dépôt	14-26		
a) Remarques générales	14-20		
b) Retombée comparée sur les terres émergées et sur les océans	21-26		
B. Radioactivité artificielle dans l'alimentation et les tissus	27-34		
1. Strontium 90	27-29		
2. Césium 137	30-31		
3. Iode 131	32-33		
4. Carbone 14	34		
III. — EVALUATION DES DOSES D'IRRADIATION DUES À LA CONTAMINATION DU MILIEU	35-238		
A. Généralités	35-52		
1. La notion de dose engagée	35-39		
2. Définition de la dose engagée	40-43		
3. Problèmes généraux que pose l'évaluation de la dose engagée	44-52		
B. Fonctions de transfert générales	53-89		
1. Introduction	53-58		
2. Fonctions de transfert particulières	59-89		
a) Transfert de la source primaire à l'atmosphère (P_{01})	59-60		
b) Transfert de l'atmosphère à la surface du globe (P_{12})	61-64		
c) Transfert du dépôt à l'alimentation (P_{23})	65-75		
d) Transfert de l'alimentation aux tissus (P_{34})	76-80		
e) Transfert des tissus à la dose (P_{45})	81-87		
f) Dose due à l'irradiation externe (P_{55})	88-89		
C. Transfert de nuclides particuliers	90-218		
1. Strontium 90	90-162		
a) Métabolisme chez l'homme	90-115		
i) Répartition du strontium 90 dans l'organisme	91-94		
ii) Fonctions de rétention du strontium	95-105		
iii) Rapport observé	106-115		
b) Mécanismes de la chaîne alimentaire	116-121		
c) Fonctions de transfert	122-162		
i) Coefficient de transfert dépôt-alimentation	122-140		
ii) Coefficient de transfert alimentation-tissus	141-151		
iii) Facteur débit de dose	152-162		
2. Césium 137	163-192		
a) Le césium 137 dans les chaînes alimentaires	165-168		
b) Transfert du dépôt à l'alimentation	169-177		
c) Métabolisme du césium 137 dans l'organisme	178-181		
d) Transfert de l'alimentation à l'organisme	182-189		
e) Facteur débit de dose	190		
f) Régions subarctiques	191-192		
3. Irradiation externe	193-199		
4. Carbone 14	211		
5. Iode 131	212-216		
a) L'iode 131 dans les chaînes alimentaires	214		
b) Métabolisme de l'iode 131 dans l'organisme	215		
c) Facteur débit de dose	216		
6. Autres nuclides	217-218		
D. Doses engagées dues à la contamination externe et à la contamination interne	219-238		
1. Introduction	219-222		
2. Répartition de la retombée mondiale des radionuclides à vie longue	223		
3. Doses engagées pour la population du groupe I, a	224-230		
a) Doses engagées internes	224-228		
i) Strontium 90	224		
ii) Césium 137	225		
iii) Carbone 14	226-227		
iv) Strontium 89	228		
b) Doses engagées externes	229-230		
i) Césium 137	229		
ii) Nuclides à vie courte	230		
4. Doses engagées pour les populations du groupe I, b, et du groupe II	231-238		
TABLEAUX			Pages
RÉFÉRENCES			48
			61

I. — Introduction

1. Les débris des essais nucléaires effectués dans l'atmosphère constituent encore le principal agent de contamination radioactif artificiel du milieu. Les déchets gazeux ou liquides des réacteurs et des usines

de retraitement du combustible et ceux des utilisations industrielles, médicales ou scientifiques des radioéléments, qui sont évacués en quantités limitées dans le milieu ambiant, contribuent bien moins que ces débris à la contamination radioactive, c'est pourquoi il n'en sera pas question dans le présent rapport.

2. Plusieurs essais d'engins nucléaires ont été effectués depuis le dernier rapport du Comité¹, mais leur apport à la réserve mondiale de radioactivité à vie longue dans la biosphère n'a pas été significatif. D'autre part, depuis la rédaction du dernier rapport (juin 1966), le taux de retombée des débris nucléaires de l'atmosphère a considérablement baissé, ce qui simplifie beaucoup le problème de la prévision des teneurs futures des aliments et des tissus de l'homme en radionucléides à vie longue résultant des essais effectués jusqu'ici.

3. De plus, les études étendues et détaillées qui ont été effectuées dans un certain nombre de pays ont considérablement enrichi nos connaissances sur la concentration des radioéléments à vie longue dans l'organisme humain et les chaînes alimentaires dans ces pays et permis de mieux comprendre les processus nombreux et complexes qui interviennent dans le transfert de la radioactivité à l'organisme humain.

4. Le présent rapport passe en revue de façon détaillée les conséquences de cette évolution récente pour l'évaluation de l'effet qu'exerce la retombée nucléaire sur l'homme. Notamment, les doses engagées pour la population ont été évaluées à partir des résultats des séries de mesures que l'on connaît maintenant.

5. Les valeurs estimatives de la dose ainsi obtenue ne diffèrent pas sensiblement de celles indiquées précédemment, mais le Comité pense maintenant avec plus de certitude qu'elles correspondent aux doses auxquelles l'homme a été exposé, du moins en ce qui concerne les populations des pays et des régions pour lesquels on connaît les résultats de mesure.

II. — Données récentes sur la contamination du milieu

A. — RADIOACTIVITÉ ARTIFICIELLE DANS L'AIR ET À LA SURFACE DU GLOBE

1. — Injections atmosphériques

6. Six engins nucléaires ont explosé au-dessus du sol en Asie centrale pendant la période 1966-1968. Après chacun des essais de 1966 et 1967, on a observé une augmentation de la radioactivité de l'air au niveau du sol au Japon quelques jours après l'explosion²⁻⁷, en Amérique du Nord⁸⁻¹¹ et en Europe^{12,13} dans les 15 premiers jours; par ailleurs, les débris de l'essai de juin 1967 ont été observés au sol après quelques mois. On n'a pas encore de renseignements sur le sort des débris provenant de l'essai de 1968.

7. Cinq engins nucléaires ont explosé au-dessus du sol aux îles Tuamotu, dans le Pacifique sud, au cours du deuxième semestre de 1966, trois autres au milieu de 1967 et cinq entre juillet et septembre 1968. On a observé une augmentation de la radioactivité au niveau du sol en Amérique du Sud^{14,15}, en Afrique du Sud^{12,13,16}, en Australie¹⁷⁻²² et en Nouvelle-Zélande²³⁻²⁵ dans le mois qui a suivi chaque explosion.

8. On a également constaté de temps à autre une augmentation de la radioactivité de l'air au niveau du sol. D'après leur composition, les matières radioactives provenaient, semble-t-il, d'explosions souterraines²⁶⁻²⁸.

9. En janvier 1968, un avion transportant des armes nucléaires s'est écrasé sur la glace dans une région où la population est clairsemée, près de Thulé, au large des côtes du Groenland septentrional. La majeure partie des matières radioactives, principalement du plu-

tonium 239, a été disséminée sur une superficie d'environ 12 000 m². Il n'y a pas eu d'explosion nucléaire et on n'a trouvé aucun indice témoignant d'une propagation de la radioactivité en dehors du voisinage immédiat du lieu de l'accident²⁹.

2. — Réserves

a) Strontium 90 et césium 137

10. Il n'y a pas eu d'injection de quantités importantes de débris nucléaires dans l'atmosphère entre 1963 et le milieu de 1967; aussi la teneur de la stratosphère en radioéléments à vie longue a-t-elle diminué régulièrement. Ainsi, pendant la période 1963-1966, la teneur totale de l'atmosphère en strontium 90 a diminué à un taux à peu près constant, avec une période apparente d'environ un an^{30,31}. On a trouvé la même période pour le manganèse 54, probablement produit lors des séries d'essais de 1961 et 1962, tandis que, dans le cas du cadmium 109 injecté à haute altitude en 1962, le taux d'élimination a été un peu plus faible, avec une période de 17,5 mois environ. On estime que les explosions qui ont eu lieu au milieu de 1967 ont ajouté 170 kCi et 0,6 kCi de strontium 90 à la réserve stratosphérique des hémisphères nord et sud, respectivement, et celles de 1968 160 kCi et 240 kCi^{32,33} (fig. 1). En raison de la faible quantité de débris provenant des essais antérieurs qui demeurait encore dans la stratosphère en 1968, ces additions récentes ont accru la réserve stratosphérique d'environ 50 p. 100. Toutefois, elles n'ont augmenté que de 4 p. 100 environ la réserve mondiale (dépôts plus réserve stratosphérique) provenant des essais antérieurs.

11. Le rapport ¹³⁷Cs/⁹⁰Sr des débris nucléaires peut varier dans une certaine mesure, non seulement en fonction des processus particuliers de fission de l'engin nucléaire, mais aussi en fonction de phénomènes de fractionnement. Toutefois, l'observation de ce rapport dans l'atmosphère et dans la retombée pour la période 1966-1968 n'a révélé aucune tendance régulière et, pour les besoins de l'estimation des réserves mondiales, on peut admettre que ce rapport est égal à 1,6^{12,13,34-36}.

b) Carbone 14

12. La quantité de carbone 14 produit artificiellement dans la stratosphère a diminué de $(36 \pm 8) \times 10^{27}$ atomes, au début de 1963, à $(17 \pm 4) \times 10^{27}$ atomes au début de 1965³⁷. On ne dispose pas de données récentes sur la quantité présente dans la stratosphère de l'hémisphère sud, mais il semble que le taux de diminution soit faible depuis 1965. Depuis les années 1963-1964, où l'on a mesuré des valeurs maximales de la concentration du carbone 14 dans la troposphère de l'hémisphère nord, représentant près de 100 p. 100 de la concentration naturelle, la charge de la troposphère en carbone 14 est tombée progressivement à 65 p. 100 environ en 1967³⁸. Dans l'hémisphère sud, la concentration a augmenté peu à peu par suite de l'échange entre hémisphères et, en 1967, la concentration troposphérique était à peu près la même pour les deux hémisphères³⁸. Aucun résultat d'observation n'a été signalé en ce qui concerne l'effet des explosions de 1967 et 1968 sur la concentration de carbone 14.

c) Plutonium 238

13. La combustion de la source d'énergie isotopique SNAP-9A dans la haute atmosphère, en avril 1964, a

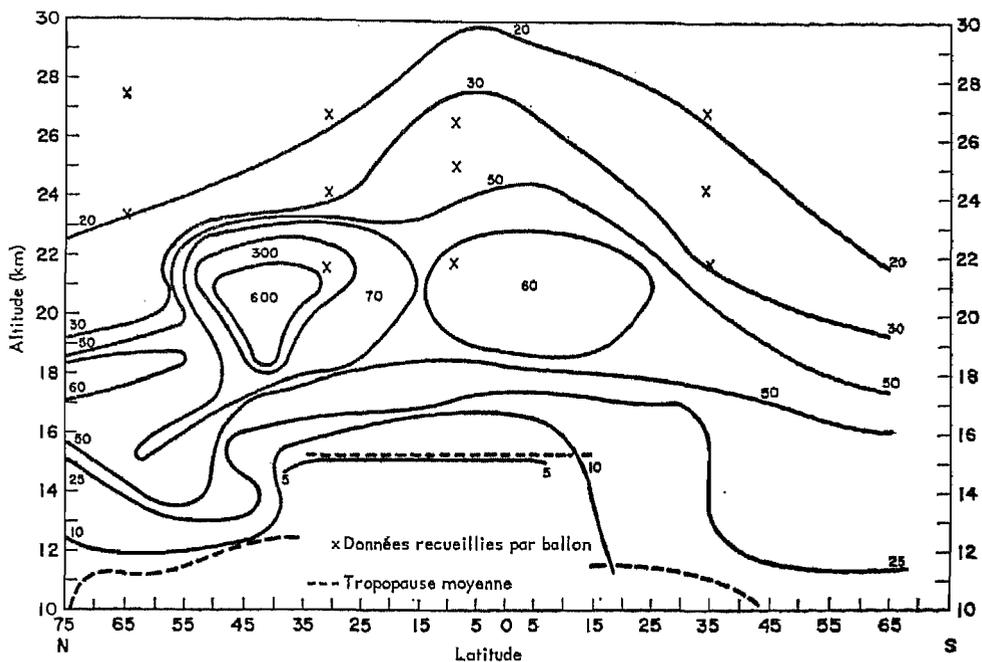


Figure 1

LIMITES DES ZONES DE CONCENTRATION DU ^{90}Sr , AOÛT 1967³²
 [pCi (100 scm)⁻¹, ou 1 scm = 1,226 kg air]

libéré 17 kCi de plutonium ^{238}Pu . En raison de l'altitude élevée de l'injection et de la taille des débris qui étaient réduits à la dimension de petites particules, le taux d'élimination de la haute stratosphère a été faible au cours des premières années, correspondant à une période apparente d'environ 10 ans⁴¹. Le taux d'élimination a peu à peu augmenté et on estime qu'à partir de 1966 la valeur de la période apparente dans la stratosphère se situe entre deux et trois ans^{42,43}. Les mesures de la concentration dans les couches supérieures de l'atmosphère ont donné 3 kCi pour l'hémisphère nord et 8 kCi pour l'hémisphère sud environ au milieu de 1967⁴² alors que le dépôt cumulé jusqu'à la fin de 1967 a été évalué, pour ces deux hémisphères, à 0,9, kCi et 2,1 kCi pour les hémisphères nord et sud, respectivement⁴³.

3. — Dépôt

a) Remarques générales

14. Pendant la période 1965-1967, le dépôt annuel de strontium 90 a diminué d'environ 50 p. 100 par an dans l'hémisphère nord et dans une proportion légèrement inférieure dans l'hémisphère sud^{13,44}. La variation en fonction de la latitude a été généralement la même que précédemment, le maximum du dépôt se produisant aux latitudes moyennes de chaque hémisphère (fig. 2). Dans l'hémisphère nord, on a observé pendant toute la période une variation saisonnière marquée avec des maximums au printemps (fig. 3 et 4). Une variation semblable mais moins prononcée a été observée dans l'hémisphère sud.

15. La majeure partie du strontium 90 et du césium 137 déposés jusqu'au milieu de 1967 provient des explosions qui ont eu lieu avant 1963. L'accroissement régulier du rapport $^{144}\text{Ce}/^{137}\text{Cs}$, observé pendant le second semestre de 1967 dans l'hémisphère nord, signifie que les nuclides à vie longue proviennent en majeure partie des explosions récentes¹³. On estime que la moitié environ des radioéléments à vie longue

déposés dans l'hémisphère nord en 1968 provient d'explosions récentes¹³.

16. Les explosions nucléaires effectuées dans l'atmosphère entre 1966 et 1968 ont toutes été accompagnées d'une retombée de produits de fission à vie courte. Selon une étude de Hardy⁴⁵ sur le rapport $^{80}\text{Sr}/^{90}\text{Sr}$ dans la retombée, la majeure partie du dépôt se produisant au cours du premier semestre qui suit une explosion se trouve dans l'hémisphère où a eu lieu l'explosion. Toutefois, on a observé parfois dans l'hémisphère nord de petites quantités de débris frais provenant d'explosions effectuées dans l'hémisphère sud et inversement^{13,45,46}.

17. Les débris nucléaires d'origine récente représentent un mélange de nombreux radioéléments émetteurs bêta et gamma. Leur composition varie dans le temps et peut être aussi modifiée par fractionnement chimique. C'est pourquoi ni l'activité bêta totale ni la quantité d'un des nuclides présents ne donnent une mesure quantitative du dépôt qui se forme peu après l'explosion. Néanmoins, la concentration du baryum 140 dans l'air au niveau du sol ou dans les précipitations peut être utilisée comme un bon indicateur de la quantité de dépôt d'origine récente puisqu'on peut la mesurer facilement par les méthodes de la spectrométrie gamma et que la période du baryum 140 est du même ordre que celle de l'iode 131, élément le plus important en ce qui concerne les doses dues à la retombée récente. Les débris des explosions effectuées en Asie centrale ont été normalement observés au niveau du sol dans l'hémisphère nord au cours du premier mois après l'explosion^{13,45}. La concentration avait des valeurs d'importance moyenne, les maximums pour le baryum 140, observés au Royaume-Uni entre 1966 et 1968, allant de 0,01 à 0,1 pCi/kg d'air au niveau du sol. Dans l'hémisphère sud, les mesures de l'activité au niveau du sol à la suite des essais effectués dans le Pacifique sud ont donné des maximums pour le baryum 140 d'environ 1 pCi/kg d'air en

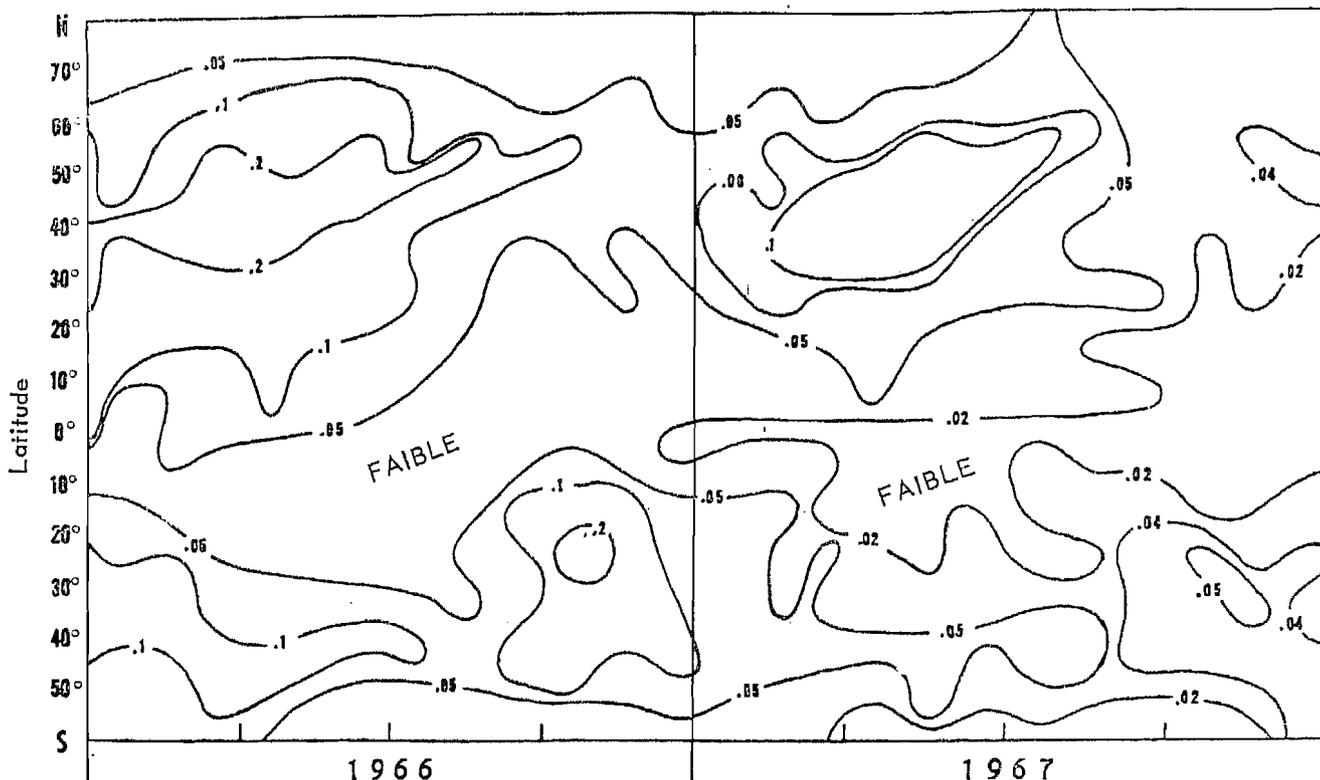


Figure 2
DÉPÔT MOYEN MENSUEL DE ^{90}Sr PAR ZONES, SUIVANT LA LATITUDE ET LA PÉRIODE, 1966-1967⁴⁴
(mCi km^{-2} par mois)

Afrique du Sud¹³, en Australie¹⁰ et en Argentine¹⁵. Des valeurs élevées de l'activité bêta totale dans l'air au niveau du sol ont parfois été observées au Japon⁵⁻⁷ et en Amérique du Nord⁹.

18. Le dépôt annuel mondial de strontium 90 a été estimé à partir des résultats fournis par deux réseaux mondiaux de mesure dépendant de l'Atomic Energy Research Establishment (AERE) du Royaume-Uni et du Health and Safety Laboratory (HASL) de la

United States Atomic Energy Commission. L'analyse statistique des données concernant la retombée indiquait que les valeurs obtenues par le deuxième réseau étaient sous-estimées, dans une proportion pouvant atteindre 20 p. 100⁴⁷, ce qui est maintenant confirmé^{48,49}. Le dépôt mondial cumulé à la fin de 1966 était de $12,5 \text{ MCi}^{48}$ d'après le réseau AERE et, en tenant compte de l'efficacité des appareils de prélèvement des échantillons, de $12,6 \text{ MCi}^{48}$ d'après le réseau HASL.

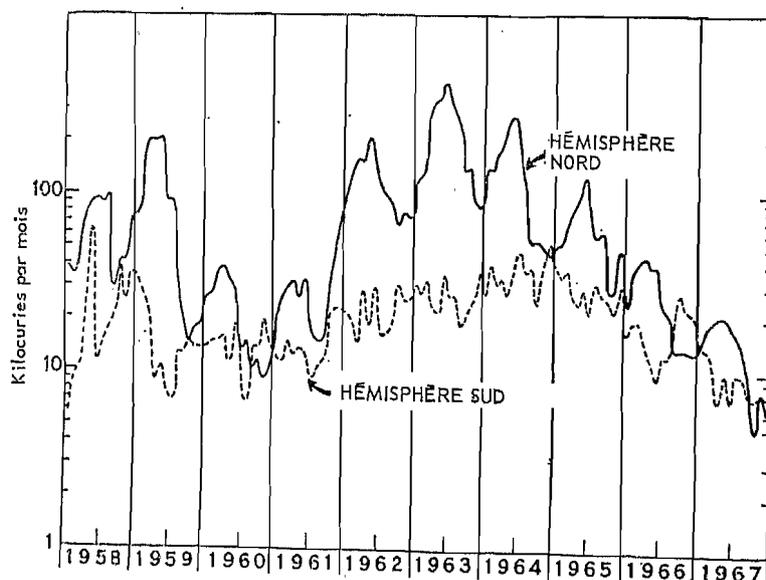


Figure 3
DÉPÔT DE ^{90}Sr (PAR MOIS)⁴⁴

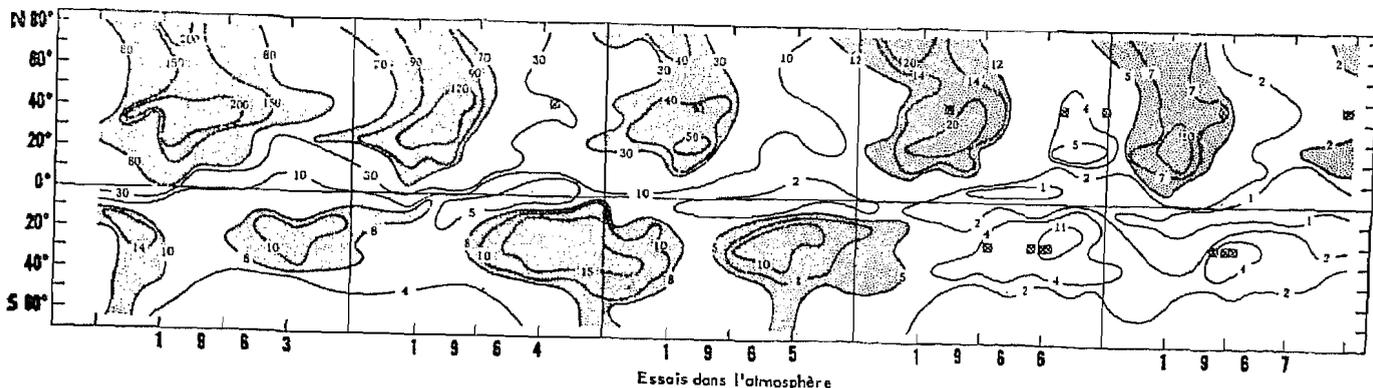


Figure 4

CONCENTRATIONS DE ^{90}Sr DANS LES COUCHES INFÉRIEURES DE L'ATMOSPHÈRE ESTIMÉES SUR LA BASE DES OBSERVATIONS EFFECTUÉES DANS LA BANDE DE LONGITUDE 35°W - 155°W (dpm par 1 000 cm, ou 1 cm = 1,226 kg air)

19. Le dépôt cumulé a aussi été évalué indépendamment, à partir des résultats d'un programme mondial de prélèvement d'échantillons en vue de déterminer la concentration du strontium 90 dans le sol⁵⁰, la valeur obtenue ainsi était de 13 MCi. Les chiffres du dépôt cumulé de 1958 à 1967 sont indiqués dans les figures 5 et 6 et dans le tableau I. Le tableau II

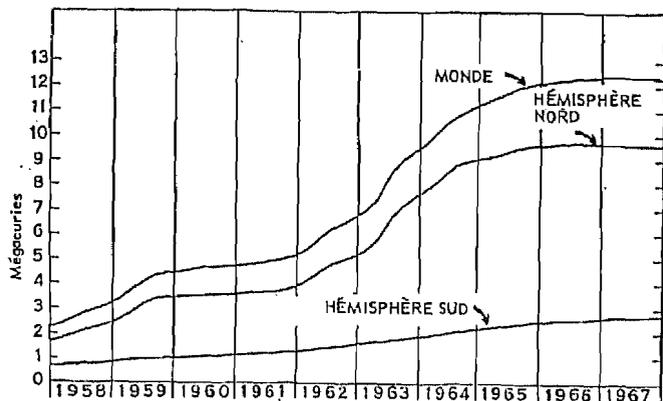


Figure 5

DÉPÔTS CUMULATIFS DE STRONTIUM ^{90}Sr

résume l'évolution de la concentration du strontium 90 entre 1963 et 1967, déduite des données relatives aux couches supérieures d'air et à la retombée.

20. Les renseignements concernant le dépôt mondial de césium 137 ne sont pas aussi complets que dans le cas du strontium 90. Mais, dans la pratique, il suffit le plus souvent d'admettre que le rapport $^{137}\text{Cs}/^{90}\text{Sr}$ est constant et de calculer la retombée de césium 137 à partir de celle de strontium 90. La valeur du rapport à utiliser pour évaluer les réserves mondiales de césium 137 a été indiquée au paragraphe 11.

b) Retombée comparée sur les terres émergées et sur les océans

21. La question de la retombée sur les océans a été étudiée en détail dans le rapport du Comité de 1966⁵¹. A ce propos, on s'est préoccupé surtout du fait que de fortes différences entre les valeurs de l'intensité de la retombée sur les océans et sur les terres émergées risquent, si elles sont méconnues, d'être une source d'erreurs importantes pour l'estimation de la réserve mondiale. Bien que cela n'influe pas directement sur l'estimation des doses engagées pour la population mondiale, on a été d'avis qu'il convenait

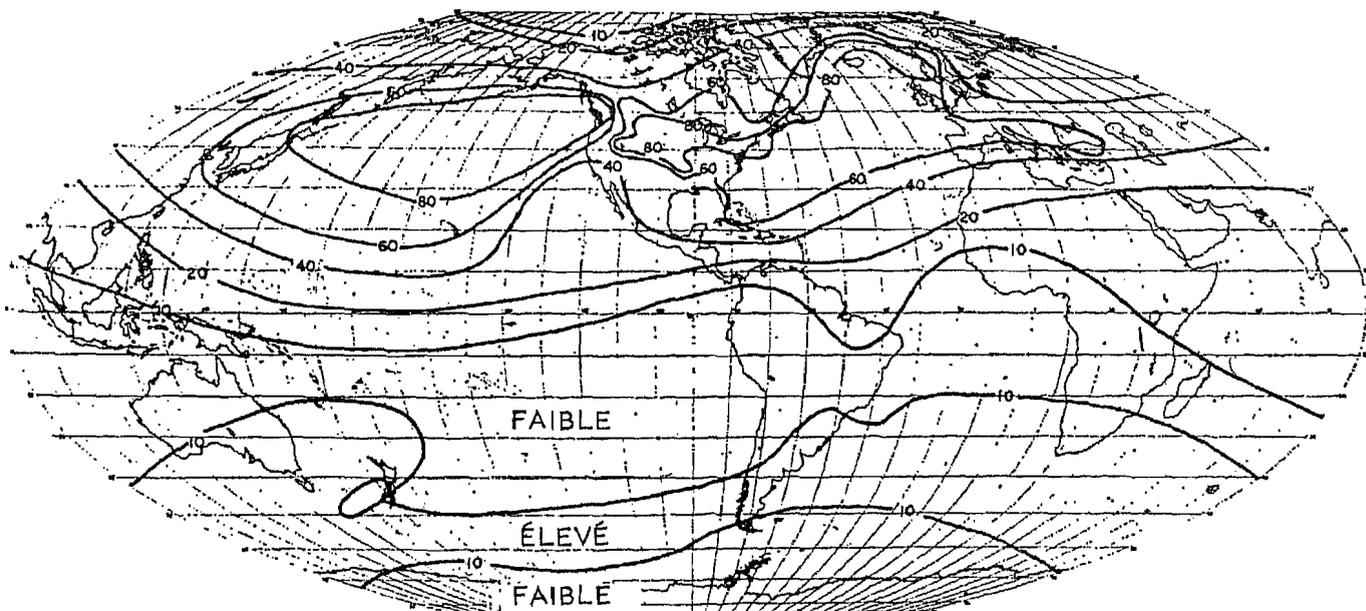


Figure 6

ISOLIGNES DES DÉPÔTS CUMULATIFS DE ^{90}Sr BASÉES SUR DES ÉCHANTILLONS DE SOLS PRÉLEVÉS EN 1965-1967⁵⁰ (mCi km⁻²)

d'étudier avec soin la possibilité d'erreurs systématiques importantes dans les estimations des réserves. Les données expérimentales recueillies à cet égard ne concordent pas encore parfaitement.

22. Ce sont avant tout les mesures de la concentration dans l'eau de mer qui indiquent une retombée accrue du strontium 90 sur les océans; si l'on intègre les résultats de ces mesures sur le volume total des océans, l'estimation de la réserve est nettement plus grande que celle obtenue en extrapolant les résultats des mesures effectuées sur les terres émergées. L'observation systématique de la concentration du strontium 90 dans l'eau de surface de l'Atlantique nord suggère aussi que l'intensité de la retombée est plus élevée sur les océans que sur les terres émergées^{52,53}.

23. Cependant, selon d'autres indications, il est peu vraisemblablement que les différences entre les retombées sur les terres émergées et sur les océans puissent être importantes. La plus convaincante d'entre elles est que les estimations de la réserve mondiale de strontium 90⁵⁴, une fois corrigées pour tenir compte de la décroissance radioactive, sont demeurées pratiquement constantes pendant toute la période 1963-1967 (tableau II). Comme ces estimations étaient fondées sur des mesures faites par des stations terrestres, on aurait dû obtenir des valeurs régulièrement décroissantes de la réserve totale si la retombée sur les océans avait été beaucoup plus importante.

24. L'étude du dépôt cumulé de strontium 90 sur les côtes de Norvège et d'Irlande⁵⁵ ne fait non plus ressortir aucune différence importante entre les valeurs mesurées au bord de la mer et à quelques kilomètres à l'intérieur des terres. En outre, une expérience effectuée au Crater Lake, dans l'Oregon, aux Etats-Unis, a montré que l'on ne pouvait déceler aucune différence mesurable en comparant la retombée du strontium 90 sur une superficie d'eau douce d'environ 60 km² et sur les terres adjacentes⁵⁶.

25. Karol⁵⁷ a étudié la retombée des aérosols radioactifs de la troposphère sur les terres émergées et à la surface des océans en utilisant un modèle physicoclimatique et les données concernant la concentration dans l'air en surface. Ses calculs au moyen du modèle précité montrent que, dans les limites d'une bande de latitude, l'intensité moyenne de la retombée mondiale doit être la même pour les terres émergées et pour les océans.

26. Compte tenu des considérations qui précèdent, on peut admettre comme on l'a fait dans les rapports précédents, aux fins de l'étude entreprise par le Comité, que la retombée sur l'océan est égale, pour chaque bande de latitude, à la retombée sur les terres émergées.

B. — RADIOACTIVITÉ ARTIFICIELLE DANS L'ALIMENTATION ET LES TISSUS

1. — Strontium 90

27. Les teneurs en strontium 90 du lait et de l'alimentation totale pendant la période 1966-1968 sont indiquées dans les tableaux III et IV respectivement. Dans l'hémisphère nord, ces teneurs ont diminué régulièrement depuis les valeurs maximales atteintes en 1963. Si l'on se fonde sur les moyennes annuelles, les teneurs ont diminué dans l'ensemble dans un rapport situé entre 3 et 4 jusqu'en 1968. Dans l'hémisphère

sud, les valeurs maximales de la contamination ont été atteintes un peu plus tard et la diminution subséquente a été moins marquée. En général, les teneurs continuent à être plus élevées dans l'hémisphère nord que dans l'hémisphère sud bien que l'écart se soit considérablement amoindri depuis 1968. Dans certaines régions, notamment aux îles Féroé et en Islande, la teneur du lait et de l'alimentation en strontium 90 est nettement supérieure aux valeurs moyennes typiques pour la plus grande partie de la zone tempérée nord. Comme on l'a déjà indiqué dans les rapports précédents, ces teneurs élevées sont dues principalement à la grande pluviosité et à la médiocrité des sols, notamment à leur faible teneur en calcium.

28. La diminution de la teneur en strontium 90 traduit celle de l'intensité annuelle de la retombée, qui est devenue très faible en 1968, de sorte que pour cette année la concentration du strontium 90 dans les aliments doit être imputée surtout à l'absorption à partir du dépôt cumulé au sol. Il est à prévoir qu'à partir de maintenant la contamination diminuera beaucoup plus lentement du fait qu'elle sera déterminée par les processus de décroissance et de lessivage du strontium 90 du sol.

29. La concentration du strontium 90 dans l'os humain (tableau V) diminue elle aussi. Comme on s'y attendait, cette diminution a été la plus rapide dans les os de sujets appartenant aux groupes d'âges plus jeunes (fig. 7), mais les mesures effectuées sur les vertèbres d'adultes dans l'hémisphère nord ont aussi montré une réduction de la teneur par rapport aux maximums observés en 1965 et 1966. Dans le

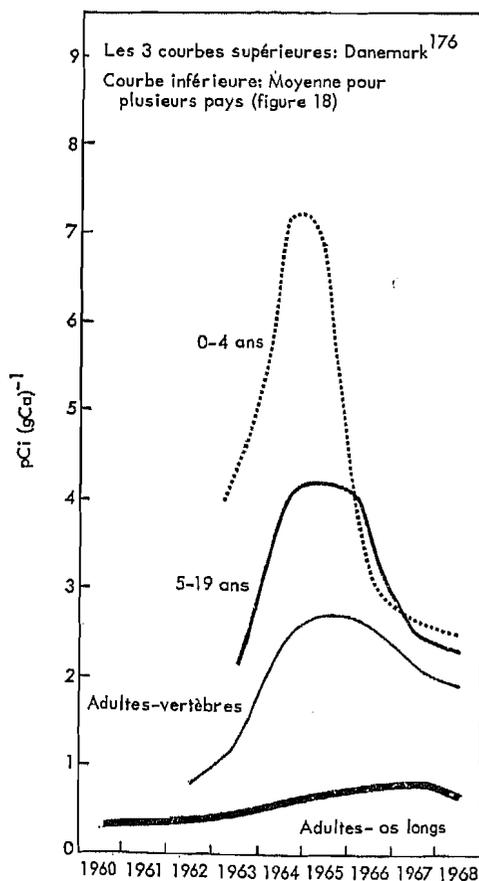


Figure 7
 VARIATIONS DANS LE TEMPS DU RAPPORT ⁹⁰Sr/Ca DANS LES OS HUMAINS POUR DIVERS GROUPES D'ÂGE

cas du Danemark, par exemple, le rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ dans les vertèbres d'adultes en 1968 a été d'environ 25 p. 100 inférieur aux valeurs maximales observées en 1965. Les mesures de la teneur d'autres os, notamment de la diaphyse des os longs où le métabolisme est relativement lent, sont moins complètes, mais, selon certaines indications, ces teneurs pourraient être un peu plus faibles en 1968 qu'en 1967 (fig. 7).

2.— Césium 137

30. La teneur moyenne annuelle du lait en césium 137 a diminué régulièrement dans l'hémisphère nord entre 1965 et 1967 (tableau III). En 1967, ses valeurs étaient égales à 10-20 p. 100 environ des maximums de 1964. La diminution a été moins prononcée dans l'hémisphère sud. Selon les données dont on dispose pour 1968, la teneur du lait dans l'hémisphère nord a augmenté depuis le milieu de l'année par suite de la retombée des débris provenant d'explosions nucléaires récentes^{57,58}. Les mesures de la teneur en césium 137 de l'alimentation totale, résumées au tableau IV, montrent que cette teneur a varié de façon analogue à celle du lait. Dans certaines régions du monde (par exemple, dans certaines parties de la Floride (Etats-Unis)⁵⁹, en Nouvelle-Zélande²³⁻²⁵, en Norvège⁶¹, en République socialiste soviétique d'Ukraine⁶⁰ et au Royaume-Uni⁷, ainsi que dans les îles Féroé⁶² à la Jamaïque⁶³), la teneur du lait en césium 137 et, dans plusieurs régions (par exemple, Floride⁶⁰ et RSS d'Ukraine), la teneur de la viande en césium 137 sont considérablement supérieures aux moyennes enregistrées dans la bande de latitude correspondante. Il se peut que cette teneur plus élevée soit due, comme dans le cas du strontium 90, à une combinaison de grande pluviosité et de conditions particulières du sol.

31. Les variations de la contamination des aliments se sont répercutées sur la teneur en césium 137 de l'organisme humain (tableau VI). En 1967, la charge corporelle moyenne était tombée généralement à 30 p. 100 environ du niveau constaté en 1964. Cette diminution, plus faible que dans le cas du lait, s'explique principalement par le fait qu'une partie des composants de l'alimentation sont produits l'année qui précède leur consommation. Les charges corporelles exceptionnellement élevées que l'on avait observées dans les régions subarctiques se maintiennent et le taux relatif de décroissance semble être plus faible que dans l'ensemble des régions tempérées.

3.— Iode 131

32. Les essais effectués dans l'atmosphère de l'hémisphère sud pendant les années 1966-1968 ont produit, en Amérique du Sud, en Afrique et dans la région du Pacifique sud, des concentrations mesurables d'iode 131 dans le lait (tableau VII). La teneur intégrée la plus élevée pour une série d'explosions a été signalée pour la région de Buenos Aires : 27 nCi j 1⁻¹ pendant le second semestre de 1966.

33. Des concentrations décelables d'iode 131 ont été observées dans l'hémisphère nord au Japon, après les essais dans l'atmosphère de 1966 et 1967⁶⁴⁻⁷, et au Royaume-Uni en janvier 1967⁶⁵.

4.— Carbone 14

34. La teneur de l'organisme humain en carbone 14 se rapproche régulièrement des niveaux troposphériques. Depuis 1966, la teneur corporelle est à peu près en équilibre avec la teneur troposphérique, actuellement en lente diminution, due aux injections antérieures à 1963 (fig. 8)⁶⁶.

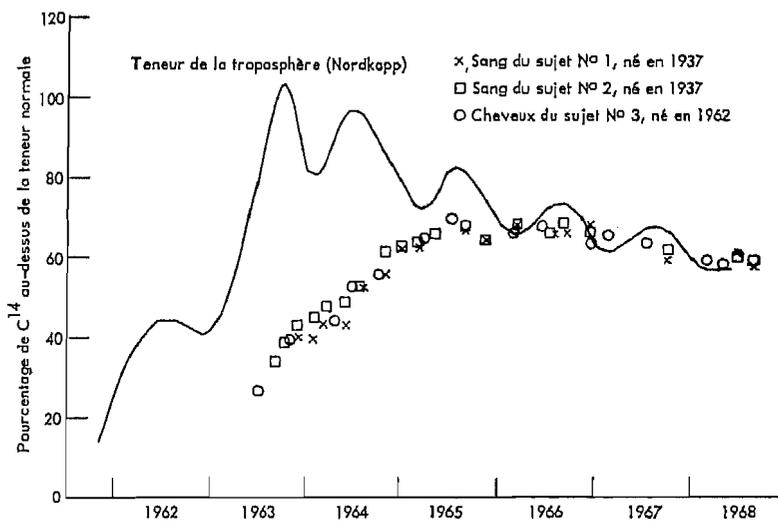


Figure 8
EVOLUTION DE LA CONCENTRATION DE ^{14}C DANS LA TROPOSPHÈRE ET DANS LE SANG ET LES CHEVEUX HUMAINS EN SCANDINAVIE⁶⁶

III. — Evaluation des doses d'irradiation dues à la contamination du milieu

A. — GÉNÉRALITÉS

1. — La notion de dose engagée

35. Lorsqu'un groupe de personnes est exposé à des rayonnements, il est souvent souhaitable d'évaluer la fréquence probable des effets nocifs qui peuvent en résulter. Si la relation entre la dose et l'effet est li-

néaire et qu'il n'y ait pas de seuil, il n'est pas nécessaire de connaître les doses que reçoivent les sujets ni la répartition dans le temps de la dose; la fréquence peut être obtenue en multipliant la dose d'irradiation reçue par le taux d'induction de l'effet biologique étudié, rapporté à l'unité de dose. Ce produit est appelé risque absolu; il représente la probabilité qu'un sujet présente l'effet en question après avoir reçu une dose donnée.

36. Toutefois, étant donné que le taux d'induction de certains effets peut varier suivant la dose ou le débit de dose, il n'est pas nécessairement possible de déterminer les taux d'induction réels aux niveaux d'irradiation auxquels les populations sont exposées et, partant, les risques absolus ne peuvent pas être évalués.

37. Toutefois, pour des doses d'un ordre de grandeur analogue, et tant que l'on peut admettre qu'il existe entre ces deux éléments une relation linéaire, on peut comparer grosso modo les risques dus à deux sources d'après le rapport entre les doses d'irradiation reçues par un même tissu du fait de chacune des sources pendant le même intervalle de temps. A cette fin, le débit de dose provenant du rayonnement naturel constitue un étalon commode.

38. En revanche, si la source a une intensité de rayonnement variable, il est commode d'intégrer les débits de doses moyens sur une période de temps infinie. Pour autant que la valeur de la dose ainsi obtenue soit finie, le risque comparatif est donné par le rapport de cette dose à la dose fournie par la source de référence, par exemple une source naturelle, pendant un intervalle de temps fini (par exemple une année).

39. Pour mesurer la dose intégrée moyenne, le Comité a adopté dans son rapport de 1962⁶⁷ la notion de dose engagée proposée par Lindell⁶⁸.

2. — Définition de la dose engagée

40. Le Comité a défini la dose engagée dans les annexes aux rapports de 1964⁶⁹ et 1966⁷⁰. Selon le rapport de 1966 : ". . . la dose engagée pour un tissu donné est définie comme l'intégrale sur un temps infini des débits de doses moyens pour la population mondiale, résultant d'une pratique déterminée, par exemple une série donnée d'explosions nucléaires. L'irradiation proprement dite peut s'étendre sur de nombreuses années après les explosions et peut être subie par des individus qui n'étaient pas nés au moment de ces explosions . . .".

41. Lorsqu'une population est exposée à un rayonnement ionisant, les tissus des différents individus reçoivent des doses d'irradiation dont la valeur dépend de certains facteurs complexes, physiques et biologiques. Si l'on désigne par $R_i(t)$ le débit de dose au tissu considéré, reçu au temps t par un individu i né au temps t_i , la dose reçue jusqu'au temps t sera

$$D_i(t) = \int_{t_i}^t R_i(\tau) d\tau, \quad (1)$$

où $R_i(\tau)$ ne peut être différent de zéro que lorsque l'individu est en vie.

42. $N(\tau)$ étant l'effectif de la population au temps τ , le débit de dose moyen au temps τ est donné par la somme sur tous les i

$$R(\tau) = \frac{1}{N(\tau)} \sum R_i(\tau), \quad (2)$$

et la dose moyenne reçue au temps t par la population est

$$D_p(t) = \int_{-\infty}^t R(\tau) d\tau. \quad (3)$$

En prenant $-\infty$ comme limite inférieure d'intégration dans l'équation (3), on évite commodément la nécessité de définir l'échelle des temps par rapport à l'exposition.

43. La dose moyenne reçue par la population, cumulée sur un temps infini, est alors donnée par la formule

$$D_p(\infty) = \int_{-\infty}^{\infty} R(\tau) d\tau. \quad (4)$$

et est appelée "dose engagée".

3. — Problèmes généraux que pose l'évaluation de la dose engagée

44. La structure par âges d'une population est définie par trois fonctions de la variable temps :

$N(t)$ = effectif total de la population au temps t ;

$v(t)$ = taux de natalité au temps t ;

$f(t, \theta)$ = probabilité qu'un individu né au temps θ soit encore vivant au temps t .

Aux fins de ce raisonnement, on admettra que les trois fonctions sont continues.

45. L'effectif d'une cohorte née pendant un petit intervalle de temps $d\theta$ de part et d'autre de θ est :

$$N(\theta)v(\theta)d\theta; \quad (5)$$

un peu plus tard, au temps t , il sera

$$f(t, \theta)N(\theta)v(\theta)d\theta. \quad (6)$$

46. Si l'on désigne par $R(t, \theta)$, le débit de dose moyen reçu au temps t par les membres vivants de la cohorte, la dose moyenne cumulée jusqu'au temps t sera

$$D(t\theta) = \int_0^t R(\tau, \theta)f(\tau, \theta)d\tau. \quad (7)$$

Au temps t , chaque cohorte θ contribue pour une fraction

$$\frac{f(t, \theta)N(\theta)v(\theta) d\theta}{N(t)} \quad (8)$$

à la population totale, de sorte que le débit de dose moyen reçu par la population a la forme

$$R(t) = \int_{-\infty}^t \frac{R(t, \theta)f(t, \theta)N(\theta)v(\theta)d\theta}{N(t)} \quad (9)$$

expression à partir de laquelle on peut obtenir la dose engagée, telle qu'elle est définie au paragraphe 43.

47. L'équation 9 se simplifie beaucoup dans le cas particulier d'une population stationnaire dont le taux de natalité, v , et la longévité moyenne, u_m , sont constants et liés par la formule

$$v = \frac{1}{u_m} \quad (10)$$

On a ainsi

$$D_p(\infty) = \frac{1}{u_m} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} R(t, \theta) f(t, \theta) d\theta dt = \frac{1}{u_m} E_o(\infty), \quad (11)$$

où

$$E_o(\infty) = \int_{-\infty}^{\infty} D(\infty, \theta) d\theta \quad (12)$$

représente l'intégrale de la dose moyenne au temps infini pour toute les cohortes. Dans le cas d'un seul individu, $D_i(\infty) = E_i(\infty)$.

48. Les valeurs numériques de $E_o(\infty)/u_m$ et de $D_p(\infty)$ en populations réelles sont pratiquement les mêmes pour tous les nuclides considérés dans la présente étude, à l'exception du strontium 90, pour lequel la différence est d'au plus 20 p. 100. La formule $E_o(\infty)u_m$ permet donc de déterminer approximativement la dose engagée, ce qui présente certains avantages. En premier lieu, il est plus facile de déterminer sa valeur que celle de la dose engagée elle-même et, en second lieu, les chiffres estimatifs obtenus dépendent moins des hypothèses concernant les caractéristiques démographiques de la population.

49. Quant aux doses engagées pour des tissus particuliers, il peut être nécessaire de les traiter à part. Ainsi, la dose concernant les gonades n'est associée au risque génétique que pendant la durée de la période de procréation. On obtient donc la dose engagée génétique en remplaçant la fonction de survie $f(u)$ par une fonction de fécondité correspondante $f_g(u)$. Si l'on admet que toutes les naissances se produisent à un âge moyen de procréation u_g , des parents, on aura

$$\begin{aligned} f_g(u) &= 1, & \text{si } u \leq u_g; \\ f_g(u) &= 0, & \text{si } u > u_g. \end{aligned} \quad (13)$$

50. Dans bien des cas, il s'écoule un temps appréciable entre le moment où la dose a été reçue et celui où le dommage biologique devient apparent. On peut tenir compte de façon approximative de l'effet de ce délai, ∂ , en remplaçant la longévité moyenne u_m par $u_m - \partial$. Cependant, on ne connaît pas assez bien dans la pratique la répartition de ces décalages, surtout aux débits de dose faibles, pour pouvoir tenir compte de cet effet dans les calculs; aussi est-il le plus souvent négligé.

51. Les doses d'irradiation reçues par le fœtus ne sont normalement pas comprises dans la dose engagée. Non seulement cette contribution est extrêmement faible, mais aussi le genre de dommage subi, ainsi que la sensibilité relative des tissus, peuvent ne pas être les mêmes à ce stade qu'aux stades ultérieurs de la vie. Il peut donc être utile de définir séparément la dose engagée concernant la sous-population fœtale. Ainsi,

$$D_f(\infty) = \int_{-\infty}^{\infty} R_f(\tau) d\tau, \quad (14)$$

$R_f(t)$ étant le débit de dose moyen reçu par le fœtus au cours d'un intervalle d'âge Δu pendant lequel il est susceptible de subir un certain type de dommage; dans les autres cas, $R_f(\) = 0$. L'effectif de la sous-population est $vN\Delta u$. Les débits de dose reçus par le fœtus et provenant de sources externes et de sources internes dont la répartition est raisonnablement uniforme sont à peu près les mêmes que celles que reçoit la mère, de sorte que, pour de telles sources, $D_f(\infty) \approx D_p(\infty)$. Pour évaluer les débits de dose que reçoit le fœtus de certains nuclides radioactifs, il faut connaître la répartition de ces sources radioactives chez la mère et dans le fœtus.

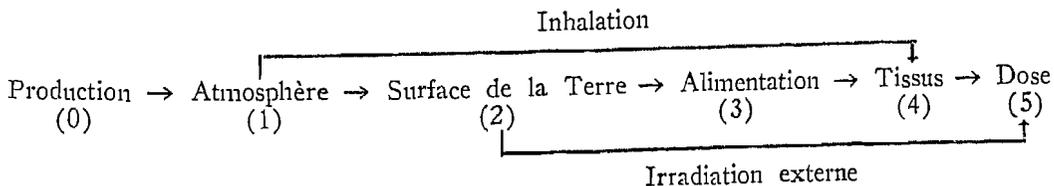
52. Bien que la notion de dose engagée ait été surtout utilisée pour le cas de l'irradiation de la population mondiale du fait des essais nucléaires, elle peut aussi en principe être appliquée à d'autres cas. Toutefois, pour estimer la valeur de la dose engagée, il est parfois nécessaire de tenir compte de diverses particularités qui influent sur la répartition de la dose entre les membres d'une population. La dose engagée est alors calculée comme la moyenne des doses engagées concernant les sous-populations en question, convenablement pondérée par rapport à l'effectif de chaque sous-population.

B. — FONCTIONS DE TRANSFERT GÉNÉRALES

1. — Introduction

53. Les doses que reçoivent les tissus du fait de la contamination du milieu par les essais nucléaires proviennent de sources qui se trouvent à l'intérieur et à l'extérieur du corps. Dans le cas des sources externes, la dose engagée peut être, en principe, estimée directement au moyen des procédés généraux examinés dans la section précédente. Quant aux doses résultant du dépôt de radioéléments à l'intérieur du corps, leur calcul est compliqué, car il n'existe pas de moyen pratique pour mesurer directement la dose tissulaire d'une telle source. La mesure principale est donc celle de la quantité de radioélément présente dans l'organisme ou dans le tissu et non du débit de dose et celui-ci doit être calculé en se fondant sur des principes physiques et sur la répartition de la source à l'intérieur du corps.

54. Le calcul de la dose engagée se ramène alors essentiellement au problème de la prévision des variations des quantités et de la répartition dans le corps des radioéléments en question. Dans la pratique, cela peut faire intervenir des considérations sur le métabolisme des éléments non seulement dans les divers organes et tissus mais aussi dans les aliments. La séquence des événements qui conduisent de l'injection de substances radioactives dans l'atmosphère à l'irradiation des tissus peut être représentée schématiquement comme suit :



Quelques voies parallèles possibles ont été indiquées dans ce schéma, montrant que le transfert peut sauter plusieurs étapes.

55. Etant donné que la dose engagée due à une source donnée est définie comme l'intégrale sur un temps infini du débit de dose moyen par habitant résultant de la quantité de radioactivité produite, les étapes de cette séquence depuis la production jusqu'à la dose engagée finale peuvent être commodément décrites au moyen des rapports des intégrales infinies des quantités appropriées à l'étape j de la séquence à l'intégrale infinie de la quantité appropriée à l'étape précédente i . Ces rapports définissent les coefficients de transfert P_{ij} qui constituent les maillons dans la chaîne qui va de l'injection de radioactivité dans l'atmosphère jusqu'à la dose d'irradiation qui en résulte pour l'homme.

56. La dose aux tissus provenant d'une source donnée, agissant au travers d'une séquence ou chaîne de processus donnée, est le produit de la quantité produite par cette source par tous les coefficients de transfert correspondants. La dose totale reçue par les tissus est alors la somme des doses résultant de chaque séquence. On a, par exemple,

$$\text{Dose} = \text{production} [(P_{01}P_{12}P_{23}P_{34}P_{45}) + (P_{01}P_{14}P_{45}) + (P_{01}P_{12}P_{25})] \quad (15)$$

57. Il sera parfois question de la valeur du coefficient que l'on obtient lorsque le numérateur et le dénominateur ont été intégrés par rapport à un intervalle de temps fini. Dans ce cas, le symbole général t , ou une année particulière, sera indiqué entre parenthèses à la suite du symbole P . Les étapes intermédiaires peuvent ne pas intervenir dans certains processus, ce qui sera explicité par les indices inférieurs numériques du coefficient P . Ainsi, pour l'irradiation externe, qui ne fait pas intervenir les étapes de l'alimentation et des tissus, le coefficient est P_{25} . D'autre part, il existe des cas où une étape intermédiaire, bien qu'elle joue un rôle, ne peut pas en pratique être traitée séparément dans les calculs. On utilisera alors un symbole unique P , dont l'indice désigne toutes les étapes qui interviennent implicitement. Ainsi, P_{234} représente le quotient des intégrales par rapport à un temps infini de la teneur des tissus et du dépôt de la retombée.

58. Les unités utilisées pour exprimer les valeurs des coefficients P varient suivant le radioélément considéré et parfois aussi suivant la nature des quantités en rapport.

2. — Fonctions de transfert particulières

a) *Transfert de la source primaire à l'atmosphère* (P_{01})

59. Une source de population radioactive du milieu, telle qu'une explosion nucléaire, est caractérisée par le taux de production U du nuclide considéré. Suivant les conditions, des quantités variables de matières radioactives sont libérées dans le milieu. Si le taux de libération dans l'atmosphère est W , le coefficient de transfert P_{01} est défini par la formule

$$P_{01} = \frac{\int_{-\infty}^{\infty} W dt}{\int_{-\infty}^{\infty} U dt} = \frac{IW}{IU} \quad (16)$$

(Par la suite, on utilisera I comme symbole abrégé pour désigner l'intégration dans le temps par rapport au temps de $-\infty$ à $+\infty$.)

60. Dans le cas des explosions nucléaires, on manque souvent de renseignements en ce qui concerne P_{01} et, en pratique, la dose engagée est déterminée d'après IW , c'est-à-dire la quantité totale de matières radioactives injectée dans l'atmosphère.

b) *Transfert de l'atmosphère à la surface du globe* (P_{12})

61. Les réserves atmosphériques subséquentes dépendent du taux d'élimination par dépôt sur la surface terrestre et de la décroissance radioactive. Le coefficient de transfert P_{12} est défini par la formule

$$P_{12} = \frac{IF_r}{IW} \quad (17)$$

où \bar{F}_r représente le taux de dépôt en unités de radioactivité par unité de temps et $I\bar{F}$, représente ainsi le dépôt total intégré.

62. La valeur numérique de P_{12} dépend du délai qui s'écoule entre l'injection et le dépôt de la retombée. Si ce délai est court comparé à la période du nuclide radioactif considéré, P_{12} est voisin de 1. Le temps moyen de séjour des débris dans la stratosphère étant au plus de quelques années et leur temps de séjour dans la troposphère étant de quelques semaines, pour les nuclides à vie longue, tels que le strontium 90 et le césium 137, dans la pratique on peut admettre que P_{12} est égal à l'unité. Pour les nuclides à vie courte, la quantité de matière radioactive libérée par l'explosion, la hauteur de l'injection, les dimensions des particules des débris, etc., influent de façon considérable sur la valeur numérique de P_{12} . Pour les nuclides tels que le carbone 14, qui apparaissent sous forme gazeuse, il n'est pas possible d'assigner une valeur définie à P_{12} .

63. Le dépôt intégré jusqu'au temps t est défini par la formule

$$F(t) = \int_{-\infty}^t F_r(\tau) d\tau \quad (18)$$

et le dépôt cumulatif par la formule

$$F_d(t) = \int_{-\infty}^t F_r(\tau) e^{-(t-\tau)/T_p} d\tau \quad (19)$$

où T_p est la durée moyenne de vie radioactive.

64. La densité des dépôts et la densité de la population ne sont pas uniformes à la surface du globe; c'est pourquoi, lorsqu'on établit le rapport entre le dépôt moyen et la dose engagée, il faut appliquer des facteurs de pondération. Si l'on désigne par \bar{F}_A le dépôt moyen dans quelque région A qui comprend i zones où le dépôt est F_i et la population N_i , on peut définir un facteur population

$$Z_A = \frac{\sum F_i N_i}{\bar{F}_A \sum N_i} \quad (20)$$

que l'on peut utiliser, si la surface A est celle du globe tout entier, pour estimer la dose engagée résultant du dépôt mondial moyen. Le rapport $G_i = F_i/\bar{F}_A$ est appelé facteur géographique et permet de décrire les variations du dépôt en fonction du lieu.

c) *Transfert du dépôt à l'alimentation* (P_{23})

65. Les niveaux et la répartition dans le temps de la radioactivité dans les produits alimentaires sont déterminés par un certain nombre de processus complexes qui se produisent dans la biosphère. L'effet général de ces processus est résumé par le coefficient de transfert P_{23} défini par

$$P_{23} = \frac{IC}{IF_r}, \quad (21)$$

où C est la teneur moyenne de l'alimentation en nuclide considéré et IC , par conséquent, la teneur totale intégrée de l'alimentation en nuclide. Dans bien des cas, il est impossible de déterminer directement la valeur de P_{23} et il est alors nécessaire d'étudier de plus près les processus en cause. A cette fin, il est commode d'utiliser une fonction de transfert.

66. Si l'on désigne par $dC(t, \tau)$ la partie de la concentration d'éléments radioactifs dans l'alimentation au temps t qui est imputable à la quantité de radioactivité $F_r(\tau)d\tau$ déposée pendant l'intervalle $d\tau$ au temps τ , la fonction de transfert sera définie par la formule

$$K(t, \tau) = \frac{1}{F_r(\tau)} \frac{\partial C(t, \tau)}{\partial \tau}, \quad (22)$$

où $K(t, \tau)$ n'est soumise qu'à une condition, à savoir que les phénomènes de transfert ne soient pas affectés par les doses de rayonnement reçues par la suite dans la biosphère. Le niveau de radioactivité dans l'alimentation au temps t étant la somme des fractions de tous les dépôts antérieurs, il est donc exprimé par la formule

$$C(t) = \int_{-\infty}^t K(t, \tau) F_r(\tau) d\tau. \quad (23)$$

67. Parmi les phénomènes qui agissent sur le transfert par la biosphère, il en est de nombreux qui suivent un cycle annuel bien marqué. Les effets de cette périodicité peuvent être considérablement réduits en prenant des moyennes annuelles de $C(t)$ et $F_r(t)$. Lorsque l'on déduit $K(t, \tau)$ de ces moyennes annuelles, on admet généralement que la valeur de $K(t, \tau)$ est déterminée par le laps de temps $t - \tau = u$. On obtient alors la teneur intégrée de l'alimentation en faisant la somme sur tous les intervalles de temps des quantités annuelles moyennes dans l'alimentation, ou

$$\begin{aligned} IC &= \int_{-\infty}^{\infty} C(t) dt = \int_0^{\infty} K(u) du \int_{-\infty}^{\infty} F_r(t) dt \\ &= IF_r \int_0^{\infty} K(u) du. \end{aligned} \quad (24)$$

68. Si l'on utilise des moyennes annuelles et si l'on veut obtenir une forme explicite pour la fonction $K(u)$ d'après les niveaux mesurés dans les différents produits alimentaires et le dépôt annuel, les périodes par rapport auxquelles sont prises les moyennes doivent être choisies avec beaucoup de soin. Par exemple, lorsqu'on choisit une année civile, il peut être nécessaire d'introduire des termes supplémentaires pour tenir compte du fait que le fourrage utilisé une année peut avoir été produit l'année précédente. Des problèmes analogues peuvent également se poser dans l'hémisphère sud du fait que la période des moissons s'étend sur deux années civiles. Ces termes supplémentaires sont nécessaires pour obtenir des prévisions fiables concernant les niveaux futurs de contamination dans un pays, mais, pour estimer les fonctions de transfert applicables à des zones plus vastes pour lesquelles on ne dispose pas de mesures, les résultats moyens calculés sur des périodes beaucoup plus longues qu'un an sont de beaucoup préférables.

69. Lorsque la retombée dure moins d'un an, la teneur résultante de l'alimentation peut dépendre de l'époque de l'année où elle a eu lieu ainsi que du temps écoulé. Dans ce cas,

$$K(t, \tau) \approx K(t_1, t - \tau) \approx K(t_1, u), \quad (25)$$

où t_1 est le milieu de la période de retombée. La teneur intégrée de l'alimentation devient ainsi

$$IC = IF_r \int_0^{\infty} K(t_1, u) du. \quad (26)$$

70. Le coefficient de transfert $K(t, \tau)$ a été défini pour l'alimentation totale. Dans la pratique, l'alimentation se compose de divers types de produits alimentaires dont les fonctions de transfert peuvent être différentes. Pour chacun des composants de l'alimentation, on peut dériver des fonctions analogues. Si on les désigne par $K_i(u)$, on a alors

$$K(u) = \sum a_i K_i(u) \quad (27)$$

et

$$IC = IF_r \sum a_i \int_0^{\infty} K_i(u) du, \quad (28)$$

où a_i représente l'apport du composant i à l'alimentation totale et où les sommes portent sur tous les composants.

71. La quantité de radioéléments présents dans l'alimentation peut être commodément exprimée au moyen de diverses unités telles que l'activité par unité de masse, l'activité absorbée par jour ou l'activité par unité de masse de quelque élément stable.

72. On a très peu de renseignements quantitatifs sur la forme de la fonction de transfert $K(u)$, surtout pour u supérieur à un petit nombre d'années, lequel peut être bien inférieur à la période intéressante. Dans les rapports précédents, le Comité avait admis que :

$$K(u) = p_r + p_a e^{-\lambda u} \quad 0 < u < 1 \text{ an} \quad (29)$$

$$= p_a e^{-\lambda u} \quad u > 1 \text{ an} \quad (30)$$

et

$$P_{2s} = p_r + p_a T_m \quad (31)$$

où p_r et p_a sont des coefficients de proportionnalité constants se rapportant au transfert dans les aliments à partir de la retombée en cours et du dépôt cumulé au sol, respectivement, et où λ est la constante de "temps" du processus supposé exponentiel d'élimination du radioélément du sol, de sorte que T_m est le temps de séjour moyen, qui est égal à λ^{-1} .

73. Les méthodes dont on dispose pour déterminer les valeurs de p_r et de p_a , ainsi que les limites d'application d'un modèle simplifié à l'excès, ont été examinées dans le rapport de 1962 et les rapports suivants. On a montré qu'en général les contributions observées jusqu'ici étaient imputables en majeure partie à la retombée en cours. Cela signifie que les valeurs de p_a et de T_m ne peuvent pas être déterminées avec certitude.

74. Depuis la rédaction du dernier rapport du Comité, les quantités annuelles de retombée ont diminué suffisamment pour que l'on puisse négliger les effets à court terme et, de ce fait, il est maintenant plus facile d'estimer numériquement P_{2s} . Ainsi,

$$\int_{-\infty}^{\infty} C(t) dt = \int_{-\infty}^{t'} C(t) dt + \int_{t'}^{\infty} C(t) dt, \quad (32)$$

et, si l'on choisit t de façon que $F_r(t) \approx 0$, on aura, conformément aux hypothèses adoptées précédemment par le Comité,

$$C(t') = p_a F_a(t'), \quad (33)$$

et pour la teneur de l'alimentation quelque temps plus tard au temps τ

$$C(\tau) = p_a F_a(t') e^{-\lambda(\tau - t')} \quad (34)$$

de sorte que

$$\int_{t'}^{\infty} C(\tau) d\tau = p_a F_a(t') \lambda^{-1} = C(t') T_m \quad (35)$$

et

$$IC = \int_{-\infty}^{\infty} C(t) dt = \int_{-\infty}^{t'} C(t) dt + C(t') T_m. \quad (36)$$

Le premier terme du membre de droite s'obtient en faisant la somme des teneurs mesurées de l'alimentation jusqu'au temps t'^{71} .

75. Cette façon d'écrire les formules présente d'importants avantages, à savoir : a) la valeur estimée de IC ainsi obtenue est beaucoup moins affectée par les erreurs que peuvent introduire les hypothèses et devient de plus en plus indépendante de ces dernières à mesure que t' devient plus grand et b) on peut considérer que l'intégrale du membre de droite de l'équation représente la valeur limite inférieure de IC et, si T_m dans le second terme de droite est la vie moyenne radioactive, la somme des deux termes donne la va-

leur maximum que peut prendre IC . On peut donc donner des limites à la valeur numérique de P_{2s} puisque

$$\int_{-\infty}^{t'} C(t) dt / F(t') < P_{2s} < \left[\int_{-\infty}^{t'} C(t) dt + C(t') T_m \right] / F(t'). \quad (37)$$

d) *Transfert de l'alimentation aux tissus (P_{34})*

76. Le coefficient de transfert P_{34} est défini par l'équation

$$P_{34} = \frac{IQ}{IC}, \quad (38)$$

où Q est le niveau moyen de radioactivité pour la population dans un organe ou un tissu donné. Le niveau de radioactivité peut être exprimé de différentes façons, par exemple, par la quantité totale de radioactivité, la radioactivité par unité de masse de l'organe ou la radioactivité par unité de masse de quelque nuclide stable dans l'organe.

77. Lorsqu'une certaine quantité d'un radioélément pénètre dans l'organisme, il ne s'en dépose pas des quantités égales dans les différents organes et tissus. Les concentrations dans les différentes parties du corps diminuent ensuite, à la fois par décroissance radioactive et par élimination biologique. Si l'on désigne par $dQ(t, \tau)$ la fraction de radioactivité au temps t dans un organe ou un tissu donné, résultant de l'absorption d'une quantité $C(\tau) d\tau$ pendant la période $d\tau$ au temps τ , on peut définir une fonction du transfert général $m_i(t, \tau)$ de la forme

$$m_i(t, \tau) = \frac{1}{C(\tau)} \frac{\partial Q(t, \tau)}{\partial \tau}. \quad (39)$$

78. Le niveau de l'activité dans l'organe ou le tissu au temps t sera donné par la somme des contributions de toutes les absorptions intérieures, c'est-à-dire

$$Q_i(t) = \int_{-\infty}^t C(\tau) m_i(t, \tau) d\tau. \quad (40)$$

Comme on peut admettre qu'aux faibles niveaux d'activité produits par les essais d'armes nucléaires dans l'organisme les divers processus métaboliques ne sont pas influencés par les doses d'irradiation reçues, l'équation 40 est valable de façon générale.

79. On peut de même définir une fonction de transfert moyenne $m(t, \tau, \theta)$ pour les membres d'une cohorte θ :

$$Q(t, \theta) = \int_{\theta}^t C(\tau) m(t, \tau, \theta) d\tau, \quad (41)$$

où $Q(t, \theta)$ est la quantité moyenne du nuclide déposé au temps t dans l'organisme des membres de la cohorte.

80. Le niveau moyen pondéré par la population au temps t est, par analogie au débit de dose moyen pour la population tel qu'il est défini dans l'équation (9),

$$Q(t) = \int_{-\infty}^t \frac{Q(t,\theta)f(t,\theta)N(\theta)v(\theta)d\theta}{N(t)}. \quad (42)$$

e) Transfert des tissus à la dose (P_{45})

81. Si un niveau intégré de radioactivité IQ produit une dose engagée $D_p(\infty)$, le coefficient de transfert P_{45} est

$$P_{45} = \frac{D_p(\infty)}{IQ}. \quad (43)$$

Dans ce cas, la fonction de transfert correspondante est la fonction débit de dose g .

82. Soient $Q_i(t)$ la teneur d'un radionuclide dans un organe ou un tissu donné chez un sujet au temps t et $R_i(t)$ le débit de dose pour l'organe ou le tissu considéré, la fonction débit de dose est alors définie par la formule

$$g_i(t) = \frac{R_i(t)}{Q_i(t)}. \quad (44)$$

L'organe ou le tissu considéré ne sont pas nécessairement les mêmes que ceux qui contiennent le nuclide et la fonction débit de dose n'est donc valable que pour une répartition donnée de ce nuclide dans l'organisme. Si certaines parties du corps ont des propriétés métaboliques différentes et s'il en résulte une variation dans le temps de la répartition du nuclide, la fonction débit de dose est, elle aussi, variable dans le temps. Un exemple de ce genre de situation sera examiné plus loin, à propos de la concentration du strontium 90 dans le squelette.

83. La fonction débit de dose moyenne pour une cohorte est définie de façon analogue par la formule.

$$g(t,\theta) = \frac{R(t,\theta)}{Q(t,\theta)}, \quad (45)$$

où $Q(t,\theta)$ et $R(t,\theta)$ sont, respectivement, la quantité de radioélément dans l'organe ou le tissu considéré et le débit de dose au temps t , pris en moyenne sur tous les membres vivants de la cohorte θ .

84. Dans la plupart des cas, $g(t,\theta)$ peut dans la pratique être considérée comme une constante g , de sorte que

$$P_{45} = g. \quad (46)$$

Lorsque $g(t,\theta)$ varie considérablement avec l'âge, il est généralement plus commode de calculer P_{45} directement.

85. A partir de l'équation 45, on obtient le débit de dose moyen pour la cohorte :

$$R(t,\theta) = Q(t,\theta)g(t,\theta), \quad (47)$$

ainsi, suivant l'équation 41,

$$R(t,\theta) = g(t,\theta) \int_{\theta}^t C(\tau)m(t,\tau,\theta)d\tau \quad (48)$$

et l'équation 7 devient

$$D(t,\theta) = \int_{\theta}^t f(t',\theta)g(t',\theta) \left[\int_{\theta}^{t'} C(\tau)m(t',\tau,\theta)d\tau \right] dt' \quad (49)$$

où il est commode d'intervertir l'ordre d'intégration pour obtenir la formule équivalente

$$D(t,\theta) = \int_{\theta}^t C(t') \left[\int_{t'}^t f(\tau,\theta)g(\tau,\theta)m(\tau,t',\theta)d\tau \right] dt'. \quad (50)$$

86. Si l'on fait la somme des doses moyennes pour toutes les cohortes d'une population, on obtient

$$E_c(t) = \int_{-\infty}^t D(t,\theta)d\theta =$$

$$\int_{-\infty}^t \int_{\theta}^t C(t') \left[\int_{t'}^t f(\tau,\theta)g(\tau,\theta)m(\tau,t',\theta)d\tau \right] dt' d\theta. \quad (51)$$

Si le taux de survivance d'un membre de la cohorte varie seulement avec l'âge, et ne dépend donc pas de θ , $f(\tau,\theta) = f(\tau - \theta) = f(u)$, u étant l'âge de la cohorte au temps t . De même, si les processus physiologiques et les habitudes alimentaires ne changent pas, non plus, dans le temps et ne dépendent que de l'âge de la cohorte,

$$g(\tau,\theta) = g(\tau - \theta) = g(u) \quad (52)$$

et

$$m(\tau,t',\theta) = m(\tau - \theta, t' - \theta) = m(u,u'), \quad (53)$$

où u' est l'âge de la cohorte au temps t' . En intégrant jusqu'à l'infini pour toutes les cohortes, on peut écrire comme suit l'équation 51

$$E_c(\infty) = \int_{-\infty}^{\infty} C(t)dt \int_0^{\infty} \int_0^{\infty} f(u)g(u)m(u,u')du du', \quad (54)$$

expression dans laquelle la double intégrale est indépendante du temps de sorte que

$$E_c(\infty) = A_1 \int_{-\infty}^{\infty} C(t)dt \quad (55)$$

avec

$$A_1 = \int_0^{\infty} \int_0^{\infty} g(u)f(u)m(u,u')du du'. \quad (56)$$

87. Par conséquent, on peut en principe estimer $E_c(\infty)$ si l'on connaît la valeur de la constante A_1 et les teneurs cumulées dans l'alimentation et si les caractéristiques physiologiques et démographiques de la population utilisées pour obtenir l'équation 54 sont valables de façon générale. La combinaison des équations 11 et 55 donne, compte tenu des considérations exposées au paragraphe 48 :

$$P_{45} = \frac{D_p(\infty)}{IC} \approx \frac{E_c(\infty)}{u_m IC} = \frac{A_1}{u_m}. \quad (57)$$

Les problèmes pratiques que pose l'évaluation de la constante A_1 et l'application de l'équation 57 à des populations réelles varient beaucoup suivant le radioélément considéré et seront traités plus loin.

f) Dose due à l'irradiation externe (P_{25})

88. Si un dépôt IF_r entraîne une dose engagée due à l'irradiation externe de $D_{\text{peut}}(\infty)$, le coefficient de P_{25} est

$$P_{25} = \frac{D_{\text{peut}}(\infty)}{IF_r} \quad (58)$$

89. La fonction de transfert correspondante est exprimée par la formule

$$h(t, \tau) = \frac{1}{F_r(\tau)} \frac{\partial R(t, \tau)}{\partial \tau} \quad (59)$$

par analogie avec les fonctions de transfert examinées précédemment. Dans la pratique, on peut généralement admettre que la valeur approchée de $h(t, \tau)$ est donnée par l'équation :

$$h(t, \tau) = h_{oi} e^{-\lambda_i(t - \tau)} \quad (60)$$

où h_{oi} est un facteur de conversion du débit de dose, qui rend compte des effets moyens des agents atmosphériques, de l'écran protecteur que constituent les bâtiments, etc., dont les propriétés de $h(t, \tau)$ dépendent de façon complexe.

C. — TRANSFERT DE NUCLIDES PARTICULIERS

1. — Strontium 90

a) Métabolisme chez l'homme

90. Dans les rapports précédents, l'intégrale dans le temps de la charge corporelle de strontium 90 avait été estimée à partir de l'intégrale dans le temps des quantités de ce nuclide contenues dans l'alimentation en utilisant un modèle théorique d'absorption et d'élimination du calcium dans les os ainsi qu'un coefficient de proportionnalité (rapport observé) tenant compte des taux de transfert différents du calcium et du strontium de l'alimentation aux os. Dans le présent rapport, au contraire, l'intégrale dans le temps de la charge corporelle est estimée d'après les quantités mesurées de strontium 90 dans le squelette humain. Pour appliquer cette méthode, il faut savoir plus précisément comment le strontium 90 est réparti et retenu dans le squelette. Les bases expérimentales d'après lesquelles ont été établies les valeurs des paramètres qui doivent être utilisés dans la nouvelle méthode d'estimation sont examinées dans les paragraphes suivants. On montrera ultérieurement que les estimations du coefficient de transfert de l'alimentation aux os, P_{34} , obtenues par les deux méthodes concordent bien. Pour faciliter la comparaison des mérites relatifs des deux méthodes, on étudiera aussi brièvement dans les sections suivantes l'emploi et les limitations de la notion de rapport observé ainsi que les autres aspects du transfert relatif de calcium et de strontium par les chaînes alimentaires.

i) Répartition du strontium 90 dans l'organisme

91. Plus de 99 p. 100 du calcium, du strontium stable et du strontium 90 de l'organisme se trouvent dans le squelette⁷¹. D'après le peu de données expérimentales dont on dispose, il semble que le strontium stable soit réparti uniformément dans les divers os du squelette⁷². De même, la répartition du strontium 90 dans le squelette de l'enfant ou de l'adolescent semble être uniforme, encore qu'il n'y ait pas eu d'études systématiques portant sur un grand nombre de

cas. En revanche, dans le squelette de l'adulte, la répartition du strontium 90 n'est pas uniforme. Les valeurs les plus élevées du rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ ont été trouvées dans des os tels que les vertèbres et les côtes, où prédomine l'os spongieux, et les valeurs plus basses dans des os tels que le corps du fémur qui sont constitués surtout d'os compact.

92. Pour pouvoir comparer les valeurs du rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ mesurées dans l'os adulte lorsque les échantillons d'os recueillis ne sont pas les mêmes pour tous les pays, il est nécessaire d'utiliser des facteurs de normalisation. Pour un os donné, le facteur de normalisation est le rapport entre les valeurs de $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ dans cet os et dans un autre os, qui a été choisi comme étalon, ou dans l'ensemble du squelette. Plusieurs chercheurs ont mesuré les facteurs de normalisation et les résultats qu'ils ont obtenus sont comparés au tableau VIII et à la figure 9.

93. Dans certains cas, le nombre d'échantillons est réduit, les rapports à l'intérieur du squelette n'ont pas toujours été mesurés sur les mêmes sujets, et les différents chercheurs ont utilisé des méthodes de calcul différentes, de sorte que ces observations sont difficiles à interpréter.

94. Les variations peuvent être grandes d'un sujet à l'autre, comme le montre, par exemple, une étude récente effectuée en Tchécoslovaquie⁷³, où l'on a comparé chez le même sujet les valeurs du rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ dans les vertèbres et dans la diaphyse du fémur. Chez les 54 sujets examinés, la corrélation entre ces valeurs pour les deux types d'os était de 0,3 seulement ce qui, tout en étant significatif au niveau de confiance de 95 p. 100, montre qu'on peut être induit en erreur si le nombre des échantillons sur lesquels on mesure les facteurs de normalisation ou auxquels on applique ceux-ci est réduit.

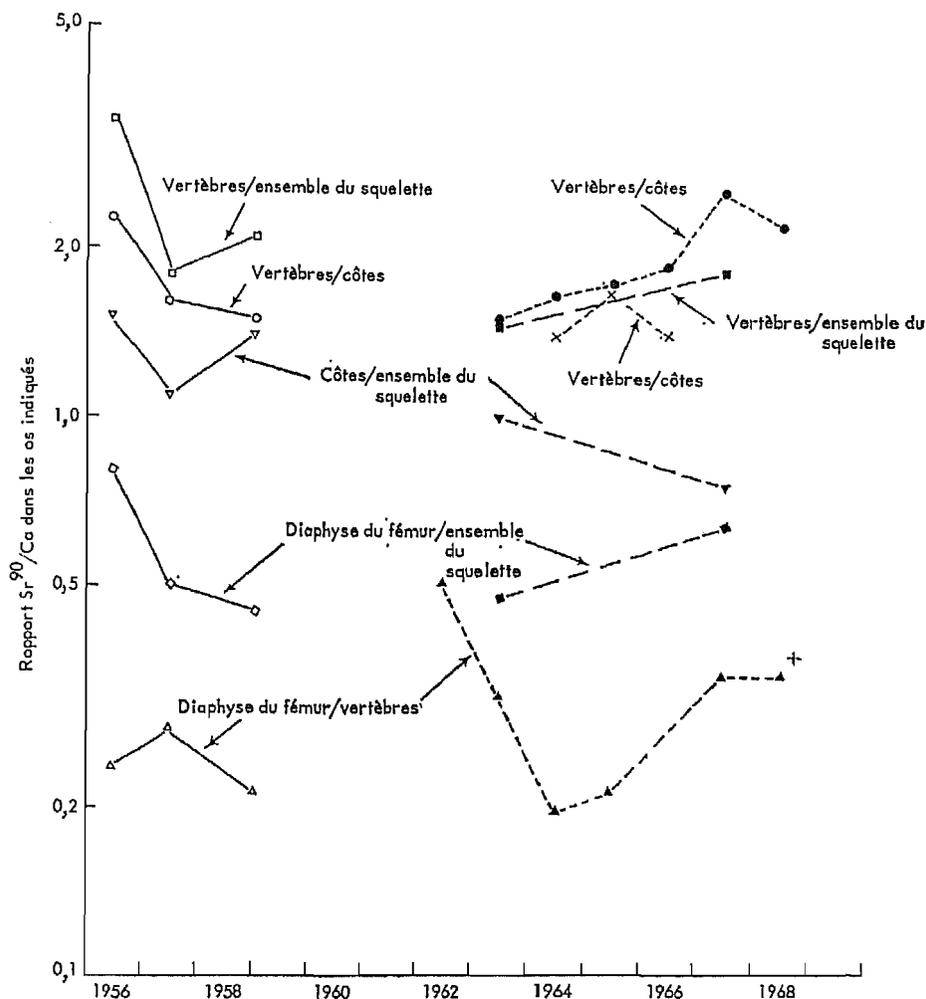
ii) Fonctions de rétention du strontium

95. Adultes. — Les expériences sur l'homme, dans lesquelles la rétention du strontium a été mesurée directement par comptage du strontium 85 dans l'organisme tout entier ou déduite de l'excrétion totale, ainsi que les mesures sur des sujets contaminés accidentellement par du strontium 90 montrent que l'on peut rendre compte de la rétention du strontium par une somme d'exponentielles de la forme :

$$R(t) = A_1 e^{-\lambda_1 t} + A_2 e^{-\lambda_2 t} + A_3 e^{-\lambda_3 t} \quad (61)$$

96. Les deux premières constantes de temps correspondent à des périodes de 2 ou 3 jours et 10 à 20 jours respectivement, et la troisième à une période d'au moins plusieurs centaines de jours. Mais la période du strontium 85 est de 65 jours et la rétention ne peut être observée expérimentalement que pendant des intervalles de temps d'environ 500 jours au plus.

97. Müller *et al.*^{75,76} et Wenger et Soucas⁷⁷ ont observé la rétention à plus long terme sur un groupe de peintres de cadrans lumineux contaminés accidentellement par du strontium 90. Wenger et Soucas ont trouvé un sujet qui, dès la fin de l'absorption, éliminait du strontium 90 avec une période d'environ 300 jours tandis que chez un autre sujet, observé 940 jours après la fin de l'absorption, la période était d'environ 2 500 jours. Müller a étudié un groupe de cinquante-deux personnes pendant 2 500 jours environ



	Vertèbres Ensemble du squelette	Vertèbres Côtes	Côtes Ensemble du squelette	Diaphyse du fémur Ensemble du squelette	Diaphyse du fémur Vertèbres
--	---------------------------------------	--------------------	-----------------------------------	--	-----------------------------------

Etats-Unis (New York)¹⁷⁷

France¹⁷⁹

Tchécoslovaquie⁷³

Union soviétique (Moscou)^{74,178}

Figure 9

VARIABILITÉ DES FACTEURS DE NORMALISATION CALCULÉS PAR DIFFÉRENTS AUTEURS^a

^a Les lignes joignent des mesures comparables pour faciliter la lecture; elles n'impliquent aucune variation systématique dans les temps.

(un peu plus de 6 ans) et a constaté que l'on pouvait distinguer dans la courbe d'élimination une fraction avec une période d'environ 700 jours et une autre avec une période d'environ 6000 jours. Rando⁷⁸ a décrit les mesures qui ont été faites sur un homme exposé pendant 20 ans à des substances radioactives. Lorsqu'on a reporté sur une échelle semi-logarithmique la concentration estimée du strontium 90 chez ce sujet en fonction du temps pour les années 1957 à 1967, les points étaient bien alignés le long d'une droite qui correspondait à une période effective de 4,2 ans et montrait que la période biologique était de 5,1 ans (1870 jours).

98. Ces écarts entre les estimations, s'ils sont dus en partie aux variations d'un individu à l'autre, proviennent aussi probablement des différences dans les

méthodes de calcul utilisées par les chercheurs et dans les conditions de contamination des sujets étudiés.

99. Par ailleurs, les résultats des expériences sur la rétention peuvent être ajustés à une fonction de la forme

$$R(t) = Ae^{-\lambda t} + Bt^{-C}, \quad (62)$$

où $R(t)$ représente la rétention t jours après l'absorption, B la fraction de la quantité absorbée qui est retenue au bout d'un jour, puis libérée suivant une fonction de puissance de temps, et C une constante inférieure à l'unité. En ce qui concerne la dose engagée, le terme exponentiel n'a pas d'importance puisque λ correspond à une période de quelques jours seulement. La fonction de puissance donne à elle seule une bonne

représentation de la rétention du strontium 85 pour des périodes de 20 à 30 jours après l'absorption et jusqu'à 500 jours environ. Selon Müller, elle est encore valable après 2 500 jours.

100. Comme B change selon que la quantité absorbée a été injectée directement ou ingérée, la fonction de puissance représentant la rétention devrait être de la forme.

$$R(t) = f_a B t^{-C}, \quad (63)$$

f_a étant la fraction qui passe du tractus gastro-intestinal dans le sang. Les valeurs expérimentales des paramètres f_a , B et C varient d'un sujet à l'autre, comme le signale le même auteur, mais elles varient aussi d'un auteur à l'autre.

101. Plusieurs chercheurs^{79,80} ont étudié de petits groupes de sujets et obtenu des estimations de B , f_a et/ou du produit $f_a B$. L'écart considérable que l'on constate entre les résultats obtenus par les différents chercheurs est probablement dû non seulement au petit nombre d'échantillons étudiés, mais aussi, dans les cas d'ingestion, à des différences dans les conditions expérimentales. Les valeurs typiques des paramètres sont $f_a = 0,2$, $B = 0,5$, $C = 0,2$.

102. Les mesures du strontium stable chez l'adulte⁷² suggère qu'il s'établit un équilibre métabolique, ce qui est incompatible avec une rétention répondant à une fonction exprimant une loi de puissance. Marshall⁸¹ a admis l'existence d'une transition de la fonction exprimant une loi de puissance à une fonction mono-exponentielle qui se produisait t_y années après une absorption unique et que la constante de temps de l'exponentielle, λ , était liée à la constante C de la fonction de puissance par la relation $\lambda = C/t_y$. Marshall estime que, pour l'homme, t_y égale 3 000 jours environ, ce qui, associé à la valeur de $C = 0,2$ donne : $\lambda = 0,025 \text{ y}^{-1}$.

103. Bryant et Loutit⁸² et Rivera et Harley⁸³ ont estimé que les taux fractionnels de renouvellement du strontium dans le corps des vertèbres et dans celui du fémur était, pour l'adulte, d'environ $0,08 \text{ y}^{-1}$ et $0,02 \text{ y}^{-1}$. Si le strontium se trouve en équilibre dans le corps, ces valeurs doivent être égales aux taux d'élimination de cet élément des os en question, ce qui implique que la fonction monoexponentielle finale correspondant à une absorption unique a une constante de temps biologique de $0,02 \text{ y}^{-1}$, ce qui est très proche de l'estimation de Marshall. Toutefois, pendant une période d'absorption chronique de strontium 90, l'élimination à long terme aura des composants correspondant à la constante du taux d'élimination de $0,08 \text{ y}^{-1}$ pour les os analogues au corps des vertèbres et à la constante du taux d'élimination de $0,02 \text{ y}^{-1}$ pour les os analogues au corps du fémur. Toutefois, dans une étude récente⁸⁴, l'auteur a introduit un modèle légèrement différent de celui utilisé pour estimer les taux de renouvellement de $0,08 \text{ y}^{-1}$ et $0,2 \text{ y}^{-1}$, qui donne des taux de renouvellement s'établissant entre $0,03$ et $0,04 \text{ y}^{-1}$ pour les vertèbres et entre $0,02$ et $0,03$ pour les côtes.

104. Si la quantité de strontium 90 contenue dans les os est intégrée sur des décennies, comme il est de coutume de le faire lorsqu'on calcule la dose engagée, l'influence des termes ayant des constantes de temps correspondant à des périodes inférieures à un an ou

de cet ordre est faible et peut être négligée. D'autre part, il est difficile d'évaluer la constante de taux d'élimination à long terme à partir d'une analyse des variations d'une année à l'autre de la quantité moyenne annuelle de strontium 90 contenue dans les os par suite des essais d'armes nucléaires en raison de la rapidité de l'élimination initiale.

105. *Adolescents.* — Les considérations qui précèdent s'appliquent aux adultes et l'on ne sait pas si elles sont applicables — et, dans l'affirmative, dans quelle mesure — aux enfants et aux adolescents (moins de 20). On a essayé d'estimer les taux d'élimination du strontium 90 chez les enfants en se fondant sur les données relativement peu nombreuses que l'on possède sur les quantités contenues dans les os et dans l'alimentation^{83,85,86}. Les résultats obtenus sont indiqués à la figure 10. Dans ces études, on suppose implicitement que les taux d'élimination annuels sont une fonction de l'âge exclusivement et que, à un âge donné, le strontium 90 est éliminé suivant le même taux, quel que soit le moment où le strontium 90 s'est déposé dans l'organisme à l'origine. Ces hypothèses seraient parfaitement exactes si l'élimination obéit à une loi exponentielle simple, mais elles ne fourniraient qu'une approximation très grossière si l'élimination obéissait à une loi de puissance.

iii) Rapport observé

106. Le rapport observé entre l'os et l'alimentation est le coefficient de proportionnalité qui exprime la relation qui existe, dans des conditions d'équilibre, entre le rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ dans les tissus osseux et le rapport dans lequel ces deux éléments peuvent être assimilés à partir des aliments dont se construit l'os.

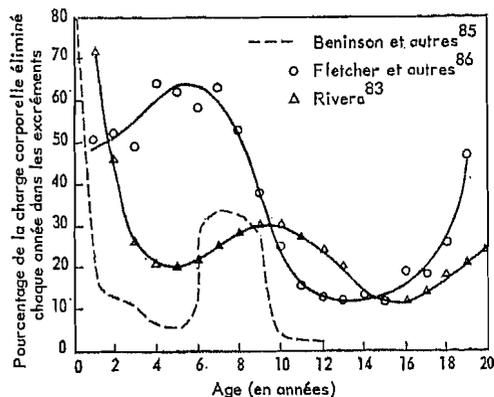


Figure 10
POURCENTAGE DE LA CHARGE CORPORELLE ÉLIMINÉE CHAQUE ANNÉE DANS LES EXCRÉMENTS EN FONCTION DE L'ÂGE

Le rapport observé est, dans une mesure limitée, indépendant du taux de concentration du calcium.

107. L'intérêt des rapports observés réside essentiellement dans la possibilité qu'ils offrent d'estimer les valeurs de $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ dans les os à partir de valeurs connues pour l'alimentation. Le rapport observé ne peut être mesuré que dans des systèmes en équilibre ou lorsque le strontium et le calcium nouvellement introduits ne peuvent être confondus avec ceux qui étaient déjà présents. Deux méthodes ont été utilisées pour estimer le rapport observé chez l'adulte⁸⁷ : a) par mesure du rapport entre le strontium stable et le calcium dans l'alimentation et dans les tissus osseux ; b) par introduction simultanée de radio-isotopes du strontium et du calcium. Ces méthodes présupposent

que dans le régime alimentaire du sujet le rapport du strontium au calcium est stable et constant et que le système est en équilibre.

108. L'intervalle de temps qui s'écoule entre le moment de l'absorption et celui de la mesure n'influence pas de façon critique les valeurs du rapport observé fournies par des expériences à deux traceurs (injection ou ingestion simultanées d'isotopes radioactifs du calcium et du strontium), à condition que l'on attende suffisamment pour que soient éliminées les fractions intéressant les tissus mous, par opposition à celles qui intéressent l'os.

109. Les valeurs du rapport observé estimées d'après les valeurs du rapport strontium stable/calcium dans les os et dans l'alimentation mesurées dans un certain nombre de pays sont indiquées au tableau IX. Ces valeurs sont comprises entre 0,15 et 0,33, la moyenne étant de 0,22.

110. Les valeurs des rapports observés exprimées par des fonctions de l'âge des adolescents ont été estimées d'après le rapport entre le strontium et le calcium et les résultats obtenus sont indiqués à la figure 11. Toutefois, ces estimations ont été tirées des valeurs estimatives des taux annuels d'élimination dont on a parlé au paragraphe 105 et, par conséquent, les résultats ainsi obtenus ne sont valables que si l'élimination est une fonction monoexponentielle plutôt qu'une fonction de puissance du temps.

111. *Effet de la composition de l'alimentation sur le rapport observé.* — Certains facteurs qui sont relatifs à la composition de l'alimentation et qui peuvent

convenable les conditions expérimentales et les résultats sont difficiles à interpréter.

112. Knijnikov et Marei⁸⁸ ont mesuré en Union soviétique le rapport observé entre les os de mort-nés et l'alimentation de la mère pour le strontium stable et le strontium 90; les valeurs qu'ils ont trouvées sont 0,88 et 0,05 respectivement. Ces auteurs pensent que l'écart est dû à la différence d'assimilabilité entre le strontium absorbé à partir du sol et celui qui se dépose à la surface des grains de céréales. Cependant, on peut donner une autre interprétation de ce phénomène si l'on admet que le strontium 90 et le strontium stable que contiennent les os du fœtus proviennent en partie seulement de l'alimentation de la mère, le reste provenant du squelette de la mère.

113. Carr *et al.*⁸⁹ ont mesuré le rapport $^{90}\text{Sr}/^{86}\text{Sr}$ dans l'urine de sujets qui avaient reçu pendant quatre semaines une alimentation comprenant du pain préparé à partir de grains entiers de froment cultivé sur un sol à contamination élevée de strontium 90, et du lait provenant d'une vache à laquelle on injectait du strontium 85 avant de la traire. Le bon accord entre les valeurs du rapport isotopique dans l'urine et dans l'alimentation suggère que l'assimilabilité du strontium n'est pas influencée par la composition de l'alimentation. Les résultats expérimentaux ne sont pas non plus en désaccord avec l'hypothèse de Knijnikov et Marei, car le strontium 90 contenu dans les céréales provenait du sol et non du dépôt direct sur la plante.

114. Sur la figure 18, on a reporté les valeurs du rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ dans l'alimentation des adultes, mesurées à Moscou et dans la ville de New York. Les teneurs moyennes de l'alimentation pour ces deux villes étaient dans le rapport 2,5 pendant les années 1963-1966, mais au cours de la même période les teneurs moyennes des vertèbres d'adultes (également indiquées dans la figure 12) étaient dans le rapport de 1,3

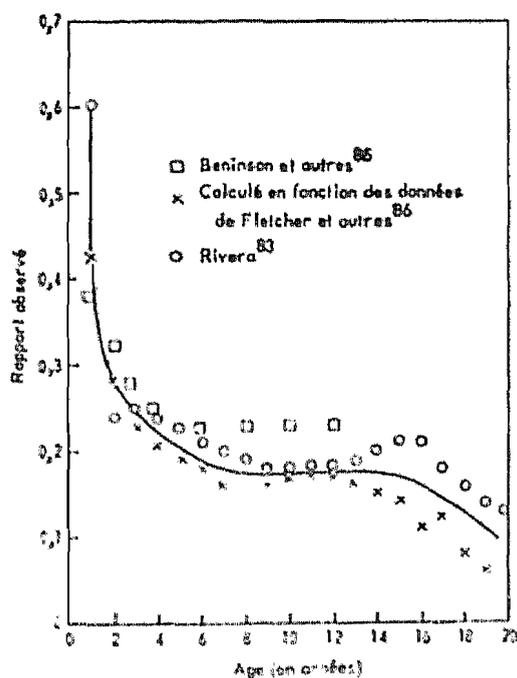


Figure 11

RAPPORTS OBSERVÉS CHEZ LES JEUNES

modifier les valeurs du rapport observé ont été étudiés expérimentalement sur les animaux de laboratoire⁸⁷. Les tentatives visant à prouver que des effets similaires existent chez l'homme n'ont toutefois pas abouti généralement à des résultats concluants. S'il s'agit de mesures portant sur la teneur en strontium 90 provenant de la retombée, on peut rarement définir de façon

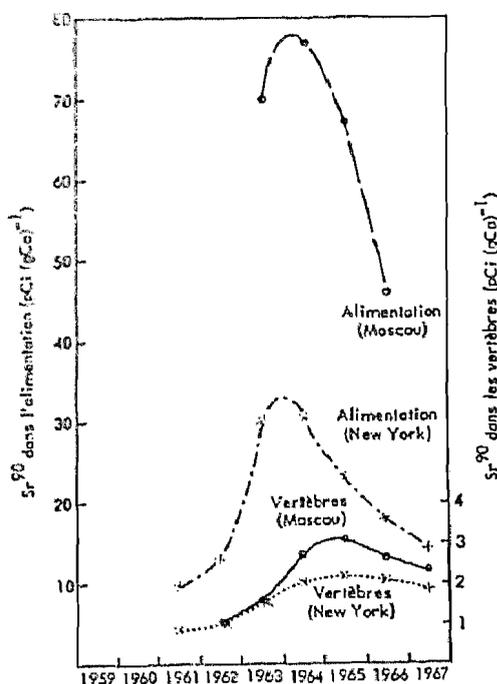


Figure 12

RAPPORTS $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ DANS L'ENSEMBLE DE L'ALIMENTATION ET DANS LES VERTÈBRES HUMAINES D'ADULTES À MOSCOU^{74,180} ET NEW YORK¹⁸¹

seulement, ce qui signifie qu'à Moscou le rapport observé du strontium 90 est à peu près égal à la moitié de ce qu'il est dans la ville de New York. En revanche, les valeurs du rapport observé pour le strontium stable sont sensiblement égales dans les deux villes (tableau IX).

115. Knijnikov et Marei⁸⁸ ont aussi suggéré que la présence de fluor dans l'eau potable peut faire diminuer le rapport observé. D'après leurs mesures, le rapport observé pour le strontium stable baisse de 0,18, lorsque l'eau potable contient peu de fluor, jusqu'à la moitié de cette valeur, lorsque la concentration du fluor est voisine de 1,5 ppM. Mais d'autres chercheurs ont obtenu des résultats opposés et il n'est pas possible de se prononcer en connaissance de cause.

b) Mécanismes de la chaîne alimentaire

116. Etant donné la diversité des produits alimentaires dont se compose l'alimentation de l'homme et les nombreux modes de production, de préparation et d'association de ces aliments que l'on trouve dans diverses régions du monde, il est difficile de décrire quantitativement de façon complète le transfert du strontium 90 par l'intermédiaire des chaînes alimentaires. On est aussi limité dans la pratique par le manque de renseignements détaillés sur les habitudes alimentaires d'une grande partie de la population mondiale, sur les teneurs en strontium 90 des différents aliments et sur l'influence des conditions climatiques et des pratiques agricoles locales sur les processus de transfert.

117. Pour surmonter ces difficultés, le Comité a classé les aliments dans son rapport de 1962 en quatre grands groupes — lait, céréales, racines féculentes et légumes — pour chacun desquels on a calculé une valeur représentative du coefficient de transfert à partir des données dont on disposait. De même, on a distingué trois catégories principales de régimes alimentaires selon la proportion dans laquelle les produits alimentaires des différents groupes contribuent à l'alimentation totale. On a ainsi obtenu des coefficients de transfert moyens pondérés pour chaque type de régime. Après les avoir pondérés encore par rapport à l'effectif de la population correspondante et au dépôt de strontium 90 aux latitudes où les aliments ont été produits, on a pu combiner ces coefficients pour calculer un coefficient de transfert moyen mondial.

118. Dans le rapport de 1962 et dans les suivants, le coefficient mondial de transfert ainsi obtenu a été utilisé pour estimer le rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ dans l'os neuf à partir du dépôt moyen mondial et du rapport observé pour l'os et l'alimentation. Les limites de cette méthode simplifiée ont été examinées dans le rapport de 1962 (annexe F, par. 12 et 18) et on a souligné notamment les incertitudes inhérentes à cette méthode.

119. Dans son rapport de 1962, le Comité avait aussi insisté sur le fait que les coefficients de transfert obtenus ne peuvent être fiables que si on les appliquait à des zones étendues. Il s'ensuit inversement que les coefficients de transfert ne peuvent être établis avec certitude qu'à partir de moyennes de résultats correspondant à des zones étendues. A cet effet, il convient de pondérer les moyennes par rapport à la production ou à la population car les moyennes arithmétiques simples de résultats d'études portant sur des zones étendues, où les conditions climatiques et les méthodes agricoles varient, peuvent induire en erreur.

120. Dans le cas des produits alimentaires d'origine végétale, on se heurte à des difficultés du fait de la variabilité des résultats obtenus en ce qui concerne la teneur en calcium et en strontium 90 et l'on a constaté récemment que, si les niveaux de contamination sont exprimés en activité par unité de masse de calcium, le résultat est généralement plus variable que si l'on rapporte l'activité à l'unité de masse du produit alimentaire. Différents facteurs contribuent indubitablement à cette variabilité, notamment les erreurs d'échantillonnage, car la teneur en calcium des végétaux change selon la variété, les conditions locales du sol, les méthodes de culture et le climat local.

121. Dans les zones tropicales et subtropicales, il est fréquent que les sols soient pauvres en calcium⁹¹. Bien qu'il soient peu fertiles, ces sols sont utilisés pour la production des aliments. Dans des sols de ce genre, la valeur du rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ dans les produits végétaux peut être considérablement plus élevée que ne le laissent prévoir les relations empiriques établies pour les zones tempérées. Néanmoins, ce phénomène est probablement contrebalancé par le fait que le dépôt de strontium 90 accumulé dans la zone tropicale est considérablement plus faible et, aux fins du présent rapport, on admettra que la teneur intégrée de l'alimentation n'excède pas celle estimée pour les populations vivant dans les zones tempérées de l'hémisphère nord où les dépôts moyens de strontium 90 sont les plus élevés.

c) Fonctions de transfert

i) Coefficients de transfert dépôt-alimentation

122. Si les valeurs du rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ de différents produits alimentaires sont connues, $P_{2,3}$ peut être estimé en utilisant la méthode décrite au paragraphe 74.

123. *Lait.* — Les valeurs du rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ du lait dans différentes régions ou pays de la zone tempérée nord sont représentées au tableau X. Les écarts entre certains résultats sont considérables et traduisent l'allure variable de l'intensité de la retombée et les différences climatiques suivant l'année et l'endroit. Néanmoins, si l'intervalle de temps choisi pour le calcul de la moyenne est raisonnablement long, les effets des variations sont largement réduits.

124. La valeur de $P_{2,3}$ (lait) a été calculée à partir des chiffres annuels moyens qui apparaissent dans la dernière colonne du tableau X et du dépôt intégré moyen de 65 mCi km⁻² dans la bande de latitude considérée (fig. 13). Pour le lait, la valeur moyenne intégrée jusqu'en 1967 est de 137 pCi an (gCa)⁻¹. Si l'on prend la valeur observée en 1967 — 9 pCi (gCa)⁻¹ — et si l'on admet que la vie moyenne du strontium 90 dans le sol est de 21 ans, la valeur intégrée pour le lait est de 189 pCi an (gCa)⁻¹. En conséquence, la teneur du lait, intégrée sur la totalité du temps, imputable aux essais effectués avant 1963, représente $137 + 189 = 326$ pCi an (gCa)⁻¹, ce qui correspond à $P_{2,3}$ (lait) = 5 pCi an (gCa)⁻¹ par mCi km⁻².

125. Ces calculs sont fondés sur des données provenant de zones productrices de lait assez étendues mais bien définies ou, dans le cas des pays plus vastes, des moyennes pondérées selon la production ou selon la population. Les cas où les moyennes ne sont pas pondérées ont été omis puisque les résultats ne sont pas nécessairement représentatifs du lait consommé par la population générale. On a aussi omis dans ces calculs les valeurs de $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ du lait japonais qui, du fait que le bétail reçoit une alimentation spéciale, ne sont

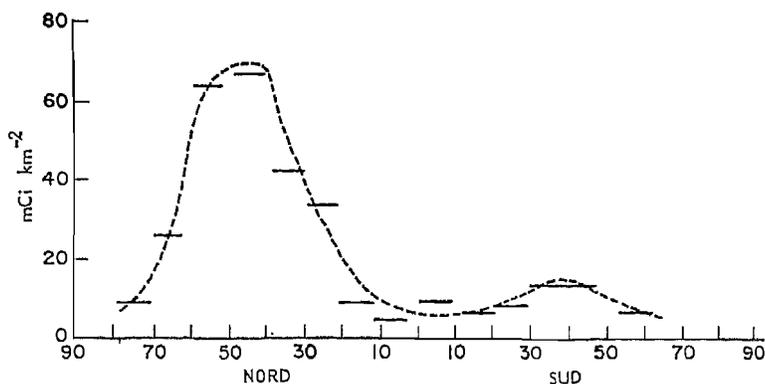


Figure 13

RÉPARTITION MOYENNE SELON LA LATITUDE DU ^{90}Sr DÉPOSÉ, D'APRÈS
UNE ANALYSE D'ÉCHANTILLONS DE SOLS PRÉLEVÉS EN 1965-1967⁶⁰

pas caractéristiques de l'ensemble de la bande de latitude considérée.

126. Les pays inclus dans ces calculs fournissent 58 p. 100 environ du total de la production européenne et 46 p. 100 du total de la production dans l'hémisphère nord. Si l'on pouvait considérer que les valeurs du rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ dans le lait de la ville de Moscou et dans le lait de la République socialiste soviétique d'Ukraine sont représentatives du lait produit en Union soviétique, la valeur estimée de $P_{2,3}$ (lait) correspondrait à 70 p. 100 environ de la production totale de lait de l'hémisphère nord, qui provient en majeure partie de la bande 40°-60° N.

127. Dans le cas de l'hémisphère sud, les calculs semblables n'ont pas autant d'intérêt actuellement car, par rapport au dépôt cumulé dans le sol, l'intensité de la retombée annuelle dans cet hémisphère était encore importante en 1967. Environ 10 p. 100 seulement de la production mondiale de lait vient de l'hémisphère sud et, sur cette quantité, la moitié environ est produite dans une bande où la retombée est maximale (30°-50° S.) et qui comprend essentiellement l'Argentine, la Nouvelle-Zélande et la partie la plus peuplée de l'Australie. Dans ces pays, les teneurs cumulées du lait (moyennes non pondérées), rapportées au dépôt cumulé, sont comparables aux valeurs correspondantes relevées aux latitudes moyennes de l'hémisphère nord, ce qui laisse supposer que les valeurs de $P_{2,3}$ (lait) dans le sud et dans le nord sont elles aussi comparables.

128. *Autres aliments* — Les autres aliments, principalement d'origine végétale, comprennent les céréales, les légumes et les racines féculentes. Le riz est l'aliment de base pour près de la moitié de la population mondiale, qui couvre la presque totalité des besoins en calories de quelque 1 000 millions d'êtres humains. Cependant, la seule étude systématique de la contamination du riz que l'on connaisse a été effectuée au Japon⁶⁵, pays dont la production ne constitue que 7 p. 100 environ du total mondial. Il est particulièrement difficile d'échantillonner correctement le riz car, comme il s'agit avant tout d'une culture vivrière de subsistance, plus de la moitié de la récolte mondiale — jusqu'aux trois quarts dans certains pays — ne parvient jamais sur les marchés mais est consommée dans les fermes productrices.

129. D'autre part, les résultats obtenus au Japon ne sont peut-être pas caractéristiques pour l'Extrême-Orient en général. La majeure partie de la consommation mondiale de riz se compose de la variété *indica*

à grain long, alors qu'au Japon on cultive la variété *japonica* à grains ronds ou courts et, de plus, les méthodes de culture y sont spéciales. Le niveau de la contamination est très variable. En 1961, lorsque l'intensité de la retombée était faible, certains résultats de mesure allaient du simple au double lorsqu'ils étaient exprimés par rapport à l'unité de masse et variaient d'un facteur 4,5 lorsqu'ils étaient exprimés par rapport à la teneur en calcium. En 1963 et 1964, les valeurs variaient du simple au septuple pour les teneurs exprimées par rapport à l'unité de masse; les chiffres correspondants pour les teneurs en calcium n'ont pas été indiqués. Le riz est usiné et poli et ces deux traitements enlèvent certains minéraux, et notamment une grande partie du strontium. Les résultats obtenus au Japon montrent que 90 p. 100 de cet élément peuvent être éliminés de la sorte.

130. Le Japon est le seul pays où l'on puisse comparer les niveaux de la contamination du blé et du riz par le strontium. Les résultats montrent qu'en unités de masse le riz poli contient entre un trentième et un quarantième de la quantité de strontium 90 que contient le grain entier de blé et que, exprimée par rapport à un gramme de calcium, la teneur relative varie entre un cinquième et un dixième.

131. Les valeurs signalées pour la teneur en strontium 90 du blé en grains par un certain nombre de pays de la zone tempérée de l'hémisphère nord sont indiquées à la figure 14. Les teneurs observées en Amérique du Nord sont généralement inférieures de moitié à celles que l'on relève en Europe. Peu de séries de données concernant les teneurs du blé et la retombée correspondante portent sur une période suffisamment longue pour permettre une intégration significative. Etant donné que les hautes teneurs mesurées au Danemark permettent d'établir une estimation prudente de $P_{2,3}$ (blé) et que ce pays a fourni des résultats assez complets, on s'est fondé sur ces données pour estimer la valeur de $P_{2,3}$ (blé). Si l'on prend la valeur 40 pCi kg⁻¹ pour chacune des années de la période 1955-1958, on obtient 1 050 pCi an kg⁻¹ pour les niveaux cumulés jusqu'en 1967. La teneur était de 34 pCi kg⁻¹ en 1967; pour une période du strontium 90 dans le sol de 21 ans, cela implique pour les teneurs futures intégrées sur un temps infini 700 pCi an kg⁻¹ environ. Par conséquent, la contamination totale prévue du blé est de 1 750 pCi an kg⁻¹ et le dépôt moyen pour cette bande de latitude étant de 65 mCi km⁻², $P_{2,3}$ (blé) = 27 pCi an kg⁻¹ par mCi km⁻². Si la teneur moyenne du blé en calcium est de 0,33 gCa kg⁻¹, $P_{2,3}$ (blé) = 81 pCi an (gCa)⁻¹ par mCi km⁻².

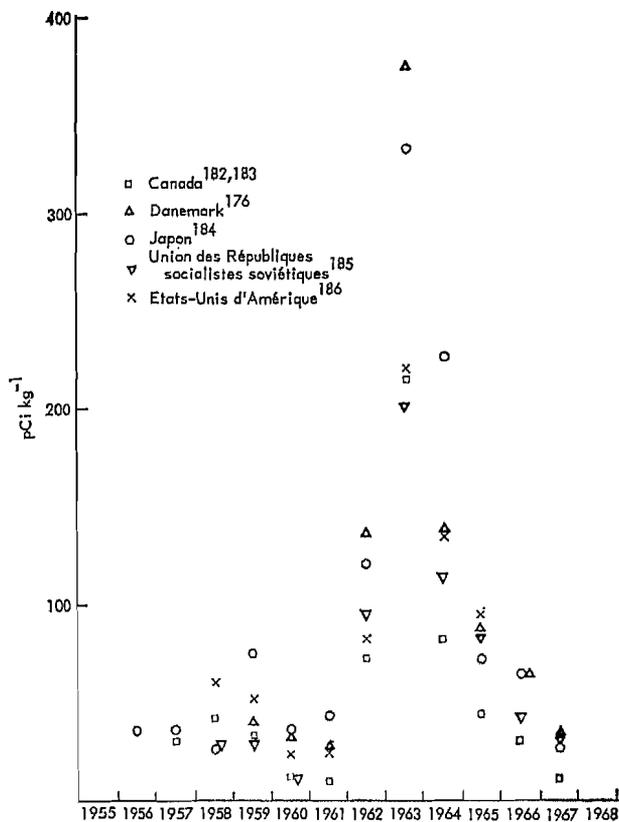


Figure 14

TENEUR EN ^{90}Sr DU BLÉ EN GRAINS DANS LA ZONE TEMPÉRÉE DE L'HÉMISPHERE NORD

132. Une étude détaillée de la contamination des autres céréales — seigle, avoine et orge — a été faite également au Danemark. Ses résultats montrent que, quand la contamination est rapportée à l'unité de masse, la valeur de P_{23} est la même pour ces quatre céréales, tandis que si on l'exprime en fonction du rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$, elle est moitié moindre pour l'avoine que pour le blé, l'orge et le seigle.

133. Alors que l'usage élimine environ 80 p. 100 de la contamination par le strontium 90 provenant du dépôt direct et 50 p. 100 environ du calcium, il laisse un tiers environ du strontium stable $^{86-88}\text{Sr}$, ce qui implique que cet effet de décontamination est moins important lorsque le strontium 90 vient en majeure partie du sol. Etant donné que l'usage élimine les deux tiers du strontium stable, la teneur future intégrée de la farine blanche, sur la base d'une extraction à 70 p. 100, est

$$700 \frac{1/3}{0,7} = 333 \text{ pCi an kg}^{-1}.$$

De même, étant donné que l'usage élimine environ les quatre cinquièmes du strontium 90, la teneur intégrée correspondante jusqu'en 1967 est :

$$1\ 050 \frac{1/5}{0,7} = 300 \text{ pCi an kg}^{-1}.$$

Ainsi, en combinant les deux contributions et en divisant par la retombée moyenne intégrée pour la zone tempérée nord (65 mCi km^{-2}), on obtient pour P_{23} (farine blanche) une valeur d'à peu près $10 \text{ pCi an kg}^{-1}$ par mCi km^{-2} , correspondant à $50 \text{ pCi an (gCa)}^{-1}$ par mCi km^{-2} si l'on admet que la teneur en

calcium de la farine blanche est de $0,2 \text{ g kg}^{-1}$. Les mesures faites en Argentine et en Australie pour le strontium 90 donnent des valeurs analogues de P_{23} ; il est toutefois difficile d'évaluer quantitativement ces valeurs, en raison de l'intensité relativement élevée de la retombée dans l'hémisphère sud pendant les années où ont été effectuées les observations (1967).

134. La contamination des légumes verts par le strontium 90 a été mesurée dans quelques pays d'Europe, en Australie, au Japon et en Union soviétique (fig. 15). Certaines des études ont été interrompues

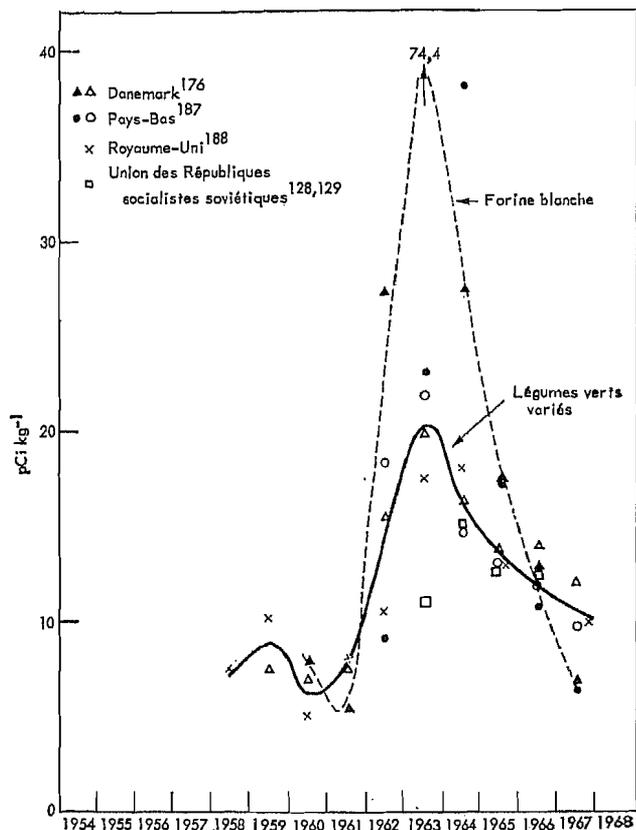


Figure 15

TENEUR EN ^{90}Sr DES LÉGUMES VERTS ET DE LA FARINE BLANCHE DANS LA ZONE TEMPÉRÉE DE L'HÉMISPHERE NORD

avant que l'intensité de la retombée ne devienne négligeable. La plupart ont été entreprises au début des années 1960 de sorte qu'elles n'ont pas tenu compte de certaines contributions des années antérieures; de plus, elles ont toutes porté sur un nombre relativement restreint de légumes. Les résultats obtenus au Japon et en Union soviétique sont donnés uniquement par rapport à l'unité de masse. Il est très difficile d'obtenir un échantillonnage représentatif, étant donné le grand nombre des variétés cultivées, les différences du volume des cultures et des récoltes selon l'époque de l'année dans certains pays et la teneur variable en calcium des divers types de légumes.

135. Les teneurs en strontium 90 de la farine blanche observées au Danemark et aux Pays-Bas sont également indiquées à la figure 15. D'après ces chiffres, il semblerait que, lorsque la retombée est intense, les légumes verts contiennent beaucoup moins de strontium 90 par unité de masse que la farine blanche, tandis que c'est l'inverse lorsque la contamination se

produit essentiellement à partir du sol. Il est donc probable que dans l'avenir le degré de contamination des légumes, exprimé par rapport à l'unité de masse, sera supérieur à celui de la farine. Cependant, les écarts entre certains types de légumes peuvent atteindre un facteur 3 ou 4, de sorte que la relation exacte dépend de la composition du mélange des légumes. Si l'on admet que le degré de contamination a suivi une progression linéaire, allant de zéro au début de 1954 jusqu'aux dernières mesures enregistrées, on peut montrer que les données indiquées à la figure 15, lorsqu'elles sont traitées suivant la méthode exposée au paragraphe 74, correspondent à une valeur de P_{23} (légumes) à peu près égale à 5 pCi an kg^{-1} par mCi km^{-2} . La teneur en calcium des légumes verts est variable, mais, aux fins de la présente étude, il est raisonnable de leur attribuer une valeur de $0,33 \text{ gCa kg}^{-1}$, de sorte que P_{23} (légumes) est à peu près égal à $15 \text{ pCi an (gCa)}^{-1}$ par mCi km^{-2} .

136. Les valeurs indiquées au paragraphe 135 ne peuvent cependant pas être utilisées pour d'autres régions, où les types de végétaux consommés, le sol, le climat, le nombre et l'époque des récoltes sont différents.

137. *Ensemble de l'alimentation.* — Les hypothèses sur lesquelles sont fondés les calculs ci-dessus impliquent que les quantités relatives de strontium 90 observées en 1967 dans les différents types d'aliments resteront désormais inchangées. En 1967, dans plusieurs pays, le rapport entre les valeurs de $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ dans l'ensemble de l'alimentation et dans le lait a varié entre 1 et 1,5 (tableau XI). Suivant les hypothèses indiquées plus haut, la valeur estimative de P_{23} (alimentation) pourrait se situer entre P_{23} (lait) et une valeur une fois et demie supérieure, c'est-à-dire entre 5 et $7,5 \text{ pCi an (gCa)}^{-1}$ par mCi km^{-2} .

138. Le coefficient de transfert P_{23} pour l'alimentation totale peut aussi être estimé d'après les coefficients applicables aux différents produits alimentaires et les contributions correspondantes de chaque produit alimentaire à la quantité totale de calcium absorbé. Dans un régime alimentaire riche en lait typique, ces contributions sont en gros de 80 p. 100 pour le lait, 5 p. 100 pour la farine blanche et 15 p. 100 pour les légumes. On peut donc déduire de l'équation 28 et des valeurs de P_{23} calculées pour les trois types de produits alimentaires que P_{23} (alimentation) est égal à $9 \text{ pCi an (gCa)}^{-1}$ par mCi km^{-2} , ce qui concorde à peu près avec les estimations indiquées au paragraphe 137.

139. Les valeurs estimées de P_{23} (ensemble de l'alimentation) pour les régimes alimentaires riches en lait ne sont pas influencées par les erreurs sur l'estimation de P_{23} pour les céréales et les légumes. Il est évident que, dans le cas des régimes alimentaires où le lait n'est pas un composant aussi important, les estimations seraient davantage influencées. De même, les erreurs dues au fait que l'on a recours à l'hypothèse simplifiée selon laquelle les réserves de strontium 90 contenu dans le sol diminuent suivant un processus exponentiel ayant une constante de taux moyen d'élimination de 4,5 p. 100 par an ne peuvent pas excéder un facteur d'environ 2. Ainsi, dans le cas du lait, par exemple, les niveaux de strontium 90 déjà observés donneraient pour P_{23} une valeur de $2,1 \text{ pCi an (gCa)}^{-1}$ par mCi km^{-2} (par. 124), même s'il ne se produisait aucune nouvelle absorption de ce nuclide à partir du

sol. D'autre part, si la décroissance radioactive (2,5 p. 100 par an environ) était le seul processus d'élimination, la valeur de P_{23} ne pourrait pas être supérieure à $8 \text{ pCi an (gCa)}^{-1}$ par mCi km^{-2} . La marge d'erreur est encore plus réduite pour les autres produits alimentaires du fait que la fraction des niveaux intégrés dans le temps obtenue par extrapolation est plus faible.

140. Aux fins du présent rapport, on admettra que la valeur du coefficient de transfert P_{23} (ensemble de l'alimentation) pour le régime alimentaire riche en lait est égale à $9 \text{ pCi an (gCa)}^{-1}$ par mCi km^{-2} .

ii) *Coefficient de transfert alimentation-tissu*

141. Pour estimer le coefficient de transfert P_{34} , Lindell⁸⁸ a formulé cinq hypothèses de base :

a) Le strontium est incorporé à l'os à un taux qui est directement proportionnel au taux d'incorporation du calcium;

b) La valeur du rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ dans l'os neuf est proportionnelle à sa valeur dans les aliments à partir desquels l'os se forme. Le coefficient de proportionnalité est indépendant de l'âge et, aux fins des calculs, on considère qu'il est égal au rapport observé RO chez les adultes dans des conditions d'équilibre;

c) Le strontium 90 est éliminé exponentiellement avec une constante de temps indépendante de l'âge;

d) Tous les membres d'une population ont la même longévité moyenne, u_m , de sorte que

$$f(u) = 1 \quad 0 < u < u_m$$

$$f(u) = 0 \quad u \geq u_m;$$

e) La fonction débit de dose, γ , est constante.

142. Si l'on exprime les teneurs en strontium 90 de l'alimentation et du tissu osseux au moyen des rapports $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$, il résulte des trois premières hypothèses que

$$m(u, u') = RO \frac{a(u')}{B(u)} e^{-k_1(u-u')}, \quad (64)$$

où u' est l'âge au temps de l'absorption, u l'âge à une époque ultérieure, $B(u)$ la masse de calcium dans le squelette à l'âge u , $k_1 = k_{Sr} + \lambda$ le taux de perte du strontium 90 et α le taux d'incorporation du calcium, donné par les expressions suivantes

$$a(u') = k_0 B_a \quad u' > 20$$

$$a(u') = \phi(u')(1 + k_0 u') \quad 0 < u' \leq 20$$

où k_0 est une constante, $\phi(u')$ est une fonction de croissance et B_a la masse de calcium dans le squelette adulte. La constante A_1 , qui est définie par l'équation 56,

$$A_1 = \int_0^\infty \int_0^\infty f(u)g(u)m(u, u')dud u',$$

peut alors être exprimée de la façon suivante, si l'on introduit les hypothèses d et e

$$A_1 = \int_0^{u_m} \int_u^{u_m} m(u, u')dud u' = \gamma \int_0^{u_m} F_m(u')du', \quad (65)$$

où

$$F_m(u') = \int_{u'}^{u_m} m(u, u') du, \quad (66)$$

est ce que l'on appelle le facteur d'accroissement de la dose.

143. Lindell a défini un facteur moyen d'accroissement de la dose de la forme

$$\bar{F}_m = \frac{1}{u_m} \int_0^{u_m} F_m(u') du' \quad (67)$$

de sorte que

$$\bar{F}_m = \frac{A_1}{\gamma u_m RO} \quad (68)$$

Comme il découle de l'équation (57) que $P_{s_4} P_{s_5} = A_1/u_m$ et que $\gamma = P_{s_5}$, on a $P_{s_4} = \bar{F}_m RO$. Dans ses rapports précédents, le Comité avait adopté les valeurs 0,6 et 0,25 pour \bar{F}_m et RO , respectivement, ce qui correspondait à $P_{s_4} = 0,15$. Lindell⁹⁸ a montré que \bar{F}_m ne dépendait pas fortement de la valeur de la longévité moyenne ni des valeurs numériques adoptées pour k_o et k_{sr} tant qu'elles sont à peu près du même ordre de grandeur.

144. Par ailleurs, si l'on connaît les résultats des mesures du rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ dans l'os humain pour tous les groupes d'âge de la population, on peut estimer directement la valeur de P_{s_4} et éviter d'avoir recours aux deux premières hypothèses de Lindell. La teneur en strontium 90 intégrée jusqu'à un certain temps t est donné par la formule :

$$G_t = \frac{1}{u_m} \int_{-\infty}^t \int_0^{u_m} S(t', u) du dt'. \quad (69)$$

Le strontium 90 contenu dans les os contribuera encore à l'irradiation de sorte que, si l'on suppose que le nuclide est éliminé exponentiellement, les niveaux futurs intégrés de contamination dus aux quantités intégrées jusqu'au temps t seront :

$$H_t = \frac{1}{u_m} \int_0^{u_m} \int_0^{u_m} S(t, u'') \frac{B(u'')}{B(u)} e^{-k_1(u-u'')} du du'', \quad (70)$$

où u'' désigne l'âge au temps t et u l'âge à une époque ultérieure.

145. La teneur intégrée de l'os en strontium 90, imputable aux quantités ingérées avec l'alimentation jusqu'au temps t , est donc égale à $G_t + H_t$. Par conséquent,

$$P_{s_4} = \frac{G_t + H_t}{C_t}, \quad (71)$$

où

$$C_t = \int_{-\infty}^t C(t') dt'. \quad (72)$$

L'équation 70 peut être écrite :

$$H_t = \frac{1}{u_m} \int_0^{u_m} S(t, u'') W(u'') du'', \quad (73)$$

avec

$$W(u'') = \int_{u''}^{u_m} \frac{B(u'')}{B(u)} e^{-k_1(u-u'')} du \quad (74)$$

appelé coefficient de pondération intégré. Ce coefficient a été évalué pour plusieurs valeurs de k_1 chez l'adulte associées à différentes fonctions d'excrétion chez l'enfant. Les résultats sont indiqués à la figure 16.

146. Les coefficients de pondération intégrés représentent l'intégrale sur les années encore à vivre de la charge des os en strontium 90 pour une large initiale en strontium 90 de 1 pCi (gCa)^{-1} à l'âge u'' . On peut donc obtenir la valeur de H_t pour n'importe quelle année en multipliant les coefficients de pondération intégrés convenables par les valeurs correspondantes du rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ observé dans l'os pour chacun des groupes d'âges, en faisant la somme des produits sur l'ensemble de la population et en divisant cette somme par u_m comme dans l'équation 73.

147. Dans la pratique, le nombre des échantillons d'os que l'on peut avoir pour chaque groupe d'âges par année est trop faible; c'est pourquoi on calcule des coefficients de pondération intégrés moyens pour des groupes d'âges. Ainsi, tous les échantillons de sujets ayant atteint ou dépassé l'âge de 20 ans sont combinés pour fournir une valeur moyenne unique, applicable à l'adulte, et, de la même façon, on combine les échantillons provenant d'enfants et d'adolescents de 5 à 19 ans. Dans le cas des âges entre 0 et 4 ans, il est préférable d'utiliser des résultats d'analyse des os pour chacune des années d'âge, résultats qui sont connus pour un certain nombre de pays.

148. Les estimations de H_t pour les vertèbres d'adultes ont été établies en supposant $k_{sr} = 0,1 \text{ an}^{-1}$ pour ce genre d'os. Les raisons pour lesquelles on a choisi les vertèbres plutôt que l'ensemble du squelette sont exposées au paragraphe 159. La même valeur de k_{sr} a été adoptée pour l'enfant. Il n'y a pas de confirmation expérimentale de cette hypothèse, mais son influence sur la valeur de H_t ainsi obtenue n'est pas critique, à la fois parce que l'effet de l'accroissement du calcium est important pendant la croissance et parce que les teneurs intégrées jusqu'à l'âge de 20 ans contribuent pour moins de 25 p. 100 aux teneurs intégrées pour l'ensemble de la population.

149. P_{s_4} a été calculé pour chacune des années pour lesquelles on disposait de données sur les vertèbres en Australie; ses valeurs sont groupées avec celles de G_t , H_t et C_t au tableau XII. On peut voir qu'à l'exception de la première ou des deux premières années P_{s_4} est raisonnablement constant, comme prévu, et que sa valeur moyenne a été de 0,21 entre 1961 et 1967. A part les erreurs possibles dans les données initiales (qui peuvent être dues surtout à l'échantillonnage), la plus grande source d'incertitude est la valeur du taux d'excrétion du strontium 90. S'il n'y a pas d'autres essais à grande échelle, on pourra sous peu se rendre compte si la valeur de $0,1 \text{ an}^{-1}$ est raisonnable ou non car,

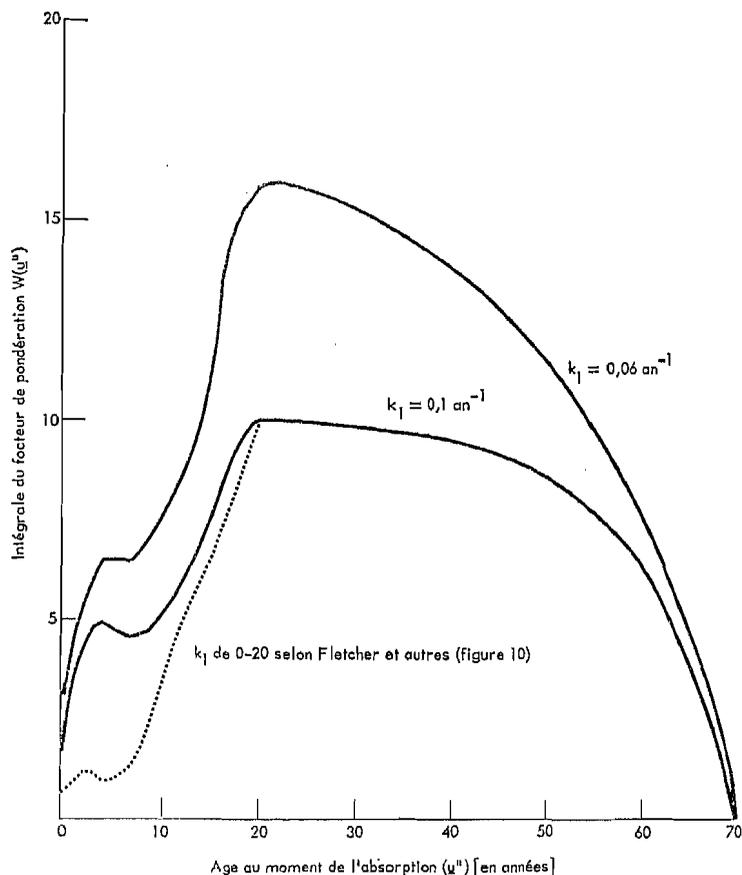


Figure 16

VARIATIONS DE L'INTÉGRALE DU FACTEUR DE PONDÉRATION $W(u'')$ EN FONCTION DE L'ÂGE AU MOMENT DE L'ABSORPTION (u'') ET DE LA CONSTANTE DU TAUX D'EXCRÉTION DU ^{90}Sr

si la vraie valeur est supérieure ou inférieure à ce chiffre, P_{34} doit diminuer ou augmenter systématiquement au cours des prochaines années.

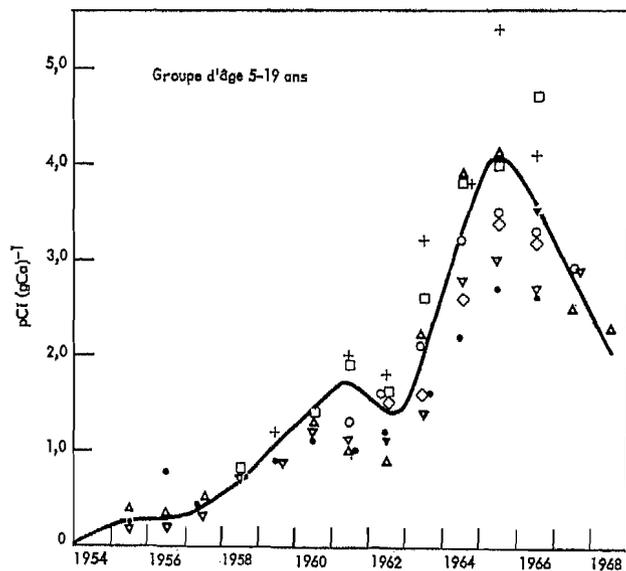
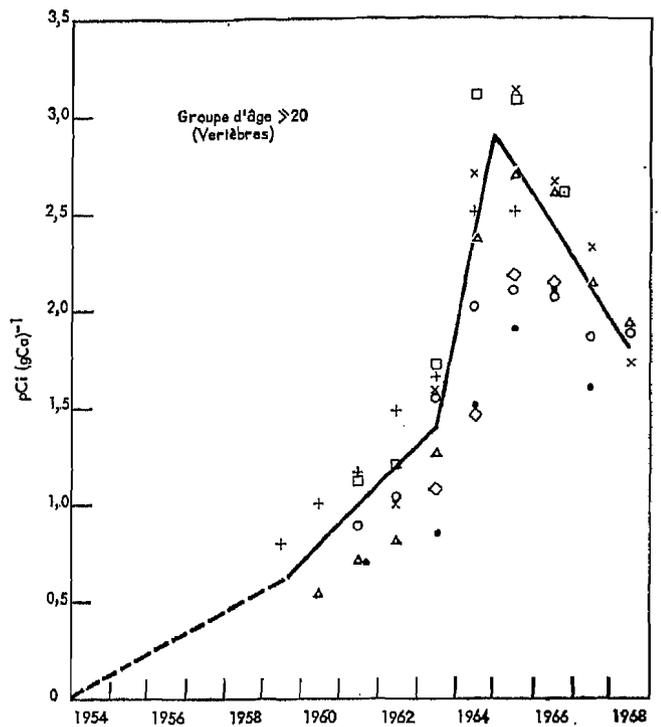
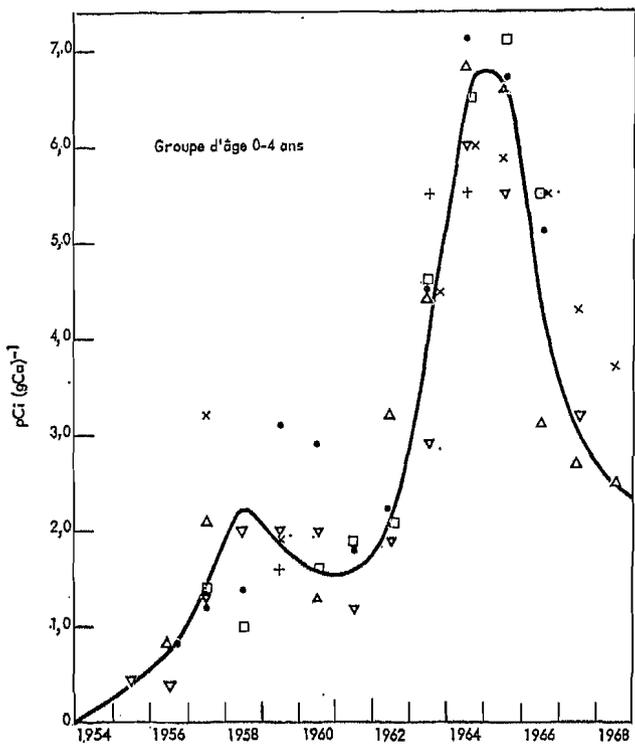
150. On a aussi calculé une valeur de P_{34} pour ceux des pays situés dans la zone tempérée nord où le lait fournit une fraction importante du calcium total d'origine alimentaire. Pour cela, on a pris la moyenne, sur tous les pays pour lesquels on avait suffisamment de données, des valeurs du rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ signalées pour chaque groupe d'âges (fig. 17), et on a obtenu les teneurs intégrées de l'alimentation en multipliant les teneurs moyennes du lait dans les pays de la même région géographique (tableau X) par le rapport moyen alimentation/lait correspondant à ce type de régime alimentaire (tableau XI). Les résultats obtenus sont indiqués au tableau XIII.

151. La valeur moyenne de P_{34} égale à 0,2 ainsi obtenue concorde avec celle calculée précédemment à partir des données fournies par l'Australie. Les valeurs du rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ mesurées dans les vertèbres en Pologne et en Union soviétique, également indiquées à la figure 17, se situent dans les mêmes limites de variabilité que celles mesurées dans les pays dans lesquels le lait entre pour une part relativement importante dans le régime alimentaire. En dépit des différences dans le niveau de contamination alimentaire dans ces deux pays, les niveaux correspondants de strontium 90 dans l'os pondérés en fonction de la population et intégrés jusqu'en 1967 sont aussi à peu près les mêmes, bien que la valeur correspondante de R_{34} soit environ trois fois plus faible. Les niveaux relatifs de

strontium 90 dans le squelette des adultes pour les pays dans lesquels les os autres que les vertèbres ont été échantillonnés peuvent être estimés à partir des données indiquées dans les figures 18 et 19. Ainsi, les niveaux dans le tibia mesurés en Finlande sont très proches de ceux mesurés dans le fémur au Royaume-Uni et en Union soviétique (fig. 18). Par ailleurs, lorsqu'on compare les niveaux de strontium 90 dans les côtes au Japon aux niveaux correspondants en France et en Union soviétique (fig. 19), on peut en déduire que les niveaux de strontium 90 dans le squelette au Japon tendent à être quelque peu inférieurs à la moyenne pour l'ensemble de la bande de latitude.

iii) Facteur débit de dose

152. *Adultes.* — Spiers³¹⁷ a calculé les débits de dose moyens aux tissus actifs de la moelle osseuse et du périoste interne dans le cas d'une contamination uniforme du squelette par du strontium 90. Toutefois, jusqu'à présent, la contamination du squelette a été nettement non uniforme chez l'adulte et les valeurs du rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ dans des os spongieux typiques (corps des vertèbres) sont plus de trois fois supérieures à celles que l'on trouve dans des os compacts typiques (diaphyse du fémur). Comme la dose que reçoivent la moelle osseuse et les cellules du périoste interne sont dues en grande partie au strontium contenu dans l'os spongieux, la moyenne de la charge corporelle de strontium 90 sur l'ensemble du squelette donne une valeur trop faible du rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ et, par voie de conséquence, une valeur trop faible de la dose.



- Canada 190,191
- △ Danemark 176
- ▽ République fédérale d'Allemagne 195-197
- ◇ France 179
- + Pologne 198-201
- × Union des Républiques socialistes soviétiques (Moscou) 74,178
- Royaume-Uni (adultes à Londres, ovales; autres groupes d'âge: ensemble du pays) 192
- Etats-Unis d'Amérique (New York) 83,193,194

Figure 17

RAPPORT $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ DANS DES ÉCHANTILLONS D'OS HUMAINS DE LA ZONE TEMPÉRÉE DE L'HÉMISSPÈRE NORD

153. On peut facilement évaluer l'ordre de grandeur de l'erreur que l'on introduit ainsi, lorsque le marquage du squelette n'est pas uniforme, en séparant la fraction de la dose imputable au strontium 90 contenu dans l'os spongieux de celle qui est due au strontium 90 de l'os compact et en pondérant selon le rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ dans ces deux types d'os.

154. Les tableaux XIV et XV regroupent les résultats des calculs pour la moelle osseuse et le périoste interne, respectivement. Le tableau XIV montre que les débits de dose à la moelle osseuse proviennent de deux sources distinctes, c'est-à-dire du strontium 90 contenu dans les deux types d'os, l'os spongieux et l'os compact, dans la proportion suivante :

0,369 mrad an⁻¹ par pCi (gCa)⁻¹ pour l'os spongieux ;
0,180 mrad an⁻¹ par pCi (gCa)⁻¹ pour l'os compact.

De même, on voit d'après le tableau XV que les débits de dose aux cellules du périoste interne sont :

0,678 mrad an⁻¹ par pCi (gCa) pour l'os spongieux ;
0,206 mrad an⁻¹ par pCi (gCa) pour l'os compact.

Lorsque le squelette est uniformément marqué à 1 pCi (gCa)⁻¹, les débits de dose à la moelle osseuse et aux cellules du périoste interne sont, respectivement, de 0,369 + 0,180 ou 0,55 mrad an⁻¹ par pCi (gCa)⁻¹ et 0,678 + 0,206 ou 0,88 mrad an⁻¹ par pCi (gCa)⁻¹. A ce dernier chiffre, Spiers a ajouté une contribution [0,25 mrad an⁻¹ par pCi (gCa)⁻¹] due à la dose reçue

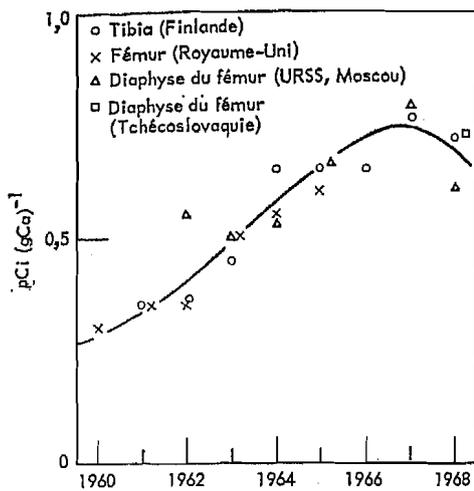


Figure 18

RAPPORT $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ DANS LES OS LONGS

par les tissus du périoste interne du corps des os longs. Étant donné que cette correction n'est pas fondée sur des données expérimentales directes, elle doit être considérée comme un facteur de sécurité arbitraire qui conduit à surestimer la valeur du facteur débit de dose.

155. Dans les cas où la contamination du squelette n'est pas uniforme, on admet que les valeurs du

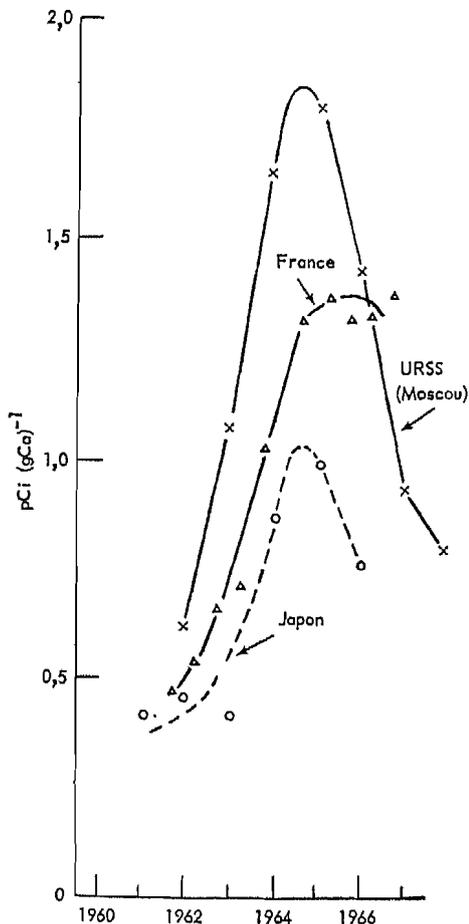


Figure 19

RAPPORT $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ DANS LES CÔTES CHEZ LES ADULTES

rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ dans le corps des vertèbres et dans la diaphyse du fémur sont représentatives, respectivement, de la contamination des os spongieux et de celle des os compacts dans l'ensemble du squelette. D'après les facteurs de normalisation observés empiriquement en 1967 (tableau VIII), on obtient pour la teneur du corps des vertèbres et de la diaphyse du fémur les valeurs 2 et 0,6 pCi (gCa) $^{-1}$ respectivement (chiffres arrondis) lorsque la valeur moyenne du rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ pour l'ensemble du squelette est de 1 pCi (gCa) $^{-1}$.

156. On peut alors calculer de la manière suivante la constante du débit de dose moyen pondéré que reçoit la moelle osseuse active si la moyenne du rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ dans l'ensemble du squelette est égale à 1 pCi (gCa) $^{-1}$:

Contribution de l'os spongieux = 2,0 0,369 = 0,74 mrad an $^{-1}$
 Contribution de l'os compact = 0,6 0,180 = 0,11 mrad an $^{-1}$

Total = 0,85 mrad an $^{-1}$

de sorte qu'avec une concentration de 1 pCi (gCa) $^{-1}$ dans le corps des vertèbres le débit de dose à l'ensemble de la moelle osseuse active est de 0,43 mrad an $^{-1}$.

157. Le même raisonnement s'applique à la dose que reçoit l'ensemble des tissus du périoste interne (à l'exception de ceux de la partie interne du périoste de la diaphyse des os longs) ; le débit de dose moyen pondéré à ces tissus se calcule comme suit :

Contribution de l'os spongieux = 2,0 0,678 = 1,36 mrad an $^{-1}$
 Contribution de l'os compact = 0,6 0,206 = 0,12 mrad an $^{-1}$

Total = 1,48 mrad an $^{-1}$

de sorte qu'avec une concentration de 1 pCi (gCa) $^{-1}$ dans le corps des vertèbres, le débit de dose que reçoivent les cellules du périoste interne est de 0,74 mrad an $^{-1}$. Si l'on ajoute la contribution des tissus de la partie interne du périoste de la diaphyse des os longs, on peut montrer que le facteur débit de dose moyen est de 1,63 mrad an $^{-1}$ par pCi (gCa) $^{-1}$ en moyenne dans l'ensemble du squelette ou de 0,82 mrad an $^{-1}$ par pCi (gCa) $^{-1}$ dans le corps des vertèbres.

158. Les débits de dose pour l'ensemble du squelette et pour l'ensemble de la moelle osseuse sont donc :

	Moelle osseuse	Périoste interne
a) Non uniforme	0,43 mrad an $^{-1}$ par pCi (gCa) $^{-1}$ dans le corps des vertèbres	0,82 mrad an $^{-1}$ par pCi (gCa) $^{-1}$ dans le corps des vertèbres
b) Uniforme ^a	0,55 mrad an $^{-1}$ par pCi (gCa) $^{-1}$ dans un os quelconque	1,13 mrad an $^{-1}$ par pCi (gCa) $^{-1}$ dans un os quelconque

^a Les facteurs débit de dose pour une répartition uniforme de strontium 90 donnés ici sont les mêmes que ceux indiqués au tableau 6 de la publication 11 de la Commission internationale de protection contre les radiations.

les facteurs "non uniforme" étant applicables au moins à une partie de la vie des membres de la population qui avaient atteint, aux époques de retombée maximale, l'âge adulte ou les dernières années de l'adolescence et les facteurs "uniforme" à ceux qui n'avaient pas atteint l'adolescence ou n'étaient pas encore nés. Toutefois, aux fins de la présente étude, on peut

utiliser sans risque d'erreur grave, pour toute la période pour laquelle on calcule la dose engagée, les facteurs débit de dose correspondant à une distribution uniforme.

159. L'emploi de la teneur en strontium 90 du corps des vertèbres pour le calcul de la dose engagée présente plusieurs avantages. Le corps des vertèbres, qui est une source commode d'échantillons *post mortem*, est utilisé largement dans plusieurs pays. Comme on l'a déjà indiqué, les valeurs des facteurs de normalisation ne sont connues qu'avec incertitude, notamment en ce qui concerne leur évolution future. L'emploi des facteurs débit de dose relatifs au corps des vertèbres permet d'utiliser directement presque toutes les données, sans avoir à multiplier les résultats par des facteurs qui sont souvent arbitraires, qui peuvent varier en fonction du temps et rendre nécessaires d'autres hypothèses. Selon les données de Spiers, le corps des vertèbres contient plus de 40 p. 100 de la moelle osseuse active chez l'adulte et presque la même proportion de cellules de périoste interne. Le corps des vertèbres contient donc une plus grande proportion de tissus critiques que tout autre type d'os, étant entendu que la contribution la plus grande au débit de dose partiel provient des os plats — bassin, clavicules et omoplates — mais ceux-ci n'ont pas été utilisés dans les études portant sur les os. La contribution des vertèbres au débit de dose n'est que légèrement inférieure et ces deux types d'os pris ensemble contribuent pour 60 p. 100 au débit de dose total à la moelle osseuse et au périoste interne.

160. Comme on admet que le strontium 90 est réparti uniformément dans le squelette de l'enfant et de l'adolescent, les facteurs de normalisation n'ont été appliqués par le passé qu'aux résultats de mesures concernant les os de sujets âgés de plus de 20 ans. En conséquence, la valeur moyenne du rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ pour l'ensemble du squelette présentait, à l'âge de 20 ans, une discontinuité brusque qui n'est pas plausible du point de vue physiologique. Le rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ du corps des vertèbres de l'adulte permet d'éliminer d'une façon rationnelle une grande partie de cette discontinuité.

161. *Enfants.* — Pour calculer les facteurs débit de dose chez l'enfant, Spiers a appliqué des méthodes semblables à celles utilisées pour l'adulte. Cependant, le matériel expérimental dont il disposait était beaucoup plus réduit puisqu'il se composait seulement d'une vertèbre et d'un fémur provenant d'un enfant de 5 ans.

162. Le facteur débit de dose calculé par Spiers pour un enfant de 5 ans est égal à $0,82 \text{ mrad an}^{-1} \text{ par } \mu\text{Ci (gCa)}^{-1}$, ce qui équivaut à peu près à 1,5 fois la valeur correspondante chez un adulte à squelette uniformément marqué. On n'a pas de renseignements sur l'évolution de cette valeur aux autres âges entre la naissance et la vingtième année. Aucune estimation correspondante du facteur débit de dose pour les cellules du périoste interne des enfants n'a été donnée. Toutefois, pour estimer la dose engagée pour l'ensemble de la population, on peut admettre, sans risque d'erreur grave, que la valeur de la fonction débit de dose chez l'adulte ne dépend pas de l'âge.

2. — Césium 137

163. La dose engagée due au césium 137 ingéré est plus facile à estimer que celle due au strontium 90

parce qu'aux fins de la dosimétrie, le césium 137 peut être considéré comme réparti uniformément dans l'organisme et parce qu'il est excrété rapidement. Dans les zones tempérées, l'absorption à long terme du césium 137 avec les aliments à partir du sol est, à l'inverse de ce qui se passe pour le strontium 90, moins importante que le dépôt direct sur les végétaux. L'apport alimentaire total de césium 137 peut être estimé plus sûrement, à partir des teneurs mesurées directement, avec une marge relativement faible pour l'absorption à longue échéance.

164. Le césium 137 et le strontium 90 produits par les essais nucléaires effectués dans l'atmosphère sont transportés jusqu'à la surface de la Terre sans fractionnement, comme en témoigne l'uniformité relative des valeurs du rapport $^{137}\text{Cs}/^{90}\text{Sr}$ observées dans l'air et dans la retombée^{12,13,34-36,101}.

a) Le césium 137 dans les chaînes alimentaires

165. Les principales sources alimentaires de césium 137 sont le lait, la viande, les légumes et les céréales⁹⁴. Dans certaines régions, le poisson des lacs intérieurs peut avoir une importance locale^{102,310}. Mais, en général, c'est dans la viande et dans les céréales que la teneur en césium 137 est la plus élevée et dans les légumes qu'elle est la plus faible¹⁰³. La comparaison directe de l'apport dans les diverses régions exige donc des observations portant sur des régimes alimentaires représentatifs (tableau IV).

166. A l'intérieur de régions où la retombée est raisonnablement uniforme et où les types de sols sont analogues, les teneurs des différentes denrées alimentaires sont en corrélation assez étroite^{60,104}. On peut donc utiliser les mesures portant sur un seul produit pour déceler les régions où il existe de grands écarts par rapport à la normale. Le lait est un produit commode pour cela; en effet, il est facile d'en obtenir des échantillons représentatifs et son analyse est simple. De nombreux résultats d'analyse de lait provenant de différentes régions ont été publiés (tableau III).

167. Compte tenu des différences dans la retombée, les variations de la teneur en césium 137 de l'alimentation et du lait, dans les régions pour lesquelles on dispose de données, sont en général relativement faibles. En revanche, pour les régions à régime alimentaire de type non occidental, on a peu de renseignements et il est impossible de tirer des conclusions précises sur les teneurs moyennes qui y existent.

168. Des valeurs exceptionnellement élevées ont été observées dans la viande de renne et de caribou, dans les régions subarctiques. Les conditions particulières à ces régions sont examinées séparément aux paragraphes 191 et 192. Des concentrations élevées dans le lait ont aussi été observées dans d'autres régions (par. 30) où l'absorption plus grande semble due essentiellement à la prédominance des sols pauvres en argile micacé et en potassium susceptible d'échanges, de sorte que les pâturages sont maigres et/ou ont une haute teneur en matières organiques. En outre, les fortes précipitations peuvent dans certains cas (par exemple, dans les zones montagneuses) augmenter la retombée et l'absorption de césium 137. Les expériences par traceurs montrent que l'absorption de césium 137 à partir des sols rouges, latéritiques et

alluviaux que l'on trouve fréquemment dans les régions tropicales et subtropicales est bien plus grande qu'à partir des sols argileux des régions tempérées, mais l'on ne dispose pas de résultats de mesures sur les produits alimentaires locaux ou les habitants des régions tropicales^{04,105}.

b) Transfert du dépôt à l'alimentation

169. Normalement, le transfert du césium 137 à l'alimentation se caractérise par une absorption importante pendant les premières années après la retombée, suivie d'une absorption relativement lente⁰⁴. La description quantitative du transfert du dépôt à l'alimentation totale n'a pas encore été tentée. Toutefois, dans son rapport de 1964, le Comité avait admis que le transfert au lait pouvait être décrit au moyen de l'équation suivante, qui a été appliquée à l'origine aux données du Royaume-Uni par Bartlett et Mercer¹⁰⁶ :

$$C(t) = p'_r F_r(t) + p'_{sc} [F_r(t-1) + F_r(t-2)], \quad (75)$$

où $C(t)$ représente la concentration du césium 137 dans le lait, $F_r(t)$ l'intensité moyenne de la retombée en l'année t et p'_r et p'_{sc} sont des constantes déterminées empiriquement à partir de valeurs observées. L'équation 75 donne un coefficient de transfert $P_{ss} = p'_r + 2p'_{sc}$ et correspond à une fonction de transfert (par. 66) avec $K(0) = p'_r$, $K(1) = K(2) = p'_{sc}$ et $K(u > 2) = 0$. L'absorption après deux ans est donc arbitrairement négligée.

170. Bartlett et Russell^{107,108}, ainsi que d'autres auteurs¹⁰⁴, ont utilisé des modèles plus élaborés pour décrire la relation entre les teneurs dans le dépôt et dans le lait. Dans ces modèles, ils faisaient intervenir de façon explicite la composante à longue échéance, en supposant $K(u \geq 2) = p_a e^{-uT_m}$, p_a étant une constante tirée d'expériences à traceurs.

171. Bien que le niveau dans le lait accuse un cycle annuel marqué, dépendant de l'intensité de la retombée et des pratiques agricoles, sa valeur moyenne annuelle est représentative du niveau dans l'alimentation pour l'année considérée. La viande et les céréales, qui fournissent la moitié environ de l'apport du césium 137 dans l'alimentation de type occidental et restent souvent stockées, peuvent donc être représentatives des conditions de retombée des années antérieures. En conséquence, les apports relatifs des différents types de denrées alimentaires consommées varient avec l'intensité de la retombée au niveau de la production, même si les parts relatives demeurent inchangées au cours d'une année. Si l'on intègre les teneurs de l'alimentation sur un certain nombre d'années, l'effet de ces variations s'élimine, mais il peut rester une variation à longue échéance de la proportion dans laquelle les différents types d'aliments contribuent à l'alimentation s'il existe réellement une différence entre les végétaux en ce qui concerne l'absorption à partir du sol.

172. Si on connaît les teneurs de l'alimentation pour la majeure partie de la période de retombée, P_{ss} peut

$$\frac{C(66)}{C(67)} = \frac{L(66) + K(2) F_r(64) + K(1) F_r(65) + K(0) F_r(66)}{L(67) + K(2) F_r(65) + K(1) F_r(66) + K(0) F_r(67)}, \quad (77)$$

où $L(66)$ représente l'absorption au cours de 1966 due au dépôt qui s'est formé jusqu'en 1963 inclus et $L(67)$ l'absorption qui a eu lieu en 1967 et qui est due au

être estimé directement à l'aide de la relation

$$P_{ss} = \frac{\int_{-\infty}^t C(\tau) d\tau}{F(t)} + \frac{\int_t^{\infty} C'(\tau) d\tau}{F(t)}, \quad (76)$$

où C' représente la fraction de la teneur de l'alimentation qui est due au dépôt antérieur à t ; le premier terme à droite sera appelé $P_{ss}(t)$. Pour aucune région, il n'existe de données portant sur l'alimentation totale pendant toute la période intéressante, mais on peut les déduire des observations de la concentration dans l'organisme, car cette valeur, intégrée sur un temps suffisamment long, est directement proportionnelle à l'apport alimentaire (par. 182). Par exemple, Gustafsson et Miller^{109,310} donnent, pour l'apport intégré du césium 137 par l'alimentation pendant la période 1961-1967 dans la région de Chicago, la valeur 180 pCi an (gK)⁻¹; à partir de là, on peut évaluer l'absorption totale en multipliant ce chiffre par le rapport entre les teneurs intégrées de l'organisme pendant les années 1953-1967 et les teneurs pendant la période 1961-1967, le résultat étant 275 pCi an (gK)⁻¹. Le dépôt total moyen de césium 137 à Chicago jusqu'en 1967 étant de 85 mCi km⁻² environ, $P_{ss}(1967) = 3,25$ pCi an (gK)⁻¹ par mCi km⁻².

173. Pour évaluer le deuxième terme du membre de droite de l'équation 76, il faut faire certaines hypothèses en ce qui concerne l'absorption à longue échéance. On admet généralement que la teneur dans l'alimentation du fait d'un dépôt donné décroît dans le temps à un taux correspondant au moins à celui de la décroissance radioactive. On peut alors fixer une limite supérieure de cette valeur en multipliant $C(67)$ par la vie moyenne radioactive T_m , ce qui, sur la base des données de Chicago, donne la valeur 4,4 pour le deuxième terme, de sorte que $P_{ss} = 7,65$ pCi an (gK)⁻¹ par mCi km⁻².

174. Comme une fraction considérable des teneurs de l'alimentation en 1967 était due à l'absorption du césium 137 déposé de 1965 à 1967, cette méthode donne une valeur surestimée pour le deuxième terme. Dans les paragraphes suivants, on estimera la part de la quantité de césium 137 contenue dans l'alimentation en 1967 due à la retombée en 1965 et les années précédentes en tenant compte de l'allure particulière de la retombée pendant les années 1964-1967. La teneur intégrée de l'alimentation du fait de la retombée antérieure à 1965 peut alors être trouvée en extrapolant cette part. Comme le dépôt cumulé n'a augmenté que très peu au cours de la période 1965-1967, on peut utiliser ce terme extrapolé comme une estimation de

$$\int_{1968}^{\infty} C'(\tau) d\tau.$$

175. Le rapport entre les teneurs dans l'alimentation en 1966 et 1967 peut être écrit de la façon suivante :

dépôt formé jusqu'en 1964 inclus. On supposera que ces termes sont directement proportionnels au dépôt cumulé en 1963 et 1964, respectivement. De 1964 à

1967, le dépôt annuel a diminué dans l'hémisphère nord d'environ 50 p. 100 par an¹¹⁰. Le fait que

$$\frac{F_r(64)}{F_r(65)} \approx \frac{F_r(65)}{F_r(66)} \approx \frac{F_r(66)}{F_r(67)} \quad (78)$$

implique que :

$$\frac{C(66)}{C(67)} \approx \frac{F_a(63) + k[F_r(64) + F_r(65) + F_r(66)]}{F_a(64) + k[F_r(65) + F_r(66) + F_r(67)]}, \quad (79)$$

où k est une constante exprimant le taux d'absorption à partir d'un dépôt relativement récent. Pour éviter les effets du décalage examinés au paragraphe 171, on a fait porter l'estimation sur le lait plutôt que sur l'alimentation totale.

176. Si l'on introduit dans l'équation 79 les données relatives à la retombée et au lait pour les Etats-Unis, on trouve $k = 33$, d'où il suit qu'en 1967 un peu moins de 20 p. 100 de la teneur du lait étaient dus au dépôt antérieur à 1965. La teneur future de l'alimentation en césium 137 due à la retombée antérieure à 1965 peut ainsi être estimée à $0,2 C(67) T'_m$, où T'_m est le temps effectif moyen de séjour dans le sol. Si l'on fait la somme de ce terme et de la teneur intégrée de l'alimentation observée jusqu'en 1967, on obtient une valeur surestimée de la teneur intégrée alimentaire totale due à la retombée antérieure à 1965 puisqu'il a été tenu compte des effets de la retombée de cette période sur l'alimentation pendant les années 1965 à 1967. Toutefois, comme le dépôt cumulé a pu augmenter entre 1965 et 1967, cette surestimation est peu importante. On obtient la valeur de P_{23} en divisant la teneur totale intégrée de l'alimentation ainsi obtenue par le dépôt intégré à la fin de 1964. L'hypothèse pessimiste selon laquelle T'_m est égal à la vie moyenne radioactive (44 ans) donne ainsi pour P_{23} une valeur égale à $4,1 \text{ pCi an (gK)}^{-1}$ par mCi km^{-2} .

177. On dispose d'un assez grand nombre de mesures de césium 137 dans l'organisme, et la dose engagée peut dès lors être estimée, sans que P_{23} soit connu, à partir du rapport $P_{23}/P_{23}(t)$ [par. 172 et 186]. Comme

$$\frac{P_{23}}{P_{23}(t)} = \frac{\int_{-\infty}^{\infty} C'(\tau) d\tau}{\int_{-\infty}^t C(\tau) d\tau}, \quad (80)$$

ce rapport peut être évalué pour différentes régions de l'hémisphère nord en utilisant, par exemple, les données relatives au lait et la méthode indiquée aux paragraphes 172 à 174. Cette méthode a l'avantage de permettre de se passer de renseignements sur le dépôt local.

c) Métabolisme du césium 137 dans l'organisme

178. Le césium 137 ingéré par l'homme est rapidement réparti dans l'organisme, 80 p. 100 environ se déposant dans les muscles et 8 p. 100 dans les os¹⁰⁰. Quelque 10 p. 100 sont rapidement excrétés puis le reste est éliminé à un taux constant plus faible.

Chez l'adulte, la période observée varie entre moins de 50 et plus de 200 jours et semble dépendre du poids du corps, du sexe et des habitudes alimentaires^{111,112}. Même dans un groupe relativement homogène, la variabilité de la période est considérable¹¹³. Chez l'enfant, la période est plus courte que chez l'adulte; elle est voisine de 10 jours chez le nouveau-né¹⁰⁰. En se fondant sur les données publiées, McCraw¹¹⁴ a formulé l'équation empirique $T_{1/2} = 12,8 (u^{1/2} + e^{-u})$ jours, où u est l'âge en nombre d'années. Certains indices donnent à penser qu'une petite partie du césium pourrait se fixer dans l'os avec un temps de séjour long¹⁰⁰, mais on n'a pas signalé d'observations quantitatives à ce sujet.

179. La teneur moyenne de l'organisme en césium 137 en un moment donné varie dans une population selon les valeurs individuelles de la période biologique et les habitudes alimentaires. Les teneurs observées [en pCi (gK)⁻¹] sont de 20 à 30 p. 100 plus faibles chez la femme que chez l'homme¹¹⁵⁻¹¹⁹. Elles sont en règle générale plus basses chez l'enfant que chez l'adulte^{109,110,117}. Pour estimer la dose engagée, on admettra que la teneur en césium 137 [en pCi (gK)⁻¹] est la même chez l'enfant et chez l'adulte, hypothèse qui conduira probablement à surestimer légèrement la moyenne pour la population.

180. Bien que la mesure la plus précise de la charge corporelle de césium 137 soit celle donnée par le comptage anthroporadiométrique, c'est là une méthode dont l'application est limitée puisque la plupart des ensembles de comptage de la radioactivité du corps ne sont pas mobiles. C'est pourquoi, pour compléter le comptage de la radioactivité de l'ensemble du corps, dans les régions où il est impossible de réaliser des mesures anthroporadiométriques représentatives, il peut être utile de recourir à des mesures sur le sang, l'urine, etc., humains. Les méthodes de ce genre permettent aussi de combiner des échantillons provenant d'un grand nombre de sujets, ce qui peut être intéressant dans le cas des régions pour lesquelles on a des raisons de penser qu'il existe d'importantes variations dues à des facteurs écologiques inconnus.

181. La relation entre la concentration du césium 137 dans le sang et la charge corporelle a été étudiée par Yamagata¹²⁰, qui a aussi procédé à une étude approfondie de la charge corporelle en se servant d'échantillons de sang^{121,122}. Une étude récente de Yaakoka *et al.*¹²³ a montré que la corrélation entre la charge corporelle exprimée en nCi (gK)⁻¹, et la concentration dans le sang était très bonne; elle l'était beaucoup moins pour les valeurs de la concentration du césium 137 dans des échantillons d'urine prélevée sur une période de 24 heures. Cependant, les résultats montrent qu'en combinant des échantillons d'urine d'au moins 20 sujets on peut obtenir une estimation sûre de la charge corporelle moyenne. Des études analogues, faites par Ramzaev *et al.*¹²⁵ confirment ces résultats. Par ailleurs, il a été constaté que la teneur en césium 137 des cheveux humains est en bonne corrélation avec la contamination de l'organisme^{120,318}.

d) Transfert de l'alimentation à l'organisme

182. Du fait que le temps de séjour (T'_m) du césium dans le corps humain est court, le rapport entre la teneur intégrée de l'organisme et la quantité totale absorbée avec les aliments pendant une période de temps assez longue (supérieure, par exemple, à deux

ans) constitue une bonne estimation du coefficient de transfert P_{34} , en d'autres termes :

$$P_{34} = \frac{\int_{-\infty}^{\infty} Q(\tau) d\tau}{\int_{-\infty}^{\infty} C(\tau) d\tau} \approx \frac{\int_{t_1}^{t_1 + \Delta t} Q(\tau) d\tau}{\int_{t_1}^{t_1 + \Delta t} C(\tau) d\tau}, \quad (81)$$

lorsque $\Delta t \geq 2$ ans.

183. Le coefficient P_{34} peut être évalué directement au moyen des données fournies par les Etats-Unis^{103,109} et le Danemark¹²⁴. Au cours des années 1961-1967, la teneur intégrée de l'organisme de l'adulte aux Etats-Unis, exprimée en picocuries de césium 137 par gramme de potassium, a été de 500 pCi an (gK)⁻¹ et l'apport alimentaire correspondant de 180 pCi an (gK)⁻¹, de sorte que $P_{34} = 2,8$. Pour le Danemark, la teneur intégrée de l'organisme au cours des années 1963-1967 a été de 533 pCi an (gK)⁻¹ et l'apport alimentaire de 184 pCi an (gK)⁻¹ ce qui donne $P_{34} = 2,9$. Dans ce cas, P_{34} peut être considéré comme adimensionnel.

184. La teneur de l'organisme et l'apport alimentaire peuvent également être exprimés en termes d'activité totale. Du fait que la teneur intégrée de l'organisme, quand elle est ainsi exprimée, est égale à l'apport alimentaire total multiplié par la fraction absorbée f_1 et par la vie moyenne du césium 137 dans l'organisme T''_m ,

$$P_{34} = f_1 T''_m \quad (82)$$

et est ainsi exprimée en unités de temps. Etant donné que la fraction absorbée est voisine de l'unité⁷¹, P_{34} est voisin du temps de séjour moyen dans l'organisme. Si l'on suppose que la teneur totale de l'organisme en potassium est de 140 grammes et que l'absorption annuelle est de 1400 grammes et si l'on utilise les mêmes données que dans le paragraphe précédent, les valeurs de P_{34} deviennent alors 0,27 et 0,31 an pour les Etats-Unis et le Danemark, respectivement, ce qui correspond à un temps de séjour biologique moyen d'environ 100 jours. La valeur du coefficient de transfert ainsi obtenue diffère de celle obtenue dans le paragraphe précédent par le rapport de la teneur de potassium dans l'organisme à l'absorption annuelle de potassium, soit approximativement 0,1 an⁻¹.

185. Lorsqu'on dispose de mesures du dépôt total et de la charge corporelle intégrée, il est inutile d'évaluer numériquement les facteurs P_{23} et P_{34} si l'on peut admettre que l'organisme est en équilibre avec l'alimentation; en effet, dans ces conditions, l'étape alimentaire peut être omise et le dépôt relié à la charge corporelle au moyen du coefficient de transfert P_{234} . Dans les rapports de 1964 et 1966 du Comité, P_{234} a été estimé à l'aide de l'équation suivante qui relie la charge corporelle au dépôt :

$$Q(t) = P_r F_r(t) + P_{20} (F_r(t-1) + F_r(t-2)), \quad (83)$$

P_r et P_{20} sont ici des constantes empiriques. Ainsi,

$$P_{234} = P_r + 2P_{20}. \quad (84)$$

186. P_{234} peut être estimé de façon plus directe à l'aide de l'équation

$$P_{234} = \frac{\int_{-\infty}^{\infty} Q(\tau) d\tau}{F(\infty)} = \frac{P_{23}}{P_{23}(t)} \frac{\int_{-\infty}^t Q(\tau) d\tau}{F(t)}. \quad (85)$$

187. Les données pour les Etats-Unis examinées dans les paragraphes 172 à 175 donnent, comme estimation prudente :

$$P_{234} = \frac{4,1}{3,25} \frac{744}{85} = 11 \text{ pCi an (gK)}^{-1} \text{ par mCi km}^{-2}, \quad (86)$$

ce qui concorde avec la valeur obtenue en multipliant P_{23} , (par. 176) par P_{34} (par. 183).

188. Les variations de P_{234} dans diverses régions de l'hémisphère nord peuvent être étudiées en comparant les charges corporelles intégrées. Comme dans l'hémisphère nord l'intensité de la retombée a varié de façon assez uniforme avec le temps et comme, jusqu'en 1967, la charge corporelle était due principalement à l'absorption à court terme, les valeurs du rapport entre les charges corporelles, obtenues dans différentes régions de cet hémisphère pour les mêmes périodes de temps, devraient être directement proportionnelles à $F(\delta t) P_{234}(\delta t)$.

189. Le tableau VI, qui groupe les valeurs de la charge corporelle pour différentes régions et celles du rapport relatif aux données de Gustafsson et Miller, montre que les valeurs du rapport se situent entre 1 et 2 et le plus souvent autour de 1,5, la seule exception correspondant au Japon, où le rapport est égal à 0,6. On notera qu'en Europe du Nord le rapport tendait à augmenter à la fin de la période, ce qui signifie que la contribution à long terme y est un peu plus importante qu'aux Etats-Unis. Cependant, l'augmentation n'est pas grande et il semble que l'on puisse admettre raisonnablement qu'après 1967 la contribution à long terme sera de l'ordre de 25 p. 100 du total, comme aux Etats-Unis. Des études de l'absorption avec les aliments dans différentes régions de l'Union soviétique^{127,128} il ressort que les valeurs relatives aux régions de Moscou et de Léninegrad pour lesquelles les charges corporelles ont été indiquées, sont assez représentatives de l'ensemble de l'Union soviétique.

e) Facteur débit de dose

190. Selon Spiers¹⁰⁰, une teneur en césium 137 de l'organisme égale à 1 pCi (gK)⁻¹ correspond à un débit de dose de 18 $\mu\text{rad an}^{-1}$ dans le cas d'un homme d'un poids de 70 kg et de 15 $\mu\text{rad an}^{-1}$ s'il s'agit d'un enfant d'un poids de 8 kg. Lorsque la teneur de l'organisme en césium 137 est exprimée en pCi (gK)⁻¹, la fonction débit de dose $g(u)$ est ainsi à peu près indépendante de l'âge et l'on admettra que

$$P_{45} = 18 \mu\text{rad an}^{-1} \text{ par pCi (gK)}^{-1} \quad (87)$$

valeur qui, combinée avec celle de P_{234} estimé à partir des données pour les Etats-Unis donne

$$P_{2345} = P_{234} P_{45} = 0,20 \text{ mrad par mCi km}^{-2}. \quad (88)$$

f) Régions subarctiques

191. La teneur en césium 137 des aliments produits dans les régions subarctiques est généralement plus élevée qu'on ne s'y attendrait normalement d'après la quantité de nucléides déposée par unité de surface et

elle est particulièrement élevée dans la viande de renne et de caribou, ainsi que dans le poisson des lacs dont la teneur en sels minéraux est faible¹²⁰. La charge corporelle de sujets consommant de grandes quantités de viande de renne ou de caribou est plus de dix fois supérieure à la moyenne pour la population locale¹³⁰⁻¹³² ainsi qu'il ressort du tableau VI.

192. La teneur en césium 137 chez le renne et le caribou est élevée parce que les lichens, qui constituent un élément important de l'alimentation de ces animaux pendant l'hiver, absorbent et retiennent une proportion importante des nuclides qui se déposent sur eux. En raison du pâturage et du lessivage, la période apparente du césium 137 des lichens varie de 2,5 à 15 ans^{133,135}, de sorte que les estimations de la dose engagée pour ces régions sont incertaines. Miettinen et Rahola¹³¹ ont calculé des charges corporelles intégrées moyennes de 30 nCi an (gK)⁻¹ pour les Lapons de Finlande (éleveurs de rennes) pendant les années 1961-1968. Si l'on admet que la période apparente est de 2,5 à 15 ans, la contribution à long terme après 1968 serait de 12 à 75 nCi an (gK)⁻¹. La charge corporelle intégrée totale serait alors de 40 à 100 nCi an (gK)⁻¹, soit 100 fois environ la moyenne pour l'hémisphère nord.

3. — Irradiation externe

193. L'irradiation due aux nuclides émetteurs gamma déposés à la surface du sol a été examinée en détail dans les rapports de 1962 et 1966 du Comité et les méthodes utilisées précédemment pour estimer la dose engagée correspondante sont encore applicables.

194. Les études théoriques et expérimentales sur la transmission du rayonnement gamma des dépôts radioactifs permettent d'estimer la dose dans l'air résultante avec un degré de précision élevé, à condition que les propriétés du sol et la répartition de la radioactivité dans la couche superficielle soient connues¹³⁶⁻¹³⁹. Toutefois, comme les renseignements à ce sujet manquent en grande partie, les doses dans l'air ne peuvent être estimées qu'approximativement. Aucune donnée nouvelle concernant l'effet de protection dû aux bâtiments et aux tissus du corps n'appelle un changement de la valeur de 0,2, adoptée précédemment¹⁴⁰ par le Comité pour le facteur de protection combiné.

195. L'influence de la répartition de la radioactivité dans la couche supérieure du sol sur le coefficient de conversion du débit de dose a été évaluée dans le cas où l'activité était une fonction exponentielle décroissante de la profondeur^{137,139}. Lorsque la longueur de relaxation l (qui correspond à la profondeur à laquelle l'activité a diminué d'un coefficient e) croît à partir de zéro (source plane) le facteur débit de dose décroît rapidement au début, puis plus lentement par la suite. Lorsque l augmente de 1 à 3 centimètres, le facteur débit de dose pour le césium 137 diminue de 60 à 40 p. 100 de la valeur correspondant à la source plane¹³⁷. On peut déduire de ces calculs et des études de la répartition réelle¹⁴¹⁻¹⁴² que l'irrégularité du sol et l'effet des agents atmosphériques se traduisent par un coefficient de réduction de 1 à 0,3 par rapport à une source plane.

196. Etant donné que les nuclides à vie courte fournissent la plus grande partie de leur contribution dans un laps de temps relativement court, il n'est pas nécessaire de calculer le coefficient de réduction pour la pénétration dans le sol. En ce qui concerne le césium

137, la principale contribution à la dose se produit lorsque le nuclide a pénétré dans le sol. Pour tenir compte de ce fait, on applique pour le césium 137 un coefficient de protection due au sol. On admet que la valeur de ce coefficient est de 0,5. On utilise les facteurs débit de dose donnés par Beck¹³⁸ (tableau XVI). La contribution la plus importante à la dose engagée résultant de l'irradiation externe est celle du césium 137. Comme le rapport 137 Cs/90 Sr dans le dépôt est à peu près constant, on peut évaluer la dose engagée externe due au césium 137 soit d'après les données relatives à la retombée du césium 137, soit d'après celles relatives à la retombée du strontium 90.

197. Des résultats de mesure de la dose dans l'air due à la retombée consécutive aux essais nucléaires ont été donnés pour le Japon^{143, 144}, le Royaume-Uni¹⁴⁵ et la Suède¹⁴⁶. L'irradiation moyenne annuelle — qui est de 4 à 12 milliröntgens au Japon, de 4 à 6 milliröntgens au Royaume-Uni et de 6 à 9 milliröntgens en Suède — n'a pas changé de façon appréciable entre 1965 et 1966. Au Japon, une irradiation relativement élevée a été constatée au cours de la période décembre 1966-janvier 1967; on peut sans doute l'attribuer aux débris récents des essais qui ont été effectués en Asie centrale.

198. Des estimations de la dose externe, établies d'après les mesures sur la retombée, ont été citées pour l'Argentine¹⁵ et l'Australie¹⁷⁻¹⁹. En Argentine, les doses aux gonades et à la moelle osseuse du fait des nuclides à vie courte qui se sont déposés à la suite des essais effectués en 1966, 1967 et 1968 dans le Pacifique sud ont été évaluées à 4,9, 0,9 et 1,3 millirads respectivement. En Australie, les doses correspondantes étaient bien inférieures à 1 millirad.

199. Alors que la retombée des nuclides à vie courte est entièrement imputable aux essais effectués pendant les années 1965-1967, celle des nuclides à vie plus longue comprend des débris d'essais antérieurs, dont la contribution est difficile à évaluer séparément et est déjà comprise dans l'évaluation de la dose engagée externe donnée dans le rapport de 1966. Le Comité estime que la dose engagée externe mondiale due aux nuclides à vie courte provenant des essais effectués entre 1965 et 1967 équivaut au plus à 2 p. 100 de la dose engagée externe due aux essais effectués jusqu'en 1964.

4. — Carbone 14

200. Du fait que le carbone 14 circule dans la nature et que sa période radioactive est grande comparée à celle des autres nuclides à vie longue — strontium 90 et césium 137 — la dose due au carbone 14 exercera ses effets pendant une période de temps beaucoup plus longue. C'est pourquoi il est commode de traiter la dose engagée due au carbone 14 sous deux aspects, à savoir celui de la dose engagée totale et celui de la fraction de cette dose qui sera reçue jusqu'en l'an 2000, époque où la majeure partie de la dose engagée provenant des autres nuclides à vie longue aura été épuisée. C'est la valeur numérique de cette fraction que l'on ajoute habituellement à la dose engagée due aux autres nuclides pour obtenir la dose engagée globale résultant des essais d'armes effectués jusqu'ici, mais il ne faut pas oublier que le carbone 14 contribuera aussi à la dose engagée dans une proportion plus importante après l'an 2000.

201. La majeure partie du carbone 14 produit par les essais nucléaires a été injectée initialement dans la

stratosphère d'où provient également le carbone 14 d'origine naturelle. Les phénomènes de transport sont donc essentiellement identiques pour le carbone 14 naturel et pour celui qui est produit artificiellement. Si l'on admet que les teneurs actuelles en carbone 14 naturel sur le globe correspondent à une situation stationnaire et que le bilan du carbone ne se modifiera pas de façon appréciable dans l'avenir, on peut, sans formuler d'hypothèses particulières au sujet des processus de transport, de la structure de la population, etc., estimer la dose engagée, au moyen de l'expression

$$D_p(\infty) = \lambda_0 \frac{W}{B}, \quad (89)$$

où λ_0 est le débit de dose dû au carbone 14 naturel, B le taux de production du carbone 14 naturel et W la quantité de carbone 14 qui a été produite artificiellement⁰⁷.

202. Les processus d'échange qui déterminent les teneurs dans la biosphère sont rapides et caractérisés par des constantes de temps de l'ordre de quelques années au maximum entre les différentes parties de l'atmosphère, de la biosphère et de la couche superficielle des océans. Le passage dans les couches plus profondes de l'océan et dans l'humus est un phénomène moins rapide dont les constantes de temps se chiffrent en dizaines d'années; quant au retour dans l'atmosphère, il est encore plus lent, puisque ses constantes de temps atteignent plusieurs centaines d'années^{147,148}. Par conséquent, au bout de quelques années, les teneurs de l'atmosphère et de la biosphère dues à une injection dans l'atmosphère diminuent à un taux qui est déterminé principalement par le transfert aux couches profondes de l'océan et à l'humus, de sorte que l'effet de retour est très faible, au moins pendant les 50 premières années. Comme il n'y a pas eu d'additions importantes à la réserve de carbone artificiel depuis 1962, la situation actuelle correspond à cette description.

203. L'étude quantitative des processus de transfert est généralement fondée sur des modèles à compartiments avec une cinétique du premier ordre. Bien que l'on ait utilisé des modèles compliqués¹⁴⁹⁻¹⁵¹, il suffit pour les besoins de l'estimation de la dose engagée jusqu'en l'an 2000 d'un modèle à quatre compartiments: a) stratosphère; b) troposphère et biosphère; c) couche superficielle des océans; et d) couches profondes de l'océan et humus¹⁵². Les erreurs que l'on introduit en se servant d'un modèle simplifié sont minimes comparées à celles dues aux incertitudes dans l'estimation des coefficients d'échange.

204. Nydal¹⁴⁹ a étudié récemment l'échange du carbone 14 artificiel entre différentes parties de l'atmosphère et des océans et a évalué le coefficient d'échange stratosphère-troposphère à $0,5 \text{ an}^{-1}$, ce qui est en accord avec les estimations antérieures¹⁵². Il a trouvé en outre que le temps de séjour moyen dans la troposphère était de quatre ans, valeur qu'ont aussi obtenue Young et Fairhal¹⁵⁰. L'estimation du taux net de production du carbone dans les végétaux terrestres¹⁵³ permet de conclure que la plus grande partie du gaz carbonique de l'atmosphère est absorbée par les océans.

205. Les évaluations actuelles du taux d'absorption par les couches profondes de l'océan et l'humus reposent principalement sur l'étude du bilan du carbone 14 naturel^{147,148}. Les coefficients d'échange que l'on obtient ainsi se rapportent à des compartiments bien

brassés et rien ne permet de supposer qu'ils sont quantitativement applicables dans le présent contexte.

206. Lorsqu'on utilise les coefficients d'échange mentionnés dans les paragraphes 203 à 205 avec le modèle à quatre compartiments, on trouve qu'une injection de 10^{27} atomes de carbone 14 dans la stratosphère produit dans la troposphère une concentration (exprimée en pourcentage de la teneur naturelle) de

$$l(t) = 0,16 e^{-0,00012t} + 1,96 e^{-0,029t} + 2,84 e^{-0,35t} - 4,96 e^{-0,68t}, \quad (90)$$

t représentant en années le temps qui s'est écoulé depuis l'injection. Le premier terme tient compte de la décroissance radioactive. Les constantes de temps des deux derniers termes sont déterminées principalement par les processus rapides d'échange dans l'atmosphère, la biosphère et les couches superficielles des océans; la constante de temps du deuxième terme est déterminée par les processus plus lents examinés au paragraphe 205.

207. En quatre années, jusqu'à la fin de 1967, il n'y a pas eu d'injections atmosphériques importantes de carbone 14. Selon l'équation (90), le deuxième terme à droite représente 80 p. 100 environ de $l(t)$, si t se trouve compris entre 4 et 40 ans; si l'on prend alors $0,029 \text{ an}^{-1}$ pour la constante de décroissance de $C(t)$ pendant cette période, la teneur troposphérique intégrée pour les années 1968-2000 est approximativement:

$$\int_{1968}^{2000} l(t) dt \approx C(1967) \int_0^{32} e^{-0,029t} dt = 21 l(1967) \quad (91)$$

208. Comme on l'a souligné au paragraphe 205, les coefficients d'échange qui donnent la valeur $0,029$ pour la constante de temps ont été établis à titre indicatif. Cependant, la teneur troposphérique intégrée n'est pas fortement influencée par la valeur de la constante de temps. Si sa valeur vraie se situe dans l'intervalle $0,01-0,06$,

$$\int_{1968}^{2000} l(t) dt = (20 \pm 7) C(1967). \quad (92)$$

209. La concentration troposphérique intégrée jusqu'en 1967 inclus peut être évaluée, à partir des données qui sont résumées dans le rapport du Comité de 1964¹⁵² et de celles de Nydal¹⁴⁹ (fig. 20), à 510 et 390 p. 100 an de la teneur en carbone 14 naturel dans les hémisphères nord et sud respectivement. Comme, en 1967, la concentration dans les deux hémisphères atteignait 65 p. 100 environ de la teneur naturelle, la teneur intégrée jusqu'en l'an 2000 s'établit à environ $510 + 21 \times 65 = 1875$ pour l'hémisphère nord et 1750 pour l'hémisphère sud, soit 1800 p. 100 an environ du carbone 14 pour le total mondial.

210. Comme l'échange entre l'air troposphérique, les végétaux servant à la production d'aliments et la faune terrestre est rapide, les teneurs chez l'homme ont varié comme les teneurs troposphériques avec un décalage d'un à deux ans^{154,155}. Les mesures sur le sang et les cheveux humains montrent que l'équilibre est pratiquement établi depuis 1965¹⁵⁶ (fig. 8) et on peut donc admettre que la charge corporelle intégrée jusqu'en

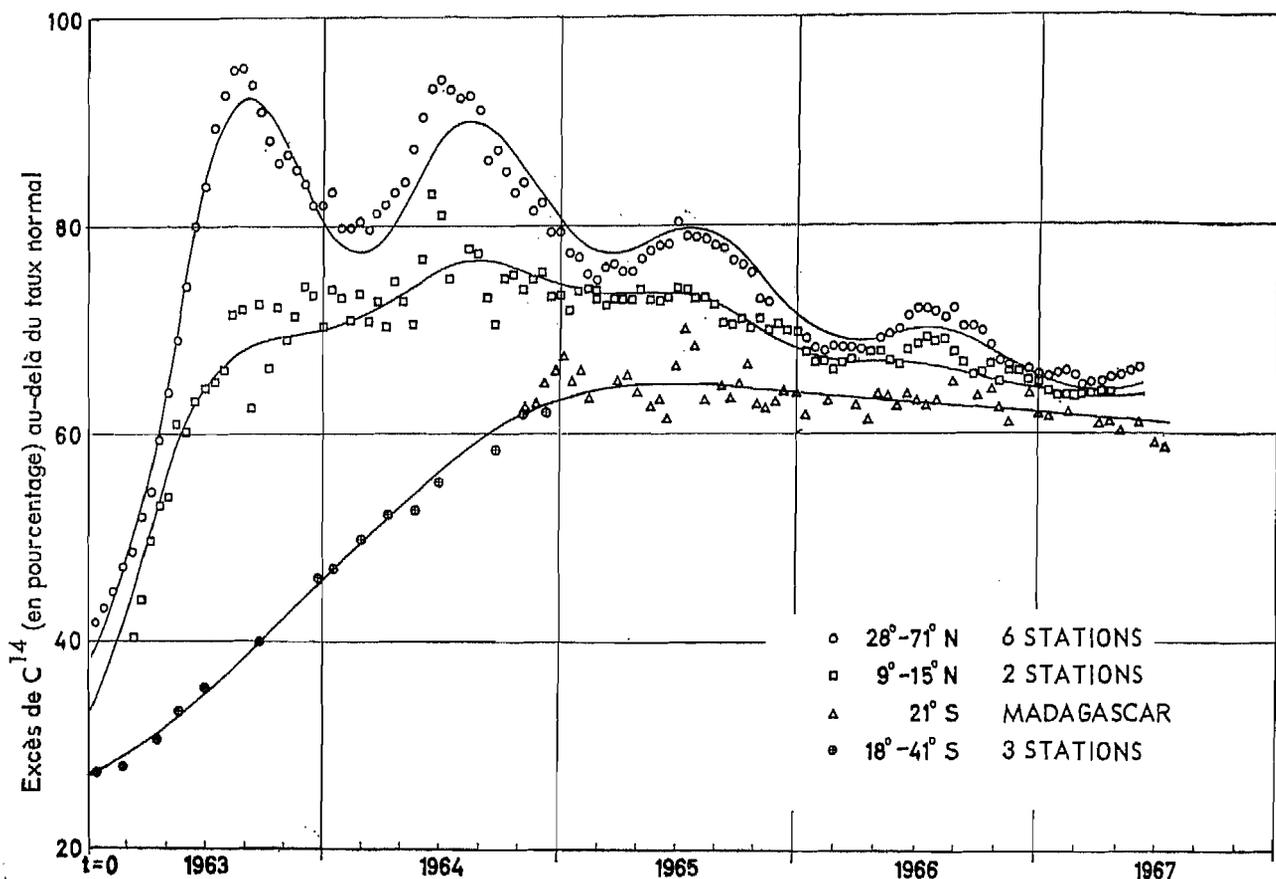


Figure 20
VARIATIONS DU TAUX DE ^{14}C DANS LES TROPOSPHÈRES¹⁴⁹

l'an 2000 est la même que la teneur intégrée de la troposphère. On obtiendra alors la dose engagée jusqu'en l'an 2000 à partir de l'équation 92 en multipliant par la constante λ_0 du débit de dose.

211. Le débit de dose imputable à la quantité de carbone 14 naturel qui est produite chaque année représente $0,7 \text{ mrad an}^{-1}$ pour la moelle osseuse et les tissus mous et $0,9 \text{ mrad an}^{-1}$ pour les cellules tapissant les surfaces des os¹⁰⁰.

5.— Iode 131

212. L'iode 131 a une période radioactive courte de sorte que sa présence dans la biosphère n'a d'importance que pendant les quelques premiers mois qui suivent immédiatement une explosion nucléaire. Cela signifie qu'un brassage appréciable n'a pas le temps de se produire avant la retombée et que l'allure réelle de celle-ci dépend beaucoup des conditions météorologiques au cours de la première semaine environ après l'explosion. Du fait que l'allure de la retombée est aussi variable et imprévisible, les doses ne peuvent être calculées que si les concentrations du radioélément dans les aliments ont été observées directement ou si l'on connaît les coefficients de transfert et le dépôt dans la zone considérée. Comme, souvent, on ne dispose pas de mesures de ce genre pour des régions étendues du monde, les estimations de la dose engagée ne peuvent pas être faites à l'échelle mondiale mais seulement pour des groupes locaux de population consommant des produits alimentaires qui ont fait l'objet d'observations appropriées.

213. Pour pouvoir évaluer les doses engagées, il est essentiel de disposer d'un réseau d'observation qui

permette de collecter et d'analyser rapidement des échantillons représentatifs d'alimentation. Dans les régions où le lait est un composant majeur de l'alimentation, on a constaté qu'à l'intérieur d'une zone donnée, il existe généralement une forte corrélation entre la teneur en baryum 140 de l'air au niveau du sol et la teneur en iode 131 du lait. La collecte d'échantillon d'air étant relativement simple, cette mesure pourrait servir à mettre sur pied des réseaux complets de prélèvement d'échantillons de lait.

a) L'iode 131 dans les chaînes alimentaires

214. Lorsqu'il est un élément majeur de l'alimentation, le lait constitue de loin la source la plus importante d'iode 131 ingéré. Dans les régions où l'on consomme peu de lait, la principale source de l'iode 131 absorbé est probablement constituée par les légumes^{64,218}. Après s'être déposé sur l'herbe, l'iode est éliminé par différents processus tels que récolte, lessivage et sublimation. Selon plusieurs études, la période effective serait de trois à six jours¹⁵⁷. L'efficacité du transfert herbe-lait dépend de nombreux facteurs liés aux pratiques agricoles locales. En hiver, ce transfert devient évidemment négligeable dans les régions où le bétail est nourri de fourrage stocké. Il peut être influencé de façon appréciable par la race élevée, la saison, la densité des pâturages et le rendement en lait^{64,158,159}.

b) Métabolisme de l'iode 131 dans l'organisme

215. L'iode 131 se concentre dans la thyroïde humaine qui reçoit de ce fait des doses plusieurs dizaines de fois plus grandes que n'importe quel autre organe¹⁰⁰.

Pour un apport alimentaire donné, la dose à la thyroïde est au moins 10 fois plus élevée chez les enfants de six mois que chez les adultes bien que la teneur totale en iode 131 de la thyroïde soit à peu près la même¹⁶⁰⁻¹⁶².

c) Facteur débit de dose

216. Dans le rapport du Comité de 1964¹⁶³ on avait estimé qu'une teneur intégrée du lait de 1 nCi jt^{-1} correspondait à une dose à la thyroïde de 11,5 millirads chez l'enfant de 1 à 2 ans, ce qui est en bon accord avec les estimations ultérieures. Selon les données de Neill et Robinson¹⁶², les doses moyennes correspondantes pour les sujets appartenant aux groupes d'âge 0 à 10 ans, 10 à 20 ans et 20 à 70 ans sont 6,1, 2,5 et 0,7 millirads respectivement.

6.—Autres nucléides

217. Des quantités relativement importantes de fer 55 ont été produites lors de la série d'essais nucléaires effectués en 1961 et en 1962. Comme le fer passe facilement dans la biosphère et dans l'organisme humain, une activité relativement élevée a été constatée dans les années suivantes. Plusieurs études portant sur le fer 55 dans les chaînes alimentaires et dans l'organisme humain ont été publiées¹⁶⁴⁻¹⁷⁰. Bien que la charge corporelle soit comparable à celle du césium 137, le débit de dose résultant est beaucoup plus faible car le facteur débit de dose du fer 55 est très petit¹⁶⁵.

218. Les études d'autres nucléides produits par les explosions nucléaires, tels que le sodium 22, le manganèse 54, le krypton 85, le plutonium 239 et le tritium, indiquent que les doses engagées internes sont dues à ces nucléides d'importance mineure¹⁷¹⁻¹⁷⁴.

D.—DOSES ENGAGÉES DURS À LA CONTAMINATION EXTERNE ET À LA CONTAMINATION INTERNE

1.—Introduction

219. Aux fins de l'estimation des doses engagées, notamment de celles résultant des dépôts internes de césium 137 et de strontium 90, la population mondiale a été divisée en trois groupes :

I.a. *Populations vivant dans des régions pour lesquelles on possède un nombre relativement important de données concernant la contamination par ces nucléides à vie longue et où les processus de transfert sont suffisamment bien connus pour qu'il soit possible d'établir des prévisions suffisamment fiables concernant les niveaux futurs.* — Ces régions sont celles dans lesquelles la principale source du césium 137 et du strontium 90 contenus dans l'alimentation est un produit laitier, par exemple, l'Europe occidentale et l'Amérique du Nord dans la zone tempérée nord et l'Argentine, l'Australie et la Nouvelle-Zélande dans la zone tempérée de l'hémisphère sud.

I.b. *Populations vivant dans des régions de la zone tempérée nord pour lesquelles on possède également un nombre relativement important de données sur le milieu, mais où certains processus de transfert sont différents de ceux observés dans les régions du groupe I.a.* — Ces régions comprennent des parties de l'Union soviétique et d'autres régions d'Europe orientale dans lesquelles les principales sources de césium 137 et de strontium 90 dans l'alimentation sont le blé et le seigle en grains. Ce groupe comprend également la population du Japon qui se dis-

tingue des populations d'Europe orientale dans la mesure où le riz et les légumes constituent les principales sources de strontium 90 et de césium 137.

II. *Populations des autres régions du monde pour lesquelles on ne possède presque aucune donnée sur le milieu et l'on connaît mal les processus de transfert à travers les chaînes alimentaires.* — Pour ces régions, il est donc nécessaire non seulement de prévoir les niveaux futurs, mais aussi d'estimer les niveaux passés. Ces régions comprennent, notamment, la ceinture tropicale et subtropicale.

220. Outre ces grands groupes de population, il existe des groupes importants d'individus pour lesquels les doses peuvent être beaucoup plus élevées que les valeurs caractéristiques de la zone tempérée, en raison de facteurs climatiques et alimentaires particuliers. Un important exemple est fourni par les régions arctiques et subarctiques dont les habitants consomment de la viande de renne et de caribou et du poisson d'eau douce. Etant donné que les habitants de ces régions représentent une fraction relativement faible de la population mondiale, les doses particulièrement élevées qu'ils reçoivent ne contribuent pas de façon importante à la dose engagée mondiale.

221. En revanche, la dose engagée due au carbone 14 ne dépend pas de façon sensible des habitudes alimentaires et sociales, et, le dépôt de carbone 14 étant plus ou moins uniforme à la surface du globe, elle sera égale pour toutes les populations.

222. On calculera d'abord les doses engagées pour les populations classées dans le groupe I,a, au moyen de l'équation 16 en appliquant dans chaque cas les coefficients de transfert appropriés, dont les valeurs ont été estimées dans les paragraphes précédents. Les problèmes particuliers qui se posent dans le cas des populations appartenant aux groupes I,b, et II seront ensuite examinés à part.

2.—Répartition de la retombée mondiale des radionucléides à vie longue

223. La répartition du dépôt à la surface du globe est indiquée au tableau XVII. Le dépôt moyen intégré de strontium 90 dans les latitudes de la zone tempérée de l'hémisphère nord jusqu'à la fin de 1967 est d'environ 65 mCi km^{-2} , tandis que celui du césium 137, obtenu en multipliant la valeur obtenue pour le strontium 90 par 1,6 (par. 20), est de 104 mCi km^{-2} . Les valeurs correspondantes pour les latitudes tempérées de l'hémisphère sud sont de 14 mCi km^{-2} et de 22 mCi km^{-2} pour le strontium 90 et le césium 137, respectivement.

3.—Doses engagées pour la population du groupe I,a

a) Doses engagées internes

i) Strontium 90

224. On utilise les valeurs suivantes des coefficients de transfert :

$$a) P_{83} = 9 \text{ pCi an (gCa)}^{-1} \text{ par mCi km}^{-2} \text{ (par. 140);}$$

$$b) P_{34} \text{ (vertèbres)} = 0,2 \text{ pCi an (gCa)}^{-1} \text{ par pCi an (gCa)}^{-1} \text{ (par. 151);}$$

$$c) P_{45} \text{ (moelle osseuse)} = 0,55 \text{ mrad an}^{-1} \text{ par pCi (gCa)}^{-1} \text{ (par. 158);}$$

$$P_{45} \text{ (cellules tapissant le périoste interne)} = 1,1 \text{ mrad an}^{-1} \text{ par pCi (gCa)}^{-1} \text{ (par. 158).}$$

On obtient ainsi :

$$D_p(\infty) \text{ [moelle osseuse]} = \begin{array}{l} 64 \text{ mrad dans l'hémi-} \\ \text{sphère nord} \\ 14 \text{ mrad dans l'hémi-} \\ \text{sphère sud} \end{array}$$

$$D_p(\infty) \text{ [cellules tapissant le} \\ \text{périoste interne]} = \begin{array}{l} 128 \text{ mrad dans l'hémi-} \\ \text{sphère nord} \\ 28 \text{ mrad dans l'hémi-} \\ \text{sphère sud.} \end{array}$$

ii) Césium 137

225. Etant donné que $P_{234}, P_{15} = 0,2$ mrad par mCi km⁻² (par. 190),

$$D_r(\infty) = \begin{array}{l} 21 \text{ mrad dans l'hémisphère nord} \\ = 4 \text{ mrad dans l'hémisphère sud} \end{array}$$

iii) Carbone 14

226. La dose engagée totale due au carbone 14 est estimée d'après l'équation 89. Le taux de production de carbone 14 naturel est de $2,6 \times 10^{26}$ atomes par an et la quantité de carbone 14 injectée par les essais effectués jusqu'en 1967 est de 650×10^{26} atomes, de sorte que

$$D_p(\infty) = \gamma_0 \frac{650}{2,6} \quad (93)$$

Etant donné que γ_0 est égal à 0,7 mrad an⁻¹ dans la moelle osseuse et les tissus mous et à 0,9 mrad an⁻¹ dans les cellules tapissant la surface des os (par. 211), les doses engagées correspondantes sont de 180 et 230 millirads, respectivement.

227. La fraction de la dose engagée qui doit être reçue d'ici à l'an 2000 est calculée d'après l'équation 92 et les valeurs appropriées de γ_0 , ce qui donne 13 millirads pour la moelle osseuse et les tissus mous et 16 millirads pour les cellules tapissant la surface des os.

iv) Strontium 89

228. Les doses internes dues au strontium 89 sont insignifiantes comparées à celles qui proviennent d'autres sources de rayonnement.

b) Doses engagées externes

i) Césium 137

229. D'après le tableau XVI, le facteur de conversion débit de dose-air pour le césium 137 est de 0,04 mrad an⁻¹ par mCi km⁻², de sorte que, si l'on admet que la vie moyenne du césium 137 est de 44 ans et, comme dans le rapport de 1966, que le coefficient de protection est égal à 0,2, le facteur débit de dose est de 0,35 mrad par mCi km⁻² pour les gonades, la moelle osseuse et les cellules tapissant la surface des os. Les doses engagées correspondantes sont de 36 et de 5 millirads dans les zones tempérées de l'hémisphère nord et de l'hémisphère sud, respectivement.

ii) Nuclides à vie courte

230. On admet que la dose engagée externe due aux nuclides à vie courte est égale à celle due au césium 137 (voir rapport de 1966). Le Comité reconnaît que c'est là une approximation et que la dose engagée provenant de cette source est peut-être surestimée.

4. — Doses engagées pour les populations du groupe I,b, et du groupe II

231. Bien que, jusqu'en 1968, la teneur de l'alimentation en strontium 90 et en césium 137 ait été cons-

tamment deux à trois fois plus élevée en Europe orientale (représentée par l'Union soviétique et la Pologne) qu'en Europe occidentale, les niveaux correspondants dans les tissus humains n'ont été que peu différents.

232. On ne comprend pas bien la différence entre les valeurs des coefficients de transfert alimentation-tissus des deux populations qu'implique cette observation; aussi existe-t-il quelque incertitude en ce qui concerne les prévisions relatives à l'évolution future des charges corporelles, si la disparité qui existe actuellement entre les niveaux de ces deux nuclides dans l'alimentation des deux groupes persiste. Toutefois, étant donné que les niveaux doivent continuer à baisser, les niveaux intégrés dans l'avenir pour les populations du groupe I,b, ne peuvent pas être de beaucoup supérieurs à ceux prévus pour les populations du groupe I,a, parce que le taux de diminution des niveaux dans les années à venir ne peut pas être inférieur à celui déterminé par le taux de la décroissance radioactive. C'est pour le strontium 90 que l'incertitude est la plus grande, puisqu'en ce qui concerne le césium 137, la proportion de la dose totale prévue qui reste à recevoir est plus faible.

233. Dans le cas du Japon, les niveaux mesurés de ces deux nuclides à longue vie dans les tissus humains ont été quelque peu inférieurs à ceux observés dans les tissus correspondants des populations appartenant au groupe I,a, de l'hémisphère nord. Ainsi, pour le strontium 90 et le césium 137, les doses engagées calculées pour les populations du groupe I,a, vivant dans la zone tempérée nord donnent une valeur un peu trop forte pour le Japon. En attendant que l'on possède des renseignements plus complets, le Comité considère donc que les doses engagées calculées pour le groupe I,a, de la zone tempérée de l'hémisphère nord sont également applicables sans risque d'erreur grave aux populations appartenant au groupe I,b.

234. En ce qui concerne les valeurs des doses engagées pour les populations du groupe II, on en est réduit à des conjectures. Dans ses rapports précédents, le Comité avait admis que les niveaux de césium 137 dans les tissus humains étaient proportionnels aux niveaux du dépôt, bien qu'il n'y ait aucune preuve à l'appui de cette hypothèse. On avait admis que les charges corporelles de strontium 90 étaient proportionnelles aux niveaux de contamination des produits alimentaires, ces derniers étant évalués d'après les niveaux du dépôt au moyen des coefficients de transfert du dépôt aux produits alimentaires estimés pour les latitudes tempérées, compte tenu de la proportion dans laquelle chaque produit alimentaire contribuait aux différents régimes alimentaires. Il se peut que les coefficients de transfert du dépôt à l'alimentation soient plus grands, tant pour le césium 137 que pour le strontium 90, dans les zones tropicales et subtropicales que dans les zones tempérées en raison des différences de climat, de sols et de pratiques agricoles. Mais, dans les régions classées dans le groupe II, le dépôt cumulé est inférieur de 3 à 10 fois au dépôt de la zone tempérée de l'hémisphère nord. Ainsi, même si les coefficients de transfert du dépôt à l'alimentation pour les différents produits alimentaires sont plusieurs fois supérieurs aux valeurs correspondantes dans les zones tempérées, il semble peu probable que les niveaux de contamination des composants alimentaires dans les régions du groupe II soient très supérieurs à ceux observés dans les régions du groupe I,a. Compte tenu de la composition différente de l'alimentation, l'hypothèse la plus pessimiste est que les niveaux dans l'ensemble de l'alimentation sont,

au plus, aussi élevés que ceux observés chez les populations d'Europe orientale. Le Comité pense donc que l'on peut admettre sans grand risque d'erreur que les valeurs estimatives de la dose engagée due aux dépôts internes de strontium 90 et de césium 137 calculées pour la zone tempérée de l'hémisphère nord constituent des limites supérieures pour les populations du groupe II.

235. Les estimations de la dose due à des sources externes par unité de retombée ont été faites d'après les mesures et les paramètres appropriés à la zone tempérée de l'hémisphère nord; par suite de l'influence des habitudes de vie différentes sur la protection, il se peut qu'elles soient trop faibles pour des populations vivant dans d'autres zones. Toutefois, l'erreur maximum due à cet effet ne peut pas excéder un facteur de deux et, étant donné que l'on ne dispose pas de données précises, on admettra aux fins de la présente étude, comme on l'a fait dans les rapports précédents, que la dose engagée due aux sources externes est proportionnelle au dépôt intégré.

236. La dose engagée moyenne mondiale due à des sources externes est donc calculée de la manière suivante. La répartition de la population mondiale et des retombées selon la latitude est indiquée au tableau

XVII, d'où il ressort que le dépôt moyen à la surface du globe a été évalué à 26 mCi km^{-2} . Étant donné que le coefficient de pondération population Z est 1,56 (tableau XVIII), le dépôt moyen de strontium 90 pondéré en fonction de la population est de 40 mCi km^{-2} et celui de césium 137, après application du taux (quotient) de 1,6 (par. 10), 64 mCi km^{-2} . Si l'on applique les coefficients indiqués au paragraphe 227, cela correspond à une dose engagée due au césium 137 externe de 23 millirads. On admettra que la dose engagée correspondante due aux radionuclides à vie courte est aussi de 23 millirads (par. 230).

237. On considérera que les doses engagées pour la population mondiale dues au carbone 14, au strontium 90 et au césium 137 déposés dans l'organisme sont les mêmes que celles estimées pour la zone tempérée nord (par. 222 à 228). Comme on l'a noté au paragraphe 234, on considère que les doses obtenues pour le strontium 90 et le césium 137 représentent les limites supérieures des doses engagées pour les populations qui vivent en dehors de la zone tempérée de l'hémisphère nord.

238. Les doses engagées pour les zones tempérées nord et sud, ainsi que la moyenne mondiale pondérée en fonction de la population, sont résumées au tableau XIX.

Tableau I

DÉPÔT MONDIAL ANNUEL ET CUMULATIF DE STRONTIUM 90⁴⁴
(mégacuries)

	Dépôt annuel		Dépôt cumulatif	
	Hémisphère nord	Hémisphère sud	Total	Total
	Hémisphère nord	Hémisphère sud	Hémisphère nord	Hémisphère sud
Avant 1958			1,7	0,6
1958	0,74	0,31	1,5	0,83
1959	1,10	0,19	3,41	0,99
1960	0,26	0,17	3,59	1,14
1961	0,35	0,19	3,84	1,28
1962	1,45	0,31	5,16	1,55
1963	2,62	0,33	7,62	1,84
1964	1,66	0,44	9,06	2,21
1965	0,78	0,36	9,61	2,51
1966	0,33	0,21	9,70	2,65
1967	0,17	0,11	9,62	2,69

Tableau II

RÉSERVE DE STRONTIUM 90
(mégacuries)

	1963			1964			1965			1966			1967		
	Mars	Juill.	Nov.	Mars	Juill.	Oct.									
	Mars	Juill.	Nov.	Mars	Juill.	Oct.									
Stratosphère	6,5	5,1	3,8	3,0	2,1	1,7	1,3	0,9	0,8	0,6	0,5	0,4	0,3	0,3	0,4
Troposphère	0,5	0,2	0,2	0,4	0,3	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0	0	0	0
Retombées locales	2,4	2,4	2,4	2,3	2,3	2,3	2,3	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,1	2,1	2,1
Retombées globales	7,2	8,7	9,4	9,9	10,9	11,2	11,5	11,9	12,1	12,2	12,3	12,3	12,3	12,4	12,4
TOTAL	16,6	16,4	15,8	15,6	15,6	15,3	15,3	15,1	15,2	15,1	15,1	14,9	14,7	14,8	14,9
Valeur corrigée pour la décroissance depuis mars 1963	16,6	16,5	16,1	16,0	16,1	15,9	16,1	16,0	16,3	16,3	16,4	16,3	16,2	16,3	16,7

Tableau III
TENEUR DU LAIT EN ^{90}Sr ET ^{137}Cs

Région ou pays	Rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ (pCi/g- $^{-1}$)				Concentration de ^{137}Cs (pCi/l- $^{-1}$)				Références
	1965	1966	1967	1968	1965	1966	1967	1968	
Argentine	6,5	5,2	5,2	3,8	20	21	11	10	15
Australie	9,2	7	5,3		47	28	20	15	247-250
Autriche	31	23			138	70			212,236
Belgique	19	13			73	36			214
Canada	19	13	10	8	108	51	33	25	215-219
Danemark	17	12	8		56	26	14		124,221,222
Etats-Unis d'Amérique	14	11	9		57	29	16		240
Alaska	14	12	6		57	34	20		186
Chicago	12	9	8						240
New York	19	12	10	9					241
San Francisco	9								240
Finlande	18	13	10	9	190	143	106	78	208,209
France	28	21	17	14	115	58	29		225,226
Groenland					Lait déshydraté importé du Danemark				205-207
Hawaii	7	4,3	3		50	25	9		240
Iles Féroé	115	73	51		1 100	800	586		202-204
Inde	11	11			24				246,251
Islande	80				750				210
Israël	3,3	2,3	2,0		25	14	11		228,229
Italie	19	13			140	80			230
Jamaïque	11	9			270	200	184		240
Japon	15	11				56			231,232
Mexique	1,5				55				245
Norvège	40	28	16	11	360	234	181	146	211
Nouvelle-Zélande	12	7,9	6,4	5,2	60	40	31	23	25
Panama	4,9	4			37	21	22		240
Pays-Bas	17	15	9		107	43	37		233
Porto Rico	8	6	4		42	21	14		240
République arabe unie	15	13		6					242-244
République fédérale d'Allemagne	24	16	12		107	61			223,224
République socialiste soviétique d'Ukraine	10	8							237
Royaume-Uni	19	12	9		98	46	20		65,238
Suède	19	18	13	10	117	71	46	40	234,235
Suisse	39	28	15		69	28	15		236
Tchécoslovaquie	18	16							220
Union des Républiques socialistes soviétiques	16	12	8		78	56			127,239
Venezuela	4,3	4			20	14	9		240

Tableau IV

TENEUR DE L'ALIMENTATION TOTALE EN STRONTIUM 90 ET EN CÉSIUM 137

Région, zone ou pays	Rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ (pCi/g ⁻¹)				Absorption journalière de ^{137}Cs (pCi/j ⁻¹)				Références
	1965	1966	1967	1968	1965	1966	1967	1968	
<i>Hémisphère nord</i>									
Autriche	40	23			231	135			212,236
Danemark	23	14	10		193	79	44		124,221,222
Etats-Unis d'Amérique	22	16	12		105	55	30		240
Alaska	29	29	16		140				240
Chicago	19	15	12		130				254,255
Hawaii	21	10	6		65	65	35		240
New York	24	18	17	14	170				241
San Francisco	11	6	5,5	4,3	108				241
Finlande	34	21			340	260			28
France									
Paris	30	22	19	17					227
Sud-est	34	27	22	18					227,252
Groenland	27	15	9		194	210	297		205-207
Iles Féroé	56	33	22		880	500	480		202-204
Inde (Tarapur)	24				35				251
Israël	22				92				253
Japon (zones urbaines)	25	24	18		34	18	14		257
Norvège	54	38			660	420			28
Pays-Bas	29	21	12		160	87	47		233
République arabe unie		45		13					242,244
République fédérale d'Allemagne	36	29	25		132	84			223,224
République socialiste soviétique d'Ukraine	57	42			221				127
Royaume-Uni	18	Etude non poursuivie			106				256
Suède	32	22			221	132			28
Union des Républiques socialistes soviétiques	63	40	28		236	147			127,128
<i>Hémisphère sud</i>									
Argentine	9	7	7	5			24	18	15
Australie	11	7	6						249

Tableau V

RAPPORT $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ DANS LES OS HUMAINS
(Nombre d'échantillons indiqué entre parenthèses)

Région ou pays	Année	Nouveaux-nés et/ou mort-nés	0-1 an	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5-19 ans	> 19 ans	Os étudiés (adultes)	Références
<i>Hémisphère nord</i>											
Canada	1965	2,9 (10)	7,4 (77)	8,6 (16)	10,0 (17)	7,5 (23)	6,3 (16)	4,0 (103)	3,1 (71)	V ^a	260
	1966	3,2 (20)	5,7 (151)	6,4 (32)	7,1 (28)	7,0 (17)	5,5 (18)	4,7 (125)	2,6 (15)	V	272
	1967	2,8 (9)	4,0 (141)	5,4 (44)	5,2 (35)	6,2 (20)	5,0 (15)	3,8 (138)	2,6 (59)	V	272
Danemark	1965	2,9 (14)	—	—	—	6,6 (25)	—	4,1 (31)	2,7 (23)	V	221
	1966	1,9 (19)	2,9 (34)	2,6 (2)	3,3 (3)	4,6 (2)	4,4 (2)	3,5 (35)	2,6 (32)	V	222
	1967	1,8 (22)	—	—	—	2,7 (32)	—	2,5 (31)	2,1 (42)	V	124
	1968	1,2 (10)	—	—	—	2,5 (51)	—	2,3 (19)	1,9 (34)	V	58
Etats-Unis d'Amérique :											
New York (N.Y.)	1965	2,8 (6)	5,0 (5)	7,0 (3)	7,2 (2)	6,7 (6)	4,1 (2)	3,5 (39)	2,1 (16)	V	268
	1966	—	4,3 (80)	7,0 (2)	6,2 (3)	—	5,0 (1)	3,3 (19)	2,1 (22)	V	269
	1967	—	4,1 (9)	3,2 (5)	3,2 (5)	3,2 (3)	4,0 (4)	2,9 (31)	1,9 (54)	V	270
	1968	—	3,3 (8)	3,6 (4)	—	—	—	3,1 (42)	1,9 (33)	V	243
San Francisco (Cal.)	1965	1,6 (13)	3,3 (13)	3,8 (6)	3,1 (1)	3,0 (3)	1,8 (5)	1,7 (19)	1,2 (30)	V	268
	1966	1,2 (18)	2,3 (14)	3,1 (4)	3,8 (2)	2,9 (4)	2,7 (3)	1,6 (16)	1,2 (9)	V	269
	1967	0,9 (27)	1,6 (19)	1,7 (3)	—	1,5 (2)	1,9 (2)	1,4 (11)	—	V	270
	1968	0,7 (20)	1,8 (1)	1,7 (5)	—	—	—	1,4 (14)	1,2 (23)	V	243
Toutes régions	1965	—	3,9 (22)	4,1 (12)	4,8 (18)	4,3 (15)	3,0 (14)	2,6 (155)	1,8 (60)	V	186
	1966	—	3,9 (6)	4,1 (14)	4,1 (15)	4,3 (16)	3,2 (16)	2,6 (193)	2,1 (61)	V	186
	1967	—	1,3 (5)	3,3 (9)	4,6 (7)	3,6 (12)	4,5 (2)	2,7 (93)	1,7 (40)	V	186
Finlande	1965	4,8 (1)	—	—	—	5,1 (19)	—	2,9 (41)	0,65 (47)	T ^b	258
	1966	2,1 (2)	—	—	—	4,1 (22)	—	2,4 (46)	0,65 (78)	T	258
	1968	1,7 (10)	—	—	—	2,1 (14)	—	2,4 (23)	0,72 (131)	T	258

Tableau V (suite)

Région ou pays	Année	Naissances et/ou morts-nés	0-1 an	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5-19 ans	> 19 ans	Os étudiés (adultes)	Références																						
France	1965	2,92 (32)	6,8 (47)	—	7,6 (13)	—	—	3,3 (35)	2,2 (69)	V	179																						
												1966	2,21 (21)	4,8 (46)	5,3 (13)	—	—	3,2 (56)	2,1 (56)	V	179												
																						1965	2,2 (12)	—	5,1 (13)	—	—	2,5 (27)	1,0 (20)	C ^e	262		
	1966	1,9 (8)	—	3,3 (35)	—	—	2,1 (27)	0,8 (23)	C	262																							
											Norvège	1965	5,4 (20)	11,4 (11)	—	11,8 (3)	—	7,4 (9)	3,1 (4)	—	V	259											
	1966	3,0 (22)	6,3 (10)	10 (9)	—	5,6 (9)	5,6 (9)	3,1 (4)	—	V													259										
																								1967	2,8 (17)	4,4 (14)	6,5 (10)	—	5,7 (8)	4,3 (10)	—	V	259
	Pologne	1965	6,8 (4)	4,0 (8)	—	—	—	3,5 (3)	5,4 (4)	2,5 (23)	V	263																					
													1966	5,0 (6)	6,1 (2)	—	—	—	4,1 (3)	2,9 (67)	—	V	263										
République fédérale d'Allemagne	1965	2,5 (92)	6,2 (10)	—	5,5 (9)	—	—	2,7 (13)	1,1 (43)	T	261																						
												1966	2,1 (76)	5,5 (4)	5,1 (9)	—	—	2,7 (14)	1,0 (47)	—	T	261											
	1967	1,5 (116)	2,9 (15)	3,6 (9)	—	—	2,9 (36)	0,9 (62)	—	T	261																						
												1965	2,5 (101)	7,1 (86)	9,1 (11)	6,1 (8)	6,8 (8)	4,5 (5)	2,7 (58)	0,9 (23)	F ^d	264											
1965	3,0 (2)	—	6,8 (20)	—	—	3,2 (5)	1,9 (48)	—	V	264																							
Royaume-Uni	1966	2,2 (90)	4,9 (74)	6,5 (8)	5,6 (6)	4,8 (9)	4,8 (7)	2,6 (74)	2,2 (53)	V	264																						
												1967	2,2 (87)	3,3 (60)	4,8 (12)	4,1 (7)	2,3 (1)	3,2 (6)	2,1 (74)	1,6 (108)	V	266											
																							1965	4,0 (37)	5,0 (51)	6,9 (10)	3,5 (5)	4,2 (8)	5,5 (3)	4,8 (56)	2,2 (141)	V	220
1968	—	—	—	—	—	—	—	—	—	V	73																						

Union des Républiques socialistes
soviétiques

1965	3,5 (99)	5,0 (39)	5,8 (16)	3,7 (1 559)	1,6 (546)	Normalisé par rapport à l'en- semble du squelette	178
1966	2,5 (132)	4,1 (81)	5,5 (48)	4,0 (1 389)	1,6 (1 032)		178
1967	2,0 (94)	3,0 (51)	4,3 (45)	2,5 (416)	1,6 (266)		178
1968	1,7 (37)	2,6 (7)	3,7 (16)	2,10 (871)	1,0 (165)		178

Argentine (zone littorale)

1965	1,6 (12)	2,0 (39)	2,3 (8)	1,5 (12)	1,6 (10)		15
1966	1,4 (26)	2,0 (10)	2,2 (13)	1,5 (16)	1,6 (10)		15
1967	1,5 (21)	2,1 (30)	2,7 (13)	1,7 (37)			15
1968	1,4 (48)	1,5 (49)	2,1 (10)	1,8 (42)			15

Australie

1965	1,4 (53)	2,8 (121)	3,4 (23)	2,3 (11)	0,95 (460)	V	247
1966	1,5 (171)	2,0 (16)	2,5 (14)	2,5 (7)	1,0 (381)	V	248
1967	1,0 (65)	1,3 (120)	1,7 (8)	1,8 (8)	1,0 (276)	V	249

a = vertèbres.

b = tibiae.

c = côtes.

d F = fémurs.

e Pour la période 1965-1968, les vertèbres d'adultes accusaient 3,1, 2,7, 2,3 et 1,8 pCi (gCa)⁻¹, respectivement.

Tableau VI

TENEUR EN CESIUM 137 DU CORPS HUMAIN

[pCi (gK)-1]

A — Teneur de l'organisme.

B — Rapport entre les valeurs aux Etats-Unis et les valeurs locales (ajusté, le cas échéant, d'après la moyenne des adultes, en supposant que le rapport moyen entre les valeurs pour le sexe masculin et pour le sexe féminin soit de 1,3).

Région, zone ou pays	Latitude	Sexe	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	Références
<i>Hémisphère nord</i>																
Moyenne pour les Etats-Unis d'Amérique	30-50°N	MF A	31,5	36,5	47,0	57,0	48,0	32,5	43,0	79,5	140,0	111,5	69,0	41,0		109
Belgique	~ 50°N	MF A B					50 1,04	33 1,02	38 0,91	95 1,20	158 1,13	135 1,21	87 1,26	50 1,22	29	273
Canada (Ottawa)	~ 45°N	MF A B										170 1,52				274
Danemark	55-60°N	MF A B									185 1,32	168 1,51	107 1,54	74 1,81	46	127
Finlande	~ 60°N	MF A B							152	1,91	211 1,51	188 1,69	150 2,18			275-277
France	~ 50°N	MF A B							118	1,48	227 1,62	194 1,74				278
Israël	~ 35°N	M A								107					48	279
Italie	40°N	MF A B								1,35						280
Japon	30-45°N	MF A B									93 0,58	77 0,60	54 0,68			281-282
Norvège	~ 60°N	MF A B										430 3,85	290 4,20			28
Pologne	50-55°N	MF A B									164 1,17	185 1,66		71 1,73		263,283
République arabe unie	~ 30°N	A												23,5	14,5	288
République fédérale d'Allemagne	47-55°N															
Karlsruhe		MF A B							28 0,65	75 0,94	151 1,08	114 1,08	83 1,20	49 1,20		117
Rhénanie du Nord-Westphalie		M A B									249	186	128	76		117
Royaume-Uni	50-60°N	MF A B	32 1,02	37 1,01	48 1,02	58 1,02	49 1,02	36 1,11	35 0,81	81 1,02	155 1,11	150 1,35	77 1,11	38 0,93		289,290
Royaume-Uni	50-60°N	F A B			55 1,32	57 1,13	50 1,17	33 1,15	44 1,15	92 1,31	149 1,21	109 1,10	60 0,99	33 0,92		118

Tableau VII

CONCENTRATION DE L'IODE 131 DANS LE LAIT ET DOSE À LA THYROÏDE

Région, zone ou pays	Intégrale par rapport au temps de la teneur du lait en ¹³¹ I (pCi l ⁻¹)			Dose intégrée à la thyroïde chez l'en- fant en bas âge (mrad)			Références
	1966	1967	1968	1966	1967	1968	
	Argentine :						
Bariloche	7 602	1 392		88	16		15
Buenos Aires	26 995	4 346	2 447	312	50	29	15
Salta	15 028	1 800		174	21		15
Australie :							
Malanda (maximum)	11 000	10 360	4 540	127	120	53	22
Hobart-Launceston (minimum) ..	1 500	380	790	17	4	9	22
Chili (Santiago)	4 000			46	9	< 10	14,295
Colombie (Bogota)	400			5	5	< 10	14,295
Equateur (Quito)	2 500			29		< 10	14,295
Iles Fidji (Suva)	12 600-15 000			146-174			23
Madagascar (Diégo-Suarez)	13 000		6 500	150	22	80	14,295
Nouvelle-Zélande	1 000			12			23
Pérou :							
Lima	6 000		4 000	70	23	50	14,295
Tacna						120	
Iles de la Société (Papeete, Tahiti)					55		295
Samoa-Occidental (Apia)	> 7 300			> 84			23

Tableau VIII

RÉPARTITION RELATIVE DU STRONTIUM 90 DANS LE SQUELETTE ADULTE

A — Les échantillons n'ont pas été nécessairement prélevés chez les mêmes individus.

Date	Vertèbres Ensemble du squelette	Côtes Ensemble du squelette	Diaphyse du fémur Ensemble du squelette	Vertèbres Côtes	Vertèbres Diaphyse du fémur	Nombre d'échantil- lons	Références
1956	3,4	1,5	0,8	2,3	4,3	2	177
1957	1,8	1,1	0,5	1,6	3,6	9	177
1958/1959	2,1	1,4	0,45	1,5	4,7	59	177
1959	—	—	—	2,1	5,6	11	296
1961	—	—	—	1,6	3,1	4	296
1963	—	—	—	1,4	—	A	179
1963	1,5	1,0	0,5	1,5	3,1	A	74
1964	—	—	—	1,4	—	A	179
1965	—	—	—	1,7	—	A	179
1965	—	—	—	1,7	4,7	A	74
1966	—	—	—	1,4	—	A	179
1966	1,9	0,75	0,6	2,5	2,9	40	74
1968	—	—	—	—	2,7	54	73

Tableau IX

RAPPORTS OBSERVÉS OS/ALIMENTATION

Région ou pays	Rapport observé	Références
Australie	0,33	a
Canada	0,24-0,26	305
Danemark	0,33	b
Etats-Unis d'Amérique	0,18	310
Chicago	0,16-0,20	311
New York	0,15	312
San Francisco	0,17	312
Japon	0,22	312
Royaume-Uni	0,13-0,16	306,307
Union des Républiques socialistes soviétiques	0,23-0,25	308,309
	0,20	88

a Valeur calculée d'après des données publiées dans les références 247-249, 297-303.

b Strontium stable dans l'alimentation d'après la référence 176 et dans les os d'après la référence 304.

Tableau X

VALEURS DU RAPPORT ANNUEL MOYEN $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ DANS LE LAIT DANS LES DIFFÉRENTS PAYS OU RÉGIONS DE LA ZONE TEMPÉRÉE DE L'HÉMISSPHERE NORD

pCi (gCa)⁻¹

Année	Canada ²¹⁸	Tchéco-slova- quie ²²⁰	Dane- mark ¹⁷⁸	Répu- blique fédérale d'Alle- magne ¹¹⁷	Fin- lande ²⁰⁹	France ²¹⁴	Pays- Bas ¹⁸⁷	RSS d'U- kraine ²²⁷	URSS Moscou ²⁰⁶	Roya- me-Uni ¹⁸⁸	Etats-Unis d'Amérique			Moyenne
											Ensem- ble du pays ¹⁸⁸	Chi- cago ²¹³	New York ²¹²	
1955	—	—	—	3	—	—	—	—	—	4	—	—	—	3,5
1956	—	—	—	4	—	—	—	—	—	6	—	—	—	5,0
1957	—	—	—	6	—	—	—	—	—	6	—	—	—	5,3
1958	—	—	—	5	—	—	—	—	—	7	—	5	4	6,2
1959	—	—	9	9	—	—	—	—	8	10	—	7	11	8,5
1960	—	—	4	7	7	—	—	—	6	6	—	8	8	6,5
1961	—	—	4	6	6	—	—	—	4	6	7	6	7	5,6
1962	—	—	12	11	13	—	9	—	13	12	11	9	12	11,0
1963	26	21	24	26	22	—	25	27	23	26	19	17	26	23,2
1964	28	20	25	27	23	—	22	20	18	28	19	16	23	22,5
1965	19	18	17	24	18	24	17	11	14	19	14	12	19	17,4
1966	13	12	12	16	13	19	15	9	15	12	11	9	12	12,7
1967	10	—	9	12	10	14	9	—	8	9	9	8	10	9,4
1968	8	—	—	—	9	12	—	—	—	—	—	—	—	—
Total 1955-1967														137

Tableau XI

RAPPORT DES VALEURS DE $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ DANS L'ENSEMBLE DE L'ALIMENTATION ET DANS LE LAIT²³⁰

Pays	1963	1964	1965	1966	1967	Moyenne pour 1963-1967
Argentine	1,8	1,5	1,3	1,3	1,3	1,4
Australie	1,1	1,0	0,9	0,9	1,2	1,0
Danemark	1,3	1,7	1,3	1,2	1,2	1,4
Etats-Unis d'Amérique	1,2	1,4	1,4	1,4	1,5	1,4
Finlande	—	—	1,8	1,6	—	1,7
France	—	—	—	1,0	1,3	1,2
Norvège	—	—	1,3	1,3	—	1,3
République fédérale d'Allemagne	1,3	1,6	1,7	1,8	—	1,6
Royaume-Uni	0,9	0,9	1,0	—	—	0,9
Suède	—	—	1,4	1,5	—	1,5
Hawaii	1,6	2,2	3,5	2,1	2,0	2,3
Inde	—	—	—	3,6	—	3,6
Japon	2,1	2,2	2,3	2,3	—	2,2
Union des Républiques socialistes so- viétiques	2,3	3,1	3,7	3,0	—	3,0

Tableau XII

EVALUATION DE P_{34} D'APRÈS DES MESURES EFFECTUÉES EN AUSTRALIE SUR LES OS HUMAINS^a

Année (t)	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967
Rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ — moyenne pour la population	0,26	0,28	0,19	0,30	0,32	0,63	0,66	0,76	0,84	1,21	1,26	
Rapports intégrés jusqu'à l'année $t-1$: G_{t-1}		0,26	0,54	0,73	1,03	1,35	1,98	2,64	3,40	4,24	5,45	6,71
Rapports intégrés de l'année t à ∞ :												
H_t	1,63	1,92	1,22	1,91	2,14	4,45	4,64	5,30	5,83	8,40	8,87	8,31
$G_{t-1} + H_t$	1,63	2,18	1,76	2,64	3,17	5,80	6,62	7,94	9,23	12,64	14,32	15,02
Rapport intégré dans l'alimentation jusqu'à l'année t	4,5	8,3	12,4	17,2	21,6	26,3	32,1	38,5	47,6	58,3	65,5	71,5
P_{34}	0,36	0,26	0,14	0,15	0,15	0,22	0,21	0,21	0,19	0,22	0,22	0,21

^a D'après des données figurant dans les références 247-249, 297-303.

Tableau XIII

VALEUR ESTIMATIVE DE $P_{3,4}$ D'APRÈS DES MESURES EFFECTUÉES DANS LES LATITUDES TEMPÉRÉES DE L'HÉMISSPHÈRE NORD^a

Année (t)	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968
Rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ — moyenne pour la population	0	0,17	0,28	0,44	0,65	0,79	1,01	1,21	1,32	1,73	2,88	3,33	2,78	2,32	1,92
Rapports intégrés jusqu'à l'année $t - 1$: G_{t-1}	0	0	0,17	0,45	0,89	1,54	2,33	3,34	4,55	5,87	7,60	10,48	13,81	16,59	18,91
Rapports intégrés de l'année t à ∞ : H_t	0	1,14	1,89	3,00	4,23	5,46	7,10	8,60	9,42	11,95	19,57	23,06	19,91	16,73	13,92
$G_{t-1} + H_t$	0	1,14	2,06	3,45	5,12	7,00	9,43	11,94	13,97	17,82	27,17	33,54	33,72	33,32	32,83
Rapports dans l'alimentation ^b intégrés jusqu'à l'année t	—	4,90	11,90	19,30	28,00	40,00	49,00	57,00	72,50	104,50	135,30	158,50	175,90	188,10	200,00
$P_{3,4}$	—	0,23	0,17	0,18	0,19	0,18	0,19	0,21	0,19	0,17	0,20	0,21	0,19	0,18	0,16

^a D'après les données indiquées à la figure 17.

^b Rapports dans l'alimentation calculés d'après les rapports dans le lait (tableau X) multipliés par 1,4.

Tableau XIV

VALEURS DE \bar{D}_m/D_o ^a POUR LES OS CORTICAUX ET TRABÉCULAIRES DANS LE SQUELETTE ADULTE³¹⁷

Groupes d'os	Base de calcul	Fraction des os considérée	Os trabéculaires				Os corticaux			
			Contribution trabéculaire	Moyenne \bar{D}_m/D_o	Fraction de la moelle, f_m	$f \bar{D}_m/D_o$	Contribution corticale	Moyenne \bar{D}_m/D_o	Fraction de la moelle, f_m	$f \bar{D}_m/D_o$
Os iliaque	Os iliaque	0,6	0,189	0,1134	0,0326	0,051	0,0306	0,287	0,0088	
Omplètes		0,4	0,114	0,0456	0,0131	0,072	0,0288	0,287	0,0083	
Clavicules		1,0	0,120	0,1200	0,0143	0,272	0,2720	0,119	0,0324	
Crâne	Crâne	1,0	0,138	0,1380	0,0157	0,136	0,1360	0,114	0,0155	
Côtes	Côtes	1,0	0,138	0,1380	0,0157	0,136	0,1360	0,114	0,0155	
Mâchoire inférieure		0,53	0,161	0,0853	0,0049	0	0	0,057	0,0016	
Sternum		0,47	0,134	0,0630	0,0036	0,060	0,0282	0,057	0,0016	
Humérus	Fémur	1,0	0,124	0,124	0,0525	0	0	0,423	0	
Fémurs		1,0	0,124	0,124	0,0525	0	0	0,423	0	
Vertèbres	Vertèbre lombaire	1,0	0,124	0,124	0,0525	0	0	0,423	0	
Sacrum		1,0	0,124	0,124	0,0525	0	0	0,423	0	
			TOTAL 0,1367				TOTAL 0,0666			

^a D_o est le débit de dose à une petite cavité remplie de tissus. On admet généralement qu'il est égal à $2,7 \text{ mrad an}^{-1}$ par $\mu\text{Ci (gCa)}^{-1}$. D_m est le débit de dose moyen à la moelle osseuse. Par conséquent, le facteur débit de dose à la moelle osseuse dû au strontium 90 des os spongieux est égal à $0,1367 \cdot 2,7 = 0,37 \text{ mrad an}^{-1}$ par $\mu\text{Ci (gCa)}^{-1}$ et celui dû au strontium 90 des os compacts est égal à $0,0666 \cdot 2,7 = 0,18 \text{ mrad an}^{-1}$ par $\mu\text{Ci (gCa)}^{-1}$.

Tableau XV

VALEUR DE \bar{D}_s/D_0^a POUR LES OS CORTICAUX ET TRABÉCULAIRES DANS LE SQUELETTE ADULTE⁸¹⁷

Groupes des	Base de calcul	Fraction des os considérée	Os trabéculaires				Os corticaux					
			Contribution trabéculaire	Moyenne \bar{D}_s/D_0	Fraction de l'endostéum f_s	$f_s \bar{D}_s/D_0$	Contribution corticale	Moyenne \bar{D}_s/D_0	Fraction de l'endostéum f_s	$f_s \bar{D}_s/D_0$		
Os iliaque ...	Os iliaque	0,6	0,299	0,179	0,304	0,0545	0,051	0,0306	0,304	0,0093		
Omoplates ...		0,4	0,238	0,095		0,0288						
Clavicules ...		0,4	0,238	0,095		0,0288						
Crâne ...	Crâne	1,0	0,200	0,200	0,140	0,0280	0,272	0,272	0,140	0,0381		
Côtes ...	Côtes	1,0	0,229	0,229	0,134	0,0307	0,136	0,136	0,134	0,0182		
Mâchoire inférieure ...												
Sternum ...												
Humérus ...	Fémur	0,53	0,284	0,150	0,060	0,0090	0	0	0,060	0		
Fémurs ...		0,47	0,256	0,120		0,0072	0,060	0,0282		0,0017		
Vertèbres ...	Vertèbre lombaire	1,0	0,258	0,258	0,362	0,0934	0	0	0,362	0		
Sacrum ...												
TOTAL								0,2516	TOTAL			0,0761

^a D_0 est le débit de dose à une très petite cavité remplie de tissu. On admet généralement qu'il est égal à 2,7 mrad an⁻¹ par pCi (gCa)⁻¹. D_s est le débit de dose moyen aux tissus du périoste à la surface des trabécules. Par conséquent, le facteur

débit de dose aux cellules tapissant la surface des os dû au strontium 90 des os trabéculaires est égal à 0,2516 2,7 = 0,21 mrad an⁻¹ par pCi (gCa)⁻¹.

Tableau XVI

FACTEURS DE CONVERSION DE LA DOSE DANS L'AIR POUR UNE SOURCE PLANE¹³⁸

Radioélément	¹³⁷ Cs	¹³⁴ Ce	¹⁰⁶ Ru	¹²⁵ Sb	⁶⁴ Mn	⁹⁵ Zr	¹¹⁴ Ba	¹³¹ Ce	¹⁰⁸ Ru
Facteur de conversion de l'intensité d'irradiation $K_j \times B_j^a$ mrad an ⁻¹ par mCi km ⁻² ...	0,079	0,006	0,032	0,063	0,109	0,358	0,349	0,009	0,073
Années T_{mj} de vie moyenne ...	44,0	1,13	1,44	3,90	1,24	0,257	0,051	0,129	0,157
$K_j B_j T_{mj}$...	3,48	0,007	0,05	0,25	0,14	0,09	0,02	0,001	0,011

^a Les facteurs de conversion comprennent les doses engagées dues aux radioéléments engendrés.

Tableau XVII

RÉPARTITION DE LA POPULATION ET DES RETOMBÉES SELON LA LATITUDE^{50,315}

Latitude	Superficie (Mm ²)	Population (en pourcentage)	Dépôt total de ⁹⁰ Sr 1964-1967 (mCi km ⁻²)	Dépôt cumulé de ⁹⁰ Sr jusqu'en 1967 (mCi km ⁻²)	Dépôt total de ⁹⁰ Sr 1966 1 ^{er} semestre 1968 (mCi km ⁻²)
70-80°N	11,6				1,7
60-70°N	18,9	0,4	8,8	26,1	3,5
50-60°N	25,6	11,9	18,9	63,8	4,9
40-50°N	31,5	17,7	20,1	66,6	10,5
30-40°N	36,4	23,4	14,6	42,4	9,2
20-30°N	40,2	25,2	11,1	34,0	7,6
10-20°N	42,8	8,4	8,9	9,1	4,2
0-10°N	44,1	4,0	5,7	4,7	5,6
0-10°S	44,1	4,2	3,5	9,4	3,8
10-20°S	42,8	1,7	2,9	6,4	14,1
20-30°S	40,2	1,5	5,1	8,1	30,7
30-40°S	36,4	1,4	6,2	13,6	19,7
40-50°S	31,5	0,1	7,6	13,6	11,9
50-60°S	25,6				1,8

Tableau XVIII

VALEURS ESTIMATIVES DU FACTEUR Z

		^{90}Sr , 1964-1967	^{90}Sr cumulatif jusqu'en 1967	^{90}Sr 1966 1 ^{er} semestre 1968
Hémisphère nord :	Dépôt moyen, \bar{F} (mCi km ⁻²)	11,5	42,0	6,3
	$\Sigma N_i F_i / \Sigma N_i$	14,3	42,8	7,8
	Z	1,24	1,02	1,24
Hémisphère sud :	Dépôt moyen, \bar{F} (mCi km ⁻²)	4,4	9,0	12,3
	$\Sigma N_i F_i / \Sigma N_i$	4,2	9,3	12,9
	Z	0,95	1,04	1,04
Global :	Dépôt moyen, \bar{F} (mCi km ⁻²)	7,9	25,5	9,3
	$\Sigma N_i F_i / \Sigma N_i$	13,4	39,8	8,3
	Z	1,69	1,56	0,89

Tableau XIX

DOSES ENGAGÉES DUES AUX ESSAIS NUCLÉAIRES EFFECTUÉS AVANT 1968

Tissus	Source de rayonnement	Dose engagée (mrads)				
		Estimations actuelles			Estimations de 1966	
		Zone tempérée de l'hémisphère nord	Zone tempérée de l'hémisphère sud	Monde entier		
Gonades	Externe, de vie courte	^{137}Cs	36	8	23	23
		^{137}Cs	36	8	23	25
	Interne, ^{137}Cs	$^{14}\text{C}^b$	21	4	21 ^a	15
		$^{14}\text{C}^b$	13	13	13	13
	TOTAL ^c		110	33	80	76
Cellules tapissant la surface des os	Externe, de vie courte	^{137}Cs	36	8	23	23
		^{137}Cs	36	8	23	25
	Interne, ^{90}Sr	^{137}Cs	130	28	130 ^a	156
		^{137}Cs	21	4	21 ^a	15
		$^{14}\text{C}^b$	16	16	16	20
	^{89}Sr	<1	<1	<1	0,3	
TOTAL ^c		240	66	220	240	
Moelle osseuse	Externe, de vie courte	^{137}Cs	36	8	23	23
		^{137}Cs	36	8	23	25
	Interne, ^{90}Sr	^{137}Cs	64	14	64 ^a	78
		^{137}Cs	21	4	21 ^a	15
		$^{14}\text{C}^b$	13	13	13	13
	^{89}Sr	<1	<1	<1	0,15	
TOTAL ^c		170	51	140	150	

^a In considère que les doses engagées dues aux dépôts internes de ^{90}Sr et de ^{137}Cs indiquées pour la zone tempérée nord représentent les limites supérieures des doses engagées correspondantes pour la population mondiale.

^b Comme dans les rapports de 1964 et de 1966, on n'indique pour le ^{14}C que les doses accumulées jusqu'en 2000, époque où les doses dues aux autres nuclides auront été reçues en

quasi-totalité. La dose engagée totale reçue par les gonades et la moelle osseuse du fait du ^{14}C provenant des essais effectués jusqu'à la fin de 1967 est d'environ 180 mrads et celle concernant les cellules tapissant la surface des os est d'environ 230 mrads.

^c Les totaux de trois chiffres ont été arrondis à la dizaine la plus proche.

REFERENCES

1. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. General Assembly document, 21st session, Suppl. No. 14 (A/6314). United Nations, N.Y., 1966.
2. National Institute of Radiological Sciences, Japan, Data of the third nuclear test of the People's Republic of China. Radioactivity Survey Data in Japan No. 11 (May 1966) and No. 12 (Aug. 1966).
3. National Institute of Radiological Sciences, Japan, Data of the fourth nuclear test by the People's Republic of China. Radioactivity Survey Data in Japan No. 13: 8-18 (Nov. 1966).
4. National Institute of Radiological Sciences, Japan, Data of the fifth nuclear test of the People's Republic of China. Radioactivity Survey Data in Japan No. 14: 11-25 (Feb. 1967).
5. National Institute of Radiological Sciences, Japan, The special edition of survey results on the first to fifth nuclear explosion tests carried out by the People's Republic of China. Radioactivity Survey Data in Japan No. 16 (Aug. 1967).
6. National Institute of Radiological Sciences, Japan, Data of the sixth nuclear test of the People's Republic of China. Radioactivity Survey Data in Japan No. 17: 23-30 (Nov. 1967).
7. National Institute of Radiological Sciences, Japan, Data of the seventh nuclear test of the People's Republic of China. Radioactivity Survey Data in Japan No. 18: 23-31 (Feb. 1968).
8. United States Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Radioactivity in airborne particulates and precipitation. Radiological Health Data and Reports 7: 517-524 (1966).
9. United States Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Radioactivity in airborne particulates and precipitation. Radiological Health Data and Reports 8: 162-172 (1967).
10. United States Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Radioactivity in airborne particulates and precipitation. Radiological Health Data and Reports 8: 282-289 (1967).
11. United States Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Radioactivity in airborne particulates and precipitation. Radiological Health Data and Reports 9: 225-232 (1968).
12. Cambray, R. S., E. M. R. Fisher, W. L. Brooks *et al.*, Radioactive fallout in air and rain: results to the middle of 1967. Atomic Energy Research Establishment, Harwell, report AERE-R 5575; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1211.
13. Cambray, R. S., E. M. R. Fisher, W. L. Brooks *et al.*, Radioactive fallout in air and rain: results to the middle of 1968. Atomic Energy Research Establishment, Harwell, report AERE-R 5899; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1240.
14. République française, Retombées radioactives à la suite des tirs nucléaires en Polynésie — juin-décembre 1966; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1146.
15. Beninson, D., Personal communication.
16. Van As, D., J. K. Basson, Fallout over South Africa from nuclear weapons tested by France in 1966. Health Physics 14: 307-310 (1968).
17. Gibbs, W. J., D. J. Stevens, E. W. Titterton, Fallout over Australia from nuclear weapons tested by France during July 1966. Nature 212: 1562-1564 (1966); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1131.
18. Gibbs, W. J., Moroney, D. J. Stevens *et al.*, Fallout over Australia from nuclear weapons tested by France in Polynesia during June and July 1967. The Australian J. Sci. 30: 217-226 (1967); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1215.
19. Gibbs, W. J., J. R. Moroney, D. J. Stevens *et al.*, Fallout over Australia from nuclear weapons tested by France in Polynesia from July to October 1966. The Australian J. Sci. 29: 407-417 (1967); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1154.
20. Bonnyman, J., J. C. Duggleby, Iodine-131 levels in milk in Australia during the period July-December 1966. The Australian J. Sci. 29: 402-405 (1967); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1156.
21. Bonnyman, J., J. C. Duggleby, Iodine-131 concentrations in Australian milk resulting from the 1967 French nuclear weapon tests in Polynesia. The Australian J. Sci. 30: 223-226 (1967); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1214.
22. Bonnyman, J., J. C. Duggleby, Iodine-131 concentrations in Australian milk resulting from the 1968 French nuclear weapon tests in Polynesia. Manuscript (1969).
23. National Radiation Laboratory, New Zealand, Environmental radioactivity in New Zealand. Quarterly report October-December 1966 and Annual summary. Report N.R.L.-F 23 (1967).
24. National Radiation Laboratory, New Zealand, Environmental radioactivity in New Zealand. Annual summary 1967. Report N.R.L.-F 28 (1968).

25. National Radiation Laboratory, New Zealand, Environmental radioactivity in New Zealand, Annual summary 1968. Report N.R.L.-F 33 (1969).
26. Kauranen, P., A. Kulmala, R. Mattsson, Fission products of unusual composition in Finland. *Nature* 216: 238-241 (1967).
27. Persson, G., Fractionation phenomena in activity from an underground nuclear explosion. *Health Physics* 16: 515-523 (1969).
28. Hvinden, T., A. Aarkrog, O. Castrén *et al.*, The fallout situation in Denmark, Finland, Norway and Sweden in 1965-1966. Report from a meeting of Scandinavian experts on radiation protection. Helsinki, May 11-12 (1967). National Institute of Radiation Protection, Stockholm, report SSI: 1967-035 (Aug. 1967).
29. Koch, J., A preliminary report on the B-52 accident in Greenland on January 21, 1968, pp. 39-45 *in* Proceedings of a Symposium: Strahlenschutz der Bevölkerung bei einer Nuklearkatastrophe. Interlaken, 1968.
30. Feely, H. W., D. Katzman, C. S. Tucek, Sixteenth progress report on Project Stardust. Defense Atomic Support Agency report DASA 1905 (1966). Isotopes, Inc.
31. Fabian, P., W. F. Libby, C. E. Palmer, Stratospheric residence time and interhemispheric mixing of strontium 90 from fallout in rain. *J. Geophysical Res.* 73: 3611-3616 (1968).
32. Krey, P. W., Stratospheric inventories, 1967-1968, pp. I-247-258 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-197, 1 July 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1227.
33. Krey, P. W., Personal communication.
34. Hardy, E., N. Chu, The ratio of Cs¹³⁷ to Sr⁹⁰ in global fallout, pp. I-6-9 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-182, 1 July 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1150.
35. Cambray, R. S., E. M. R. Fisher, W. L. Brooks *et al.*, Radioactive fallout in air and rain: results to the middle of 1966. Atomic Energy Research Establishment, Harwell, report AERE-R 5260; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1128.
36. Зыкова, А. С., Е. Л. Телушкина, В. П. Рублевский и др., Содержание стронция-90 и цезия-137 в некоторых объектах внешней среды и в организме людей в 1958-1967 гг. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, М., 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1248.
37. Feely, H. W., P. E. Biscaye, B. Davidson *et al.*, Eleventh progress report on Project Stardust. Defense Atomic Support Agency report DASA 1821 (1966). Isotopes, Inc.
38. Nydal, R., Further investigation on the transfer of radiocarbon in nature. *J. Geophysical Res.* 73: 3617-3635 (1968).
39. Harley, J. H., Possible Pu²³⁸ distribution from a satellite failure, pp. 138-142 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-149; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 971.
40. Krey, P. W., Atmospheric burnup of a plutonium-238 generator. *Science* 158: 769-771 (1967).
41. Volchok, H. L., The anticipated distribution of Cd-109 and Pu-238 (from SNAP-9A) based upon the Rh-102 tracer experience, pp. 312-331 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-165; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1058.
42. Telegadas, K., The seasonal stratospheric distribution of plutonium-238 and strontium-90, March through November 1967, pp. I-2-16 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-204; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1241.
43. Volchok, H. L., Fallout of Pu-238 from the SNAP-9A burnup. IV. pp. I-5-13 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-207; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1278.
44. Volchok, H. L., Worldwide deposition of Sr-90 through 1967, pp. I-2-13 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-200; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1235.
45. Hardy, E., Sr⁸⁰ to Sr⁹⁰ ratios in monthly fallout: some qualitative observations, pp. I-28-31 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-200; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1235.
46. Gustafson, P. F., D. M. Nelson, S. S. Brar, Possible evidence of radioactivity from southern hemisphere nuclear tests in surface air over the Central United States, pp. I-75-77 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL 204, 1 January 1969; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1241.
47. Пудовкина, И. Б., Сравнение результатов измерений атмосферных выпадений стронция-90 в разных странах. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, М., 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1202.
48. Hardy, E., R. S. Cambray, Exchange of fallout collectors between the UKAERE and HASL, pp. I-259-265 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-197; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1227.
49. Volchok, H. L., Has the HASL ion-exchange column been seriously in error? pp. I-2-16 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-193; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1217.
50. Meyer, M. W., J. S. Allen, L. T. Alexander *et al.*, Strontium-90 on the earth's surface. IV. United States Atomic Energy Commission report TID-24341 (1968).
51. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. General Assembly

- document, 21st session, Suppl. No. 14 (A/6314). United Nations, N.Y., 1966. Annex B, paragraphs 39-61.
52. Bowen, V. T., V. E. Noshkin, Fallout strontium 90 in Atlantic Ocean surface waters, pp. I-2-65 in Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL 197, 1 July 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1227.
 53. Bowen, V. T., V. E. Noshkin, H. L. Volchok *et al.*, Strontium-90: Concentrations in surface waters of the Atlantic Ocean. *Science* 164: 825-827 (1969).
 54. Volchok, H. L., The global Sr-90 inventory, pp. I-29-32 in Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL 207, 1 April 1969; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1278.
 55. Alexander, L. T., Does salt water spray trap strontium 90 from the air? pp. I-21-24 in Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL 181, 1 April 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1136.
 56. Volchok, H. L., Ocean fallout — the Crater Lake experiment. *J. Geophysical Res.* In press.
 57. Кароль, И. Л., Стратосферные выпадения радиоактивных продуктов ядерных взрывов на материки и океаны в умеренных широтах северных полушарий. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, М., 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1249.
 58. Aarkrog, A., Personal communication.
 59. Porter, C. R., C. R. Phillips, M. W. Carter *et al.*, The cause of relatively high cesium-137 concentrations in Tampa, Florida, milk, pp. 95-101 in Radioecological Concentration Processes, Proceedings of an International Symposium held in Stockholm, April 25-29 (1966). Pergamon Press, N.Y., 1966.
 60. Моисеев, А. А., И. Е. Мухин, Р. И. Погодин и др., Особенности миграции глобального цезия-137 из дерново-подзолистых песчаных почв по пищевым цепочкам в организм человека. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, М., 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1187.
 61. Hvinden, T., A. Lillegraven, Cesium-137 and strontium-90 in Norwegian milk 1960-1966. FFIF Intern report F-489 (1967).
 62. Aarkrog, A., J. Lippert, Environmental radioactivity in the Faroes in 1967. Danish Atomic Energy Commission Research Establishment Risø report No. 181.
 63. Rosenstein, M., Milk surveillance. *Radiological Health Data and Reports* 9: 730-746 (1968).
 64. Russell, R. S., ed., *Radioactivity and Human Diet*. Pergamon Press, Oxford, 1966.
 65. Agricultural Research Council Radiobiological Laboratory, Annual report, 1967. Report ARCRL 18 (1968); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1228.
 66. Nydal, R., Personal communication.
 67. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. General Assembly document, 17th session, Suppl. No. 16 (A/5216). United Nations, N.Y., 1962.
 68. Lindell, B., An approach to the question of computing doses and effects from fall-out. *Health Physics* 2: 341-365 (1960).
 69. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. General Assembly document, 19th session, Suppl. No. 14 (A/5814). United Nations, N.Y., 1964.
 70. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Annex B, paragraph 126. General Assembly document, 21st session, Suppl. No. 14 (A/6314). United Nations, N.Y., 1966.
 71. International Commission on Radiological Protection, Report of Committee II on Permissible Dose for Internal Radiation (1959). Pergamon Press, N.Y., 1959.
 72. Thurber, D. L., J. L. Kulp, E. Hodges *et al.*, Common strontium content of the human skeleton. *Science* 128: 256-257 (1958).
 73. Klener, V., Personal communication.
 74. Марец, А. Н., В. К. Борисов, К обоснованию методов массового контроля за содержанием стронция-90 в организме взрослых людей. Институт Биофизики Министерства Здравоохранения СССР, М., 1968 г.
 75. Müller, J., A. David, M. Rejshova *et al.*, Chronic occupational exposure to strontium-90 and radium-226. *Lancet* ii: 129-132 (1961).
 76. Müller, J., V. Klener, R. Tuscany *et al.*, Study of internal contamination with strontium-90 and radium-226 in man in relation to clinical findings. *Health Physics* 12: 993-1006 (1966).
 77. Wenger, P., K. Soucas, Recherches sur l'accumulation et la toxicité du radium et du radiostrotrium dans le corps humain. III. *Helvetica Chimica Acta* XLVI: 479-482 (1963).
 78. Rundo, J., Retention of the alkaline earths — strontium, pp. 30-31 in *Health Physics and Medical Division Progress Report*, January-December, 1967. Atomic Energy Research Establishment, Harwell, report AERE-PR/HPM 12 (1968).
 79. Cohn, S. H., H. Spencer, J. Samachson *et al.*, The turnover of strontium-85 in man as determined by whole-body counting. *Rad. Res.* 17: 173-185 (1962).
 80. Rundo, J., A. L. Lillegraven, Uptake and retention of radioactive strontium in normal subjects. *British J. Radiol.* 39: 676-685 (1966).
 81. Marshall, J. H., Theory of alkaline earth metabolism. *J. Theoret. Biol.* 6: 386-412 (1964).
 82. Bryant, F. J., J. F. Loutit, The entry of strontium-90 into human bone. *Proc. Royal Soc. B.* 159: 449-465 (1964).

83. Rivera, J., J. H. Harley, Specific activity studies, p. 25 in Health and Safety Laboratory report HASL-163. The HASL Bone Program 1961-1964, 16 August 1965.
84. Coulon, R., C. Madelmont, Etude comparée chez l'homme du rapport $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ dans l'alimentation et le tissu osseux. Rapport CEA-R-3848 du Centre d'études nucléaires de Fontenay-aux-Roses, Département de la protection sanitaire (1969).
85. Beninson, D., E. Ramos, A. Migliori de Beninson *et al.*, Strontium-90 levels in the diets and bones of children—Progress report 1967, pp. I-22-27 in Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-183, Oct. 1, 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1160.
86. Fletcher, W., J. F. Loutit, D. G. Papworth, Interpretation of levels of strontium-90 in human bone. *British Med. J.* 2: 1225-1230 (1966).
87. Comar, C. L., R. S. Russell, R. H. Wasserman, Strontium-calcium movement from soil to man. *Science* 126: 485-492 (1957).
88. Knizhnikov, V. A., A. N. Marei, Strontium metabolism in man, pp. 71-82 in Strontium Metabolism. J. M. A. Lenihan, J. F. Loutit, J. H. Martin, eds., Academic Press, N.Y., 1967.
89. Carr, T. E. F., G. E. Harrison, J. F. Loutit *et al.*, Relative availability of strontium in cereals and milk. *Nature* 194: 200-201 (1962).
90. Loutit, J. F., Strontium in man. Paper presented at the FAO/IAEA/WHO Seminar on Agricultural and Public Health Aspects of Environmental Contamination by Radioactive Materials, Vienna, 24-28 March 1969. SM-117/25.
91. Food and Agriculture Organization, General considerations regarding calcium availability in the broad soil groups of the world in relation to the uptake of radiostrontium. Report FAO/58/1/625; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 165.
92. Andersen, A. J., Investigations on the plant uptake of fission products from contaminated soils. Danish Atomic Energy Commission Research Establishment Risø report No. 170.
93. Fredriksson, L., Studies of plant absorption of Sr-90 and Cs-137 from some subtropical and tropical soils. Försvarets Forskningsanstalt FOA 4 Rapport A 4319-4623.
94. Milbourn, G. M., F. B. Ellis, R. S. Russell, The absorption of radioactive strontium by plants under field conditions in the United Kingdom. *J. Nuclear Energy, Part A*, 10: 116 (1959).
95. National Institute of Agricultural Sciences, Institute of Public Health, Strontium-90 and cesium-137 in rice, p. 5 in Radioactivity Survey Data in Japan No. 18 (Feb. 1968).
96. Anderson, R. A., V. F. Pfeifer, Strontium-90 in 1965 United States wheat. *Radiological Health Data and Reports* 7 (7): 381-382 (1966).
97. Grummitt, W. E., E. R. Robertson, Strontium-90 and cesium-137 in Canadian wheat (1957-1959). Atomic Energy of Canada Ltd. report CRER-1000 (1960); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 659.
98. Agricultural Research Council Radiobiological Laboratory, Annual Report 1961-62. Report ARCRL 8 (1962); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 806.
99. Grummitt, W. E., G. Lahaie, Strontium, barium and calcium in some components of human diet. Atomic Energy of Canada Ltd. report AECL-1680 (1963).
100. Spiers, F. W., *Radioisotopes in the Human Body: Physical and Biological Aspects*. Academic Press, N.Y., 1968.
101. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Annex B, table II. General Assembly document, 21st session, Suppl. No. 14 (A/6314). United Nations, N.Y., 1966.
102. Kauranen, P., J. K. Miettinen, ^{210}Po and ^{210}Pb concentrations in fish, pp. 68-73 in Radioactive foodchains in the subarctic environment—Annual report for the period Aug. 15, 1967-Aug. 14, 1968. Department of Radiochemistry, University of Helsinki.
103. Gustafsson, P. F., The relation between Cs¹³⁷ in man and his diet in the Chicago area, pp. 301-311 in Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-164, 1 October 1965; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1036.
104. Magi, A., J. O. Snihs, G. A. Swedjemark, Some measurements on radioactivity in Sweden caused by nuclear test explosions, 1965-1968. Manuscript.
105. Fredriksson, L., Studies on plant absorption of ^{90}Sr and ^{137}Cs from some tropical and subtropical soils. Report FOA 4 A 4319-4623 (1963).
106. Bartlett, B. O., E. R. Mercer, Relationship between the deposition of caesium-137 and levels in milk and man in the United Kingdom, pp. 70-72 in Agricultural Research Council Radiobiological Laboratory report ARCRL 12 (1964); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 964.
107. Bartlett, B. O., R. S. Russell, Prediction of future levels of long-lived fission products in milk. *Nature* 209: 1062-1065 (1966).
108. Bartlett, B. O., Reliability of predictions of the contamination of milk with long-lived fission products, pp. 12-13 in Agricultural Research Council Radiobiological Laboratory Annual Report 1967. ARCRL 18 (1968); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1228.
109. Gustafsson, P. F., J. E. Miller, The significance of ^{137}Cs in man and his diet. *Health Physics* 16: 167-183 (1969).
110. Volchok, H. L., Worldwide deposition of Sr⁹⁰ through 1967, pp. I-2-13 in Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-200, 1 October 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1235.

111. Eberhardt, L. L., Relationship of cesium-137 half-life in humans to body weight. *Health Physics* 13: 88-90 (1967).
112. Pendleton, R. C., C. W. Mays, R. D. Lloyd *et al.*, A trophic level effect on ¹³⁷Cs concentration. *Health Physics* 11: 1503-1510 (1965).
113. Рамзаев, П. В., М. Н. Троицкая, С. С. Ибатуллин и др., Статистические параметры обмена цезия-137 глобального происхождения у жителей Арктических районов. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Атомиздат, М., 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1183.
114. McGraw, T. F., The half-life of cesium-137 in man. *Radiological Health Data* 6: 711-718 (1965).
115. Белле, Ю. С., Э. М. Крисюк, О. В. Лебедев и др., Содержание цезия-137 и калия у населения СССР в 1962-1966 гг. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, М., 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1193.
116. Huber, P., 11. Bericht der Eidg. Kommission zur Überwachung der Radioaktivität für das Jahr 1967 zuhanden des Bundesrates. *Bulletin des Eidg. Gesundheitsamtes vom 5. Oktober 1968, Beilage B, Nr.6/1968*; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1236.
117. Bundesministerium für wissenschaftliche Forschung. Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung. Bericht IV/67 (1968).
118. Godfrey, B. E., J. Vennart, Measurements of caesium-137 in human beings in 1958-1967. *Nature* 218: 741-746 (1968).
119. Марей, А. Н., В. П. Столяров, В. М. Стяжкин и др., Цезий-137 в организме жителей г. Москвы. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Атомиздат, М., 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1185.
120. Yamagata, N., T. A. Inuma, Total body burden of cesium-137 in Japanese in 1964 as assessed by blood analysis. *Health Physics* 12: 901-907 (1966).
121. Yamagata, N., Blood concentrations of caesium-137 in people in the Far East and the Pacific region. *Nature* 213: 1152-1153 (1967).
122. Yamagata, N., Blood cesium-137 project 1967. *Health Physics* 15: 276-280 (1968).
123. Jaakkola, T., J. K. Miettinen, E. Häsänen *et al.*, ¹³⁷Cs and ⁹⁰Sr in blood and urine of Lapps and Southern Finns compared with the total body burden of ¹³⁷Cs and the estimated dietary intake of ⁹⁰Sr, pp. 35-41 *in* *Radioactive foodchains in the subarctic environment—Annual report for the period Aug. 15, 1967-Aug. 14, 1968*. Department of Radiochemistry, University of Helsinki.
124. Aarkrog, A., J. Lippert, Environmental radioactivity in Denmark 1967. Danish Atomic Energy Commission Research Establishment Risø report No. 180.
125. Рамзаев, П. В., М. Н. Троицкая, С. С. Ибатуллин и др., Статистические параметры обмена цезия-137 глобального происхождения у жителей Арктических районов. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Атомиздат, М., 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1183.
126. Beasley T. M., H. F. Palmer, ¹³⁷Cs in Alaskan Eskimo hair. *Health Physics* 11: 454-only (1965).
127. Книжников, В. А., Э. В. Петухова, Ю. С. Степанов и др., Поступление стронция-90 и цезия-137 с пищевым рационом населению Советского Союза в 1965-1966 гг. в результате стратосферных выпадений. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Атомиздат, М., 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1186a.
128. Петухова, Э. В., В. А. Книжников, Поступление стронция-90 и цезия-137 с пищевым рационом населению Советского Союза в 1966-1967 гг. в результате стратосферных выпадений. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Атомиздат, М., 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1245.
129. Kolehmainen, S., E. Häsänen, J. K. Miettinen, ¹³⁷Cs in fish, plankton and plants in Finnish lakes during 1964-1965, pp. 913-919 *in* *Radioecological Concentration Processes*. B. Aberg, F. P. Hungate, eds., Pergamon Press, Oxford, 1967.
130. Fitzpatrick, D. E. P., Cesium-137 body burdens in Alaskan men, spring 1966. *Radiological Health Data and Reports* 7: 691-696 (1966).
131. Miettinen, J. K., T. Rahola, Body burden of ¹³⁷Cs in Finnish Lapps in spring 1968, pp. 42-52 *in* *Radioactive foodchains in the subarctic environment—Annual report for the period Aug. 15, 1967-Aug. 14, 1968*. Department of Radiochemistry, University of Helsinki.
132. Моисеев, А. А., Уровни содержания глобального цезия-137 в организме людей различных групп коренного населения Ненецкого национального округа в 1965 г. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Атомиздат, М., 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1188.
133. Liden, K., M. Gustafsson, Relationships and seasonal variation of cesium-137 in lichen, reindeer and man in Northern Sweden, 1961 to 1965, pp. 193-208 *in* *Radioecological Concentration Processes*. B. Aberg, F. P. Hungate, eds., Pergamon Press, Oxford, 1967.
134. Hanson, W. C., Cesium-137 in Alaskan lichens, caribou and Eskimos. *Health Physics* 13: 383-389 (1967).
135. Книжников, В. А., М. А. Невструева, П. В. Рамзаев и др., Цезий-137 в цепочке "лишайник-олень-человек" на Крайнем Севере СССР (1961-1968 гг.). Личное сообщение.
136. Cook, C. S., Basic characteristics of nuclear radiation from fallout, pp. 65-83 *in* *Radiological Protection of the Public in a Nuclear Mass Disaster, Proceedings of a Symposium, Interlaken, Switzerland, 26 May-1 June 1968*. H. Brunner, S. Prêtre, eds., EDMZ, Bern.
137. Beck, H., G. de Planque, The radiation field in air due to distributed gamma-ray sources in the

- ground. Health and Safety Laboratory, USAEC report HASL-195 (1968).
138. Beck, H. L., Environmental gamma radiation from deposited fission products, 1960-1964. *Health Physics* 12: 313-322 (1966).
 139. Федоров, Г. А., И. Е. Константинов, В. В. Павлов, Методика расчета и определение доз внешнего облучения от гаммаизлучающих продуктов деления, вышедших в умеренном поясе северного полушария в 1962-1965 гг. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Атомиздат, М., 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L.1197.
 140. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Annex F, Part III, paragraph 19. General Assembly official records, 17th session, Suppl. No. 16 (A/5216). United Nations, N. Y., 1962.
 141. Росянов, С. П., В. К. Виноградова, Л. И. Густова и др., Распределение стронция-90 и цезия-137 по профилю почв в природных условиях в 1964 г. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Атомиздат, М., 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L.1169.
 142. Брендаков, В. Ф., А. В. Дибцева, В. И. Свищева и др., Вертикальное распределение и оценка подвижности продуктов ядерных взрывов в некоторых типах почв Советского Союза. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, М., 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L.1258.
 143. National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Radioactivity Survey Data in Japan No. 15: 8-9 (May 1967).
 144. National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Radioactivity Survey Data in Japan No. 19: 10-11 (May 1968).
 145. Gibson, J. A. B., J. E. Richards, J. Docherty, Nuclear radiation in the environment: Beta and gamma-ray dose rate and air ionization from 1951 to 1968. *Health Physics and Medical Division, AERE-R 5807*.
 146. Swedjemark, G. A., B. Hakansson, Gamma radiation at ground level in Sweden in 1968. Primary data report *in* *Arsrapport 1968*. Statens stralskyddsinstitut rapport SSI: 1969-014 (1969).
 147. Craig, H., The natural distribution of radio-carbon and the exchange time of carbon dioxide between atmosphere and sea. *Tellus* 9: 1 (1957).
 148. Plesset, M. S., A. L. Latter, Transient effects in the distribution of carbon-14 in nature. *Proc. Nat'l. Acad. Sci.* 46: 232-241 (1960).
 149. Nydal, R., Further investigation on the transfer of radio-carbon in nature. *J. Geophysical Res.* 73: 3617-3635 (1968).
 150. Young, J. A., A. W. Fairhall, Radiocarbon from nuclear weapons test. *J. Geophysical Res.* 73: 1185-1200 (1968).
 151. Keeling, C. D., B. Bolin, The simultaneous use of chemical tracers in oceanic studies. II. A three-reservoir model of the north and south Pacific Oceans. *Tellus* 20: 17-54 (1968).
 152. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Annex A, paragraph 69. General Assembly document, 19th session, Suppl. No. 14 (A/5814). United Nations, N.Y., 1964.
 153. Junge, C. E., G. Czeplak, Some aspects of the seasonal variation of carbon dioxide and ozone. *Tellus* 20: 422-434 (1968).
 154. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Annex B, paragraph 122. General Assembly document, 21st session, Suppl. No. 14 (A/6314). United Nations, N.Y., 1966.
 155. Drobinski, J. C., Radiocarbon in the environment. *Radiological Health Data and Reports* 7: 10-12 (1966).
 156. Nydal, R., Personal communication.
 157. Thompson, S. E., Effective half-life of fallout radionuclides on plants with special emphasis on iodine-131. University of California, Lawrence Radiation Laboratory report UCRL-12388 (1965).
 158. Koranda, J. J., Agricultural factors affecting the daily intake of fresh fallout by dairy cows. University of California, Lawrence Radiation Laboratory report UCRL-12479 (1965).
 159. Ekman, L. A., A. Eriksson, L. Fredriksson *et al.*, Studies on the relationship between iodine-131 deposited on pasture and its concentration in milk. *Health Physics* 13: 701-706 (1967).
 160. Evans, T. C., R. M. Kretzschmar, R. F. Hodges *et al.*, Radiiodine uptake studies of the human fetal thyroid. *J. Nucl. Med.* 8: 157-165 (1967).
 161. Kay, C., S. Abrahams, P. McClain, The weight of normal thyroid glands in children. *Arch. Pathology* 82: 349-352 (1966).
 162. Neill, R. H., P. B. Robinson, Radiation doses to children's thyroids from iodine-131 in milk. *Radiological Health Data and Reports* 10: 1-9 (1969).
 163. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Annex A, paragraph 181. General Assembly official records, 19th session, Suppl. No. 14 (A/5814). United Nations, N.Y., 1964.
 164. Palmer, H. E., T. M. Beasley, Iron-55 in man and the biosphere. *Health Physics* 13: 889-896 (1967).
 165. Wrenn, M. E., N. Cohen, Iron-55 from nuclear fallout in the blood of adults: dosimetric implications and development of a model to predict levels in blood. *Health Physics* 13: 1075-1082 (1967).
 166. Brill, W. A., Summary of iron-55 contamination in the environment and levels in humans. *Radiological Health Data and Reports* 9: 195-201 (1968).

167. Hoang, C. T., J. Servant, J. Labeyrie, Evaluation de la retombée mondiale du ^{55}Fe à la suite des essais nucléaires dans l'atmosphère des années 1961 et 1962. *Health Physics* 15: 323-332 (1968).
168. Palmer, H. E., J. C. Langford, Levels of iron-55 in humans, animals and food 1964-1967. *Radiological Health Data and Reports* 9: 387-390 (1968).
169. Jaakkola, T., ^{56}Fe in Lapps and Southern Finns and their diet, pp. 1-15 in *Radioactive foodchains in the subarctic environment—Annual report for the period Aug. 15, 1967-Aug. 14, 1968*. Department of Radiochemistry, University of Helsinki.
170. Jaakkola, T., Iron-55 in organs of reindeer, elk and fish and in vegetation analyzed during 1967 and 1968, pp. 16-23 in *Radioactive foodchains in the subarctic environment—Annual report for the period Aug. 15, 1967-Aug. 14, 1968*. Department of Radiochemistry, University of Helsinki.
171. DeBortoli, M., P. Gaglione, A. Malvicini, Some data and comments on sodium-22 in food chains. *Health Physics* 12: 353-359 (1966).
172. Neilson, H., H. M. Yakabe, Detection of manganese-54 in food samples. *Health Physics* 12: 98-99 (1966).
173. Kauffmann, P. E., P. J. Magno, Plutonium-239 in total diet and milk. *Radiological Health Data and Reports* 8: 191-194 (1967).
174. Coleman, J. R., R. Liberace, Nuclear power production and estimated krypton-85 levels. *Radiological Health Data and Reports* 7: 615-621 (1966).
175. Volchok, H. L., M. T. Kleinman, Sr-90 in surface air; 1963-1967, pp. 1-17-27 in *Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL 204, January 1, 1969*; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1241.
176. Danish Atomic Energy Commission, Research Establishment Risø, Data compiled from Risø reports numbers 14, 24, 31, 63, 85, 107, 130, 154, 180.
177. Kulp, J. L., A. R. Schulert, E. J. Hodges, Sr-90 in man. IV. *Science* 132: 448-454 (1960).
178. Марей, А. Н., В. К. Борисов, К вопросу о содержании стронция-90 в костной ткани населения г. Москвы в 1968 году. *Личное сообщение*.
179. Jeanmaire, L., Teneur en strontium 90 d'os humains prélevés de 1962 à 1966. Centre d'études nucléaires de Fontenay-aux-Roses. *Rapport CEA-R 3381 (1967)*.
180. Марей, А. Н., В. К. Борисов, Р. М. Бархударов, Стронций-90 в костной ткани населения Советского Союза (1957-1967 гг.). Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, М., 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1244.
181. Hardy, E. P. Jr., J. Rivera, Fallout program quarterly summary report HASL 207, April 1, 1969; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1278.
182. Booth, A. H., E. R. Samuels, Fallout strontium-90 levels in Canada. Paper presented at the Joint WHO/IAEA/FAO Seminar on Agricultural and Public Health Aspects of Environmental Contamination by Radioactive Materials, Vienna, 22-30 March 1969.
183. Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canada, Radiation Protection Division, Data from Radiation Protection Programs, vol. 4, No. 5 (1966).
184. National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan, Radioactivity Survey Data in Japan No. 18 (Feb. 1968).
185. Швыдко, Н. С., А. А. Перова, Ч. Я. Дикая и др., Изменение концентрации стронция-90 и цезия-137 в различных продуктах питания в период с 1957 по 1967 гг. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Атомиздат, М., 1969.
186. United States Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Data compiled from various Radiological Health Data and Reports, vols. 1 through 10 (1969).
187. Mattern, F. C. M., R. Drost, L. Strackee, ^{90}Sr and ^{137}Cs in the human diet in the Netherlands during 1962, 1963, 1964, 1965, 1966 and 1967. Rijks Instituut voor de Volksgezondheid, Utrecht, reports RA-21, 32, 33, 27, 30, 34, respectively.
188. Agricultural Research Council, Radiobiological Laboratory, Data compiled from various ARCRL reports.
189. Книжников, В. А., Э. В. Петухова, Ю. С. Степанов и др., Поступление стронция-90 и цезия-137 с пищевым рационом населению Советского Союза в 1965-1966 гг. в результате стратосферных выпадений. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Атомиздат, М., 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1186a.
190. Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canada, Radiation Protection Division, Data from Radiation Protection Programs, vol. 5, No. 3, March 1967.
191. Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canada, Radiation Protection Division, Data from Radiation Protection Programs, vol. 6, No. 2, February 1968.
192. Medical Research Council, Assay of strontium-90 in human bone in the United Kingdom. *Monitoring Reports Nos. 1-16*. HMSO, London.
193. Hardy, E. P. Jr., J. Rivera, Fallout program quarterly summary report HASL 182, July 1, 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1150.
194. Hardy, E. P. Jr., J. Rivera, Fallout program quarterly summary report HASL 197, July 1, 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1227.
195. Der Bundesminister für wissenschaftliche Forschung, Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung. *Bericht IV/67*.
196. Pribilla, O., Über die Kontamination menschlicher Gewebe und einer Standardernährung mit Fall-out Bestandteilen in des Zeit von 1958 bis

1966. Bundesministerium für wissenschaftliche Forschung, BMwF-FB K 67-70 (August 1967).
197. Pribilla, O., Personal communication.
 198. Linięcki, J., W. Czosnowska, W. Karniewicz, *Nukleonika* 6: p. 57 (1961).
 199. Linięcki, J., W. Karniewicz, Sr-90 in human bones in Poland. Results for 1960 and 1961. *Nukleonika* 8: 401-410 (1963).
 200. Linięcki, J., W. Karniewicz, Sr-90 in human bones in Poland from 1962 through 1964. *Nukleonika* 11: 203-211 (1966).
 201. Linięcki, J., Personal communication.
 202. Aarkrog, A., J. Lippert, Environmental radioactivity in the Faroes in 1965. Danish Atomic Energy Commission, Risö report No. 131 (1966).
 203. Aarkrog, A., J. Lippert, Environmental radioactivity in the Faroes in 1966. Danish Atomic Energy Commission, Risö report No. 155 (1967).
 204. Aarkrog, A., J. Lippert, Environmental radioactivity in the Faroes in 1967. Danish Atomic Energy Commission, Risö report No. 181 (1968).
 205. Aarkrog, A., J. Lippert, Environmental radioactivity in Greenland in 1965. Danish Atomic Energy Commission, Risö report No. 132 (1966).
 206. Aarkrog, A., J. Lippert, Environmental radioactivity in Greenland in 1966. Danish Atomic Energy Commission, Risö report No. 156 (1967).
 207. Aarkrog, A., J. Lippert, Environmental radioactivity in Greenland in 1967. Danish Atomic Energy Commission, Risö report No. 182 (1968).
 208. Castrén, O., O. Paakkola, Radioactivity of Finnish milk 1966 and 1967 in Studies on Environmental Radioactivity in Finland 1966 and 1967. *Säteilyfysiikan laitos*, Helsinki, report SFL-A8 and SFL-A12.
 209. Paakkola, O., Personal communication.
 210. Theodorsson, P., Personal communication.
 211. Hvinden, T., A. Lillegraven, Cesium-137 and strontium-90 in Norwegian milk, 1960-1968. Norwegian Defense Research Establishment report F-513 (1969).
 212. Bundesministerium für Soziale Verwaltung, Radioaktivitätsmessungen in Österreich. 6. Jahresbericht 1965. Vienna, 1966.
 213. Thompson, J. C., Comparison of iodine-131 intake from milk and non-milk foods. *Health Physics* 14: 483-488 (1968).
 214. Le service de Chimie de l'Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie, Le département des mesures du C.E.N., Radiocontamination de la chaîne alimentaire en Belgique — Années 1965-1966.
 215. Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canada, Radiation Protection Division, Data from Radiation Protection Programs, vol. 5, March 1967.
 216. Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canada, Radiation Protection Division, Data from Radiation Protection Programs, vol. 3, Nos. 1-12; vol. 4, Nos. 1-11 (Feb. 1965-Nov. 1966).
 217. Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canada, Radiation Protection Division, Data from Radiation Protection Programs, vol. 4, No. 12 (Dec. 1965) and vol. 5, Nos. 2-9 (Feb.-Sept. 1967).
 218. Das Gupta, A. K., Personal communication.
 219. Booth, A. H., Personal communication.
 220. Müller, J., Personal communication.
 221. Aarkrog, A., J. Lippert, Environmental radioactivity in Denmark in 1965. Danish Atomic Energy Commission, Risö report No. 130 (1966).
 222. Aarkrog, A., J. Lippert, Environmental radioactivity in Denmark in 1966. Danish Atomic Energy Commission, Risö report No. 154 (1967).
 223. Der Bundesminister für wissenschaftliche Forschung, Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung, Bericht IV/65 of 4.3.66 and Bericht III/66 of 6.12.66.
 224. Der Bundesminister für wissenschaftliche Forschung, Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung, Bericht IV/66 of 8.3.67 and Berichte I, II and III, 1967 of 8.6.67, 1.9.67 and 6.12.67, respectively.
 225. Pellerin, P., M. L. Remy, P. Ervet *et al.*, Premier bilan de sept années de recherche sur les niveaux de la contamination du milieu ambiant et de la chaîne alimentaire par les retombées radioactives sur le territoire français. Rapport SCPRI No. 115; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1225.
 226. Pellerin, P., Personal communication.
 227. Coulon, R., Personal communication.
 228. Prulov, Y., M. Stiller, Sr⁹⁰ and Cs¹³⁷ concentrations in milk, pp. 243-244 in Research Laboratories Annual Report, January-December 1965. Israel Atomic Energy Commission report IA-1082.
 229. Feige, Y., Personal communication.
 230. Comitato Nazionale Energia Nucleare, Data on environmental radioactivity collected in Italy (January-June 1965). Report PROT.SAN./02/66 (June 1966); (July-December 1965). Report PROT.SAN./10/66 (October 1966); (January-June 1966). Report PROT. SAN./01/67 (March 1967); (July-December 1966). Report PROT.SAN./12/67 (April 1967).
 231. National Institute of Radiological Sciences, Japan, Radioactivity Survey Data in Japan No. 7 (May 1965).
 232. National Institute of Radiological Sciences, Japan, Radioactivity Survey Data in Japan No. 13 (Nov. 1966); No. 14 (Feb. 1967); No. 15 (May 1967); No. 17 (Nov. 1967); No. 20 (Aug. 1968).
 233. Mattern, F. C. M., R. Drost, L. Strackee, ⁹⁰Sr and ¹³⁷Cs in the human diet in the Netherlands during 1967. Report RA-34. Rijks Instituut voor de Volksgezondheid, Utrecht, 1968.
 234. Hagberg, N., Halten av cesium-137 i mejerimjolk 1968. Intern basrapport, SSI : 1969-003 in Arsrapport 1968. Statens stralskyddsinstitut rapport SSI : 1969-014 (Mars 1969).

235. Suomela, J., Halten av strontium-90 i mejerimjök: 1968. Intern basrapport, SSI : 1969-006 *Ibid.*
236. Wortley, G., Dietary levels of strontium-90, caesium-137 and iodine-131 for the years 1965-68. Final report covering period 1.1.65-28.2.69. Joint FAO/IAEA Division of Atomic Energy in Food and Agriculture, 6.3.69.
237. Мухин, И. Е., Л. И. Наговицина, Содержащие стронция-90 в глобальных выпадениях на территории Украинской ССР в 1963-1966 гг. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Атомиздат, М., 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1199.
238. Agricultural Research Council Radiobiological Laboratory, Annual report for 1966. ARCRL 17; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1145.
239. Книжников, В. А., Э. В. Петухова, Ю. С. Степанов и др., Поступление стронция-90 с пищевым рационом населению СССР в 1959-1967 гг. в результате стратосферных выпадений. Личная передача.
240. United States Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Radiological Health Data and Reports for 1965, 1966, 1967 and 1968.
241. Appendix D, Radiostrontium in milk and tap water, p. D-2 in Health and Safety Laboratory report HASL-207; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1278/Add.1.
242. Mahmoud, K. A., M. K. Meloukhia, S. A. Abdel-Latif *et al.*, Fallout and radioactive content of food chain in U.A.R. during the year 1966. Environment Laboratories, Radiation Protection and Civil Defence Dept. U.A.R. Atomic Energy Establishment report U.A.R.S.C.E.A.R. vol. 9-1, June 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1162.
243. Rivera, J., Strontium-90 to calcium ratios in human vertebrae — results for 1968. To be published in Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL 210, July 1, 1969.
244. Mahmoud, K. A., M. K. Meloukhia, S. A. Abdel-Latif *et al.*, Strontium-90 levels of fallout and of food diet in U.A.R. during the year 1968. Radiation Protection and Civil Defence Department, U.A.R. Atomic Energy Establishment report U.A.R.S.C.E.A.R. vol. 10-1, March 1969; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1280.
245. Nulman, R. M., Z. P. Báez, Sr-90 content in milk in Mexico; Comisión Nacional de Energía Nuclear, México, report No. 230 (1966).
246. Mishra, U. C., A. S. Deshpande, R. Kerala Varma *et al.*, Cesium-137 and potassium in milk. Bhabha Atomic Research Centre report B.A.R.C.-278; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1165.
247. Fletcher, W., W. J. Gibbs, J. R. Moroney *et al.*, Strontium-90 in the Australian environment during 1965. The Australian J. Sci. 29 : 319-325 (1967); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1155.
248. Fletcher, W., W. J. Gibbs, J. R. Moroney *et al.*, Strontium-90 in the Australian environment during 1966. The Australian J. Sci. 30: 307-313 (1968); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1219.
249. Fletcher, W., W. J. Gibbs, J. R. Moroney *et al.*, Strontium-90 in the Australian environment during 1967. The Australian J. Sci. 31: 174-179 (1968); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1268.
250. Bonnyman, J., J. C. Duggleby, J. Molina-Ramos *et al.*, Concentrations of caesium-137 in rain-water and milk in Australia during 1968. To be published in Australian J. Sci.
251. Kamath, P. R., I. S. Bhat, A. A. Khan *et al.*, Preoperational search for baseline radioactivity, critical food and population group at the Tarapur atomic power station site. Atomic Energy Establishment, Trombay, report A.E.E.T.-268 (1966).
252. Commissariat à l'Énergie atomique, Département de la protection sanitaire, Section de contrôle sanitaire, Surveillance de la chaîne alimentaire — années 1966 et 1967.
253. Prulov, Y., M. Stiller, Sr⁹⁰ and Cs¹³⁷ in food, p. 244 in Research Laboratories Annual Report January-December 1965. Israel Atomic Energy Commission report IA-1082.
254. Health and Safety Laboratory, Fallout program quarterly summary reports HASL-161 (1 July 1965); HASL-164 (1 Oct. 1965); HASL-165 (1 Jan. 1966); HASL-171 (1 April 1966); HASL-173 (1 Oct. 1966); HASL-174 (1 Jan. 1967).
255. Health and Safety Laboratory, Fallout program quarterly summary report HASL-182, July 1, 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1150.
256. Agricultural Research Council Radiobiological Laboratory, Annual report 1965-66. Report ARCRL 16 (1966); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1122.
257. National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan, Radioactivity Survey Data in Japan Nos. 7 (May 1965); 13 (Nov. 1966); 15 (May 1967); 17 (Nov. 1967); 20 (Aug. 1968).
258. Salo, K., Personal communication.
259. Kvåle, E., A. C. Pappas, Personal communication.
260. Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canada, Radiation Protection Division, Data from Radiation Protection Programs, vol. 5, No. 3 (1967).
261. Pribilla, O., Personal communication.
262. National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan, Radioactivity Survey Data in Japan No. 17 (Nov. 1967).
263. Liniecki, J., Personal communication.
264. Medical Research Council, Assay of strontium-90 in human bone in the United Kingdom. Results

- for 1965, part 1, with some further results for 1963 and 1964. Monitoring report No. 12; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1098. Also—Assay of strontium-90 in human bone in the United Kingdom. Results for 1965, part II. Monitoring report No. 13; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1123.
265. Medical Research Council, Assay of strontium-90 in human bone in the United Kingdom. Results for 1966, part II, with some further results for 1965. Monitoring report No. 15 (1967); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1209.
266. Medical Research Council, Assay of strontium-90 in human bone in the United Kingdom, Results for 1967. Monitoring report No. 16. HMSO, London, 1969; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1282.
267. Марей, А. Н., Б. К. Борисов, Р. М. Бархударов, Стронций-90 в костной ткани населения Советского Союза (1957-1967 гг.). Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, М., 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1244.
268. Rivera, J., Sr⁹⁰ in human vertebrae—1965 results, pp. I-141-146 in Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL 172, July 1, 1966; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1105.
269. Rivera, J., Sr⁹⁰ in human vertebrae—1966 results, pp. I-10-17 in Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL 182, July 1, 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1150.
270. Hardy, E. P. Jr., J. Rivera, Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL 197, July 1, 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1227.
271. Hardy, E. P. Jr., J. Rivera, Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL 207, April 1, 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1278.
272. Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canada, Radiation Protection Division, Data from Radiation Protection Programs, vol. 6, No. 11, November 1968.
273. Colard, J., Personal communication.
274. Mohindra, V. K., J. H. Gordon, Cesium-137 levels in the Canadian North, January to June 1965, pp. 3-14 in Data from Radiation Protection Programs, vol. 3, No. 10, Oct. 1965.
275. Häsanen, E., J. K. Miettinen, The body burden of caesium-137 in people of southern Finland, pp. 183-192 in Assessment of Radioactivity in Man, vol. II. IAEA, Vienna, 1964.
276. Suomela, M., Caesium-137 and potassium body burden in some Helsinki inhabitants 1965-66, pp. 45-48 in Studies on environmental radioactivity in Finland 1966. Report SFL-A8 (Oct. 1967). Institute of Radiation Physics, Helsinki.
277. Suomela, M., Personal communication.
278. Pellerin, P., Personal communication.
279. Feige, Y., Personal communication.
280. Melandri, C., O. Rimondi, *In vivo* measurement of Cs¹³⁷ with human body counter, pp. 143-145 in Assessment of Radioactivity in Man, vol. II. IAEA, Vienna, 1964.
281. National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Radioactivity Survey Data in Japan No. 7: 22-26 (May 1965).
282. National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Radioactivity Survey Data in Japan No. 14: 8-10 (Feb. 1967).
283. Karniewicz, W., Caesium-137 in population of Lodz (Poland) in 1963 and 1964. Nukleonika 10: 35-49 (1965).
284. Magi, A., Observations on the Cs¹³⁷ body burden of a control group in Stockholm. National Institute of Radiation Protection, Stockholm, report SSI: 1968-022 (1968).
285. Swedjemark, G. A., G. Eklund, The cesium-137 body burden of a control group in Stockholm, 1968. Primary data report. Rapport SSI: 1969-012 in Arsrapport 1968. Statens stralskyddsinstitut rapport SSI: 1969-014 (Mars 1969).
286. Сивинцев, Ю. В., В. А. Капарейкин, О. М. Арутинов, Изменение концентрации Cs-137 в организме человека. Радиобиология 6: 822-825 (1966).
287. Прокофьев, О. Н., М. А. Невструева, А. А. Перова и др., Цезий-137 глобальных выпадений в продуктах питания и организме человека. Личное сообщение.
288. Morsy, S. M., M. Y. Abu-Bakr, Levels of potassium and caesium-137 in man in U.A.R. during year 1968. U.A.R. Atomic Energy Establishment, Radiation Protection Department report U.A.R.S.C.E.A.R., vol. 10-2 (April 1969); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1281.
289. Rundo, J., D. Newton, Increase in the caesium-137 content of man due to radioactive fall-out 1962-1964. Nature 203: 537-538 (1964).
290. Rundo, J., F. M. Turner, Caesium and potassium — fallout levels, pp. 33-36 in Health Physics and Medical Division Progress report January-December, 1967. Atomic Energy Research Establishment, Harwell, report AERE-PR/HPM 12 (1968).
291. Chandler, R. P., D. R. Snavelly, Summary of cesium-137 and strontium-90 concentrations reported in certain Alaskan populations and foodstuffs 1961-1966. Radiological Health Data and Reports 7: 675-690 (1966).
292. Rechen, H. J. L., R. L. Mikkelsen, O. C. Briscoe *et al.*, Cesium-137 concentrations in Alaskans during the spring of 1967. Radiological Health Data and Reports 9: 705-717 (1968).
293. Bird, P. M., Studies of fallout ¹³⁷Cs in the Canadian North. Arch. Environ. Health 17: 631-638 (1968).
294. Worthley, B., Personal communication.
295. République française, Retombées radioactives à la suite des tirs nucléaires en Polynésie. Années 1967 et 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1276.

296. Bryant, F. J., J. F. Loutit, The entry of Sr-90 into human bone. Proc. Roy. Soc. B 159 : 449-465 (1964).
297. Bryant, F. J., L. J. Dwyer, J. H. Martin *et al.*, Strontium-90 in the Australian environment, 1957-58. Nature 184 : 755-760 (1959); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 316.
298. Bryant, F. J., L. J. Dwyer, D. J. Stevens *et al.*, Strontium-90 in fall-out and in man in Australia, January 1959-June 1960. Nature 190: 754-757 (1961); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 653.
299. Bryant, F. J., L. J. Dwyer, D. J. Stevens *et al.*, Measurements of strontium-90 in the Australian environment up to December 1960. Nature 193: 188 (1962); *v.e.* United Nations Document A/AC.82/G/L. 745.
300. Bryant, F. J., J. R. Moroney, D. J. Stevens *et al.*, Strontium-90 in the Australian environment during 1961. The Australian J. Sci. 26: 69-74 (1963); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 875.
301. Bryant, F. J., W. J. Gibbs, J. R. Moroney *et al.*, Strontium-90 in the Australian environment during 1962. The Australian J. Sci. 27: 1-6 (1964); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 955.
302. Bryant, F. J., W. J. Gibbs, J. R. Moroney *et al.*, Strontium-90 in the Australian environment during 1963. The Australian J. Sci. 27: 222-225 (1965); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1011.
303. Fletcher, W., W. J. Gibbs, J. R. Moroney *et al.*, Strontium-90 in the Australian environment during 1964. The Australian J. Sci. 28: 417-424 (1966); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1115.
304. Kulp, J. L., A. R. Schulert, Strontium-90 in man and his environment. Vol. II: Analytical data, p. 232. USAEC report NYO-9934 (1961); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 739.
305. Grummitt, W. E., Strontium and barium in Canadian diet and bone. Proc. 1961 Fallout Conference, Division of Biology and Medicine, USAEC, Washington, D.C.
306. Hiyama, Y., H. Hayami, N. Yamagata *et al.*, Japanese dietary habits and the fall-out problem. J. Rad. Res. 3: 61-67 (1961).
307. Hiyama, Y., comp., Annual and geographical change of Sr⁹⁰ dietary intake of Japanese; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 477.
308. Bryant, F. J., A. C. Chamberlain, G. S. Spicer *et al.*, Strontium in diet. Brit. Med. J. I: 1371-1375 (1958).
309. Burton, J. D., R. S. Russell, The use of measurements of stable strontium in diet and in bone to infer the extent of discrimination between strontium and calcium in metabolic processes, pp. 73-78 in Agricultural Research Council Radiobiological Laboratory Annual report 1963-64. Report ARCRL 12; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 964.
310. Alexander, G. V., R. E. Nusbaum, The relative retention of strontium and calcium in human bone tissue. J. Biol. Chem. 234: 418-421 (1959).
311. Hardy, E. P. Jr., J. Rivera, W. R. Collins Jr., Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-138, July 1, 1963; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 842.
312. Rivera, J., J. H. Harley, Specific activity studies, p. 25 in Health and Safety Laboratory report HASL-163. The HASL Bone Program 1961-1964, August 16, 1965.
313. United States Atomic Energy Commission, Health and Safety Laboratory, Data compiled from various HASL fallout quarterly summary reports.
314. Pellerin, P., Personal communication.
315. Volchok, H., Personal communication.
316. Gustafson, P. F., ¹³⁷Cs in the US diet 1961-1968 and the influence of climatic and agricultural factors. FAO/IAEA/WHO Seminar: Agricultural and Public Health Aspects of Environmental Contamination by Radioactive Materials. Vienna, 22-30 March 1969.
317. Spiers, F. W., Dose to bone from strontium-90: implications for the setting of the maximum permissible body burden. Rad. Res. 28: 624-642 (1966).
318. Рамзаев, П. В., Д. К. Попов, М. С. Ибатуллин, Концентрация цезия-137 в волосах человека как индикатор количества этого изотопа в организме. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Атомиздат, М., 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1257.

Annexe B

EFFETS DES RAYONNEMENTS IONISANTS SUR LE SYSTEME NERVEUX

TABLE DES MATIERES

	<i>Paragraphes</i>		<i>Paragraphes</i>
I. — INTRODUCTION	1-11	c) Effets tardifs (retardés) de l'irradiation	89-92
II. — EFFETS SUR LE SYSTEME NERVEUX EN COURS DE DEVELOPPEMENT	12-72	d) Processus réparateurs	93-98
A. <i>Résultats expérimentaux</i>	12-38	3. Effets fonctionnels	99-114
1. Altérations structurales	12-21	B. <i>Nerfs périphériques, synapses et récepteurs</i>	115-123
2. Altérations fonctionnelles	22-38	IV. — ACTION DES RAYONNEMENTS COMME STIMULUS DES ORGANES SENSORIELS	124-133
B. <i>Effets sur l'homme</i>	39-72	A. <i>Vision</i>	125-127
1. Irradiation prénatale	39-63	B. <i>Olfaction</i>	128-129
2. Irradiation pendant l'enfance	64-72	C. <i>Systèmes sensoriels et réactions de comportement</i>	130-133
III. — EFFETS SUR L'ORGANISME ADULTE	73-123	V. — EFFETS SYSTÉMIQUES	134-154
A. <i>Système nerveux central</i>	73-114	A. <i>Effets sur les animaux</i>	135-149
1. Le syndrome de l'irradiation du système nerveux central	73-78	B. <i>Effets sur l'homme</i>	150-154
2. Modifications structurales	79-98	VI. — CONCLUSIONS	155-159
a) Modifications cellulaires et sub-cellulaires	79-86	TABLEAUX	<i>Pages</i> 90
b) Modifications histologiques et modifications métaboliques connexes	87-88	RÉFÉRENCES	93

I. — Introduction

1. Les rayonnements ionisants produisent des effets qui intéressent tous les appareils et systèmes de l'organisme. La nature et la fréquence de ces effets dépendent étroitement de la dose absorbée et des conditions d'exposition. Le présent exposé a pour objet de décrire certains aspects de la réaction du système nerveux à l'irradiation, d'apprécier cette réaction dans ce qu'elle a de dangereux pour l'individu et d'examiner la possibilité d'évaluer la fréquence probable de certains effets déterminés en fonction de la dose, en d'autres termes de déterminer les risques pour l'homme.

2. Les effets des rayonnements sur le système nerveux ont été examinés brièvement par le Comité dans son rapport de 1962 à l'Assemblée générale¹ à propos des répercussions somatiques. Depuis lors, les connaissances ont fait d'importants progrès. En conséquence, on apprécie mieux l'importance des effets nocifs que les rayonnements peuvent avoir sur le système nerveux et ses fonctions, et il a paru intéressant de les étudier d'une façon plus détaillée. Cependant, le champ des observations est si vaste qu'il a fallu se restreindre et

ne traiter que les sujets qui présentent un rapport direct avec les activités du Comité.

3. L'étude des effets neurologiques des rayonnements sur le système nerveux est rendue particulièrement difficile par la complexité morphologique et fonctionnelle du système nerveux, par les rapports étroits qui l'unissent aux autres appareils de l'organisme et par la multiplicité des expressions que peuvent prendre ses altérations.

4. L'irradiation du système nerveux ne provoque généralement de lésions létales qu'à des doses largement supérieures à celles qui causent dans d'autres organes des altérations incompatibles avec la vie. Cependant, il se produit des remaniements structuraux et fonctionnels graves. Il n'est pas toujours possible de faire apparaître les rapports entre ces deux types de modifications. Parfois, la réaction du système nerveux est secondaire à l'atteinte d'autres tissus, si bien que la dose reçue par le tissu nerveux ne signifie rien en pareil cas quant à la mesure du risque pour un effet donné.

5. Les altérations fonctionnelles radio-induites du système nerveux sont très diverses et souvent réversibles.

Qualifier de "dommage" telle ou telle de ces altérations et la considérer comme un danger, est en grande partie une question d'appréciation. Ainsi, diverses modifications fonctionnelles ne sont que des réactions physiologiques transitoires de certains récepteurs au stimulus que constituent les rayonnements et que l'organisme ne reconnaît pas comme différent des stimuli que ces récepteurs sont normalement destinés à percevoir. Cette forme de réaction ne saurait guère être considérée comme une "lésion" dans des circonstances normales, mais elle peut être dangereuse dans certaines situations exceptionnelles, par exemple au cours d'un vol spatial, où le pilote doit pouvoir contrôler pleinement ses réactions aux perceptions sensorielles.

6. Dans le présent exposé, les altérations radio-induites du système nerveux seront examinées essentiellement du point de vue des altérations fonctionnelles durables qui peuvent en résulter pour l'individu. On traitera ici aussi bien des doses élevées que des doses faibles, mais ce sont sans doute les doses faibles qui sont les plus intéressantes, car c'est à elles que la population est exposée. Comme dans les précédents rapports du Comité, on considérera comme faibles les doses inférieures ou égales à 50 rads. Cette distinction entre les doses élevées et les doses faibles a simplement pour objet de tracer une ligne de démarcation entre les irradiations qui produisent des effets cliniques précoces, dits aigus, et les autres.

7. Les données relatives à la réaction du système nerveux de l'homme aux rayonnements ionisants et aux effets des rayonnements sur ce système sont très peu nombreuses; elles proviennent essentiellement de quatre sources: a) les survivants des bombardements nucléaires d'Hiroshima et de Nagasaki; b) les malades ayant subi des irradiations médicales; c) les individus exposés dans l'exercice de leur profession; d) les victimes d'irradiations accidentelles. Aucun de ces groupes ne constitue un matériel d'étude parfait. La dosimétrie n'est pas toujours connue avec précision et, le plus souvent, l'irradiation s'est produite, pour des raisons évidentes, dans des conditions mal contrôlées.

8. Les survivants des bombardements nucléaires (groupe a) n'ont pas été exposés seulement aux rayonnements, mais aussi à l'onde de choc et à l'onde calorifique et d'une manière générale à l'ébranlement d'une catastrophe sans précédent dans leur existence. Les traumatismes qui en résultaient ont pu agir sur leur système nerveux de diverses manières. Lorsque les patients ont été exposés à des irradiations à des fins de thérapeutique ou de diagnostic (groupe b), il est souvent difficile de distinguer les effets de l'irradiation des conséquences de l'état de santé ou de la maladie justifiant le recours à l'irradiation. Dans le cas d'irradiations médicales et notamment de celles remontant à de nombreuses années, on met souvent en doute l'exactitude des données dosimétriques. Il est souvent difficile de trouver des groupes témoins appropriés: ceux dont on doit se contenter risquent de faire aboutir à des conclusions partiales, notamment lorsqu'on étudie certaines conséquences fonctionnelles sur lesquelles il est difficile d'établir un diagnostic objectif. Même avec des témoins convenables, il est recommandé d'utiliser des contrôles statistiques doubles et de travailler en double insu. Dans le cas de l'irradiation professionnelle (groupe c), il est également difficile de trouver des groupes témoins appropriés. La plupart des groupes professionnels ne reçoivent que des doses très faibles, et les groupes relativement peu nombreux qui ont été exposés à des doses plus importantes par le passé ont été irra-

diés à une époque où l'on ne pouvait guère disposer d'une surveillance dosimétrique satisfaisante. Dans le cas des victimes d'irradiations accidentelles graves (groupe d), on s'efforce de reconstituer la répartition des doses sur les lieux du travail et de déterminer l'emplacement occupé par les travailleurs exposés aux irradiations lorsque l'accident est survenu. Étant donné que les accidents résultent généralement de négligences, on ne peut que rarement déterminer avec précision la répartition des doses de rayonnement.

9. Toutes ces difficultés font qu'une grande partie des données relatives aux effets des rayonnements sur le système nerveux provient de l'expérimentation animale. Tant que les résultats ainsi enregistrés ne sont pas appuyés par des observations soigneusement contrôlées sur l'homme, il faut se montrer extrêmement circonspect dans l'extrapolation des conclusions à l'homme, car le comportement du système nerveux exposé aux rayonnements varie d'une espèce à l'autre et même d'une souche à l'autre. La prudence s'impose encore plus lorsqu'on utilise des observations, même négatives, sur les modifications radio-induites du comportement chez une espèce pour en tirer des conclusions sur la possibilité ou l'impossibilité d'effets analogues chez l'homme.

10. L'appréciation quantitative des taux d'induction d'altérations fonctionnelles ou structurales, et par conséquent, l'estimation des risques en question, suppose que l'on connaisse la relation dose-effet correspondante. Tel n'est généralement pas le cas pour le système nerveux. En effet, l'intervalle de doses à l'intérieur duquel les expériences ont été faites est le plus souvent très étroit; parfois même, on n'a employé qu'une valeur de la dose. Aucune considération théorique raisonnable ne permettant de penser a priori que la courbe dose-effet est une fonction simple, il n'est pas possible d'extrapoler utilement. D'autre part, l'interprétation convenable des résultats des études neurophysiologiques est souvent rendue difficile par l'absence d'analyse statistique, et parfois par l'impossibilité de connaître exactement les doses. Trop souvent, les rapports négligent de fournir des précisions sur le débit de dose, le mode de fractionnement et la qualité des rayonnements; en l'absence de ces précisions, il est pratiquement impossible de porter un jugement et de faire des comparaisons.

11. La plupart des résultats expérimentaux sont rapportés à l'exposition plutôt qu'à la dose, puisque c'est en général l'exposition (en röntgens) qui est déterminée en pratique, alors que c'est la dose (en rads) qui est la variable déterminante. Toutefois, dans le cas des petits animaux (souris et rats) et avec les types de rayonnements habituellement employés, on ne commet qu'une erreur négligeable aux fins considérées en admettant que la valeur numérique de l'exposition et celle de la dose sont les mêmes. Chaque fois que les circonstances l'autorisaient, nous avons donc assimilé les röntgens aux rads. Dans d'autres cas, nous avons conservé les mesures originales de l'exposition, mais en ajoutant les précisions fournies par les auteurs sur la tension, la filtration, la distance, etc. Sauf indication contraire, il s'agit toujours d'irradiation unique et de faible durée du corps entier. Les débits de dose ne sont indiqués que lorsqu'ils présentent un intérêt particulier. Lorsque la qualité des rayonnements n'est pas mentionnée, on peut supposer qu'il s'agit de rayons X ou de rayons gamma. Il en est ainsi dans la majorité des cas d'irradiation entraînant des répercussions sur le système nerveux.

II. — Effets sur le système nerveux en cours de développement^a

A. — RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

1. — *Altérations structurales*

12. Chez l'animal d'expérience, l'irradiation prénatale provoque des lésions dans un certain nombre d'organes et peut aboutir à des anomalies macroscopiques ou microscopiques à la naissance. Les cellules du système nerveux en développement présentent des réactions variables. Lorsqu'elles sont immatures, elles subissent un retard de la mitose ou deviennent incapables de se reproduire, en proportion importante, variable avec la dose. Surtout aux premiers stades du développement, les destructions cellulaires peuvent être suffisamment nombreuses pour empêcher la poursuite de l'évolution embryonnaire. Etant donné que les divers rudiments et ébauches des éléments du système nerveux n'ont pas tous la même activité mitotique, les conséquences ultimes de l'irradiation ne varient pas seulement avec la dose, mais aussi avec l'époque de l'exposition⁴. A mesure que la différenciation progresse et que les cellules en division sont moins nombreuses, la résistance des structures du système nerveux augmente. Finalement, les neurones parfaits sont généralement capables d'absorber des doses d'au moins 1 000 rads sans dommages structuraux apparents.

13. Les effets de l'irradiation prénatale ont été étudiés plus particulièrement chez la souris et chez le rat. Dans les deux espèces, on peut observer des malformations du système nerveux au cours du développement ultérieur. Les résultats publiés sur le rat sont plus nombreux que sur la souris, mais c'est probablement parce que les deux espèces ont été étudiées par des chercheurs différents, chacun avec ses propres techniques et ses propres objectifs.

14. Chez la souris, les études les plus détaillées⁵ ont essentiellement cherché à déterminer les rapports entre, d'une part, les anomalies du squelette et, d'autre part, la dose et l'âge prénatal. Elles indiquent que la plupart des malformations radio-induites se produisent au cours de la période principale d'organogenèse (entre 6½ et 12½ jours après la conception) et que, pendant cette période, l'intervalle au cours duquel une malformation donnée peut être provoquée par des doses de 200 rads est limité à 24-28 heures, mais s'élargit légèrement aux choses plus fortes. Pendant les six premiers jours de la vie intra-utérine, l'irradiation provoque une forte mortalité fœtale et très peu de malformations. Après

^a Les principales périodes du développement du système nerveux sont les suivantes^{2,3} :

a) *Période de division cellulaire.* — Au cours de cette période, les neurones atteignent à peu près leur nombre chez l'adulte. Cette multiplication se poursuit jusqu'à la naissance chez le rat, et jusqu'au 210^e jour après la conception chez l'homme.

b) *Période de croissance et de différenciation cellulaires.* — Au cours de cette période, les cellules cérébrales augmentent de taille et projettent rapidement des axones et des dendrites. Ces phénomènes se produisent pendant 10 jours après la naissance chez le rat et, chez l'homme, du 210^e jour après la conception jusqu'à la naissance.

c) *Période de myélinisation rapide.* — Le cerveau présente désormais une activité électrique décelable. La croissance cellulaire est considérablement ralentie. Cette période va de 10 à environ 120 jours après la naissance chez le rat, et de la naissance à 120 jours chez l'homme.

d) *Période de myélinisation lente.* — Il est difficile de déterminer exactement à quel moment ce dernier stade commence et finit. Chez le rat, la myélinisation est terminée entre 5 et 6 semaines après la naissance; chez l'homme, elle se termine entre 5 et 10 ans.

l'organogenèse, la radio-induction d'anomalies structurales est considérablement réduite et la fréquence des malformations diminue progressivement après le douzième jour de gestation.

15. D'autres chercheurs⁶⁻⁹ ont spécialement étudié les malformations du système nerveux central chez des souris irradiées à des moments divers entre le septième et le douzième jour de la gestation. Après avoir administré des doses de 200 ou 300 rads entre le septième et le neuvième jour, ils ont obtenu des exencéphalies, des myéلودysplasies avec spina bifida occulta, des encéphalocèles et des arhinencéphalies; l'irradiation plus tardive donnait plutôt des hydrocéphalies⁹. Des microphthalmies, anophthalmies et microcéphalies ont été observées à tous les stades pour les mêmes doses. Cependant, il y a des différences de succession chronologique entre les deux lignées étudiées : par exemple, l'une donnait deux maximums de fréquence de l'hydrocéphalie, tandis que l'autre n'en présentait qu'un.

16. Si la plupart des observateurs s'accordent à penser que les malformations ne peuvent être produites que pendant la période principale de l'organogenèse, certaines études^{10,11} ont fait apparaître des exencéphalies à la suite de doses de 15 rads appliquées 0,5 et 1,5 jour après la conception. Il semble cependant que ce soit un phénomène rare et irrégulier, et il n'a pas été possible jusqu'ici d'établir de relation nette entre la dose et le résultat. L'exencéphalie se produit spontanément dans certaines lignées de souris, et il semblerait même qu'elle subisse des fluctuations saisonnières¹². Il faudra donc faire des expériences à plus grande échelle et strictement contrôlées avant que l'on puisse admettre que l'irradiation subie avant la nidation est capable de provoquer des malformations importantes intéressant le système nerveux.

17. Chez le rat, la formation du système nerveux commence le dixième jour après la conception. Les conséquences de l'irradiation *in utero* sont fondamentalement semblables sur toutes les lignées étudiées. Une dose de 200 rads appliquée le huitième jour tue l'embryon, mais les doses plus faibles n'ont pas d'effet létal et ne produisent pas de malformations. En administrant 100 rads le neuvième jour, on obtient des malformations graves du cerveau antérieur et du sommet de la tête (anencéphalie, pseudocéphalie) et des anomalies oculaires (anophthalmie). Certaines malformations apparaissent à partir de 50 rads mais, à 25 rads, on n'obtient que des anomalies oculaires. Les effets sont moindres le dixième jour, encore qu'on observe des anophthalmies à la dose de 100 rads. Une irradiation (à 200 rads) le onzième jour donne une fréquence élevée d'hydrocéphalie avec encéphalocèle dorsal du troisième ventricule¹³⁻¹⁷.

18. Entre le douzième et le vingtième jour qui suivent la conception, l'irradiation provoque, à des degrés divers, une réduction du volume du cerveau antérieur avec hypoplasie et désorganisation des couches neuroniques corticales^{18,19}. Entre le douzième et le dix-huitième jour, c'est le corps calleux qui est absent ou anormal; la présence de fibres thalamo-corticales aberrantes est particulièrement évidente chez les animaux irradiés le seizième et le dix-septième jour. A partir du dix-huitième jour et jusqu'au cours de la première semaine après la naissance, l'irradiation bouleverse profondément le développement du cervelet, modifiant son volume, les proportions entre les diverses parties et l'arrangement des structures cellulaires²⁰.

19. Des études histologiques détaillées²¹ ont montré que des doses de 20 à 50 rads appliquées au seizième jour de la gestation sont suivies, chez le rat, par une désorganisation de la structure corticale. Les neurones des couches externes sont plus petits et moins nombreux que chez les témoins; ils sont aussi moins différenciés, avec peu d'associations verticales. Certaines couches corticales sont plus minces et moins nettement définies: la sixième couche, en particulier, présente un déficit cellulaire et une disposition chaotique des neurones. La bonne ordonnance du cortex se rétablit partiellement à la maturité, surtout lorsque les doses étaient faibles, mais la sixième couche reste déficiente et mal structurée, même après une dose de 20 rads seulement. On obtient des effets analogues, mais moins marqués, avec une irradiation au dix-huitième jour de la vie intra-utérine. Un retard et une altération de la croissance du cortex apparaissent de façon très nette à la suite d'une dose de 10 rads appliquée le lendemain de la naissance mais, avec le temps, les lésions deviennent de plus en plus difficiles à déceler, à tel point que l'on ne trouve plus d'anomalies structurales importantes chez l'animal adulte, qui est donc apparemment guéri. On ne connaît pas les effets que peuvent produire sur les structures corticales de faibles doses administrées avant le seizième jour de la vie fœtale.

20. Il est très difficile de prévoir, d'après les observations faites sur les rongeurs, les malformations auxquelles on peut s'attendre chez l'homme, compte tenu de la chronologie différente de son développement. On conclura simplement des études expérimentales rapportées que le moment de l'irradiation est un facteur important pour la production de malformations du système nerveux en général et d'anomalies déterminées de telle ou telle structure. Le temps joue un rôle si décisif qu'en le calculant judicieusement, il est possible de "fabriquer" des cerveaux anormaux chez le rat. Bien entendu, la dose exerce aussi une influence importante. Il est à remarquer que, si l'on excepte l'exencéphalie, dont l'induction par les rayonnements reste encore à démontrer, on n'a pas observé de malformations macroscopiques du système nerveux avec les doses faibles. Bien que l'on n'ait pu établir à partir de quelle dose des lésions du système nerveux en formation apparaissent, des altérations microscopiques durables sont nettement visibles dans le cortex cérébral du rat après des doses voisines de 20 rads. Les données dont on dispose semblent indiquer que la sensibilité du système nerveux fœtal au rayonnement est du même ordre que celle des tissus les plus sensibles au rayonnement chez l'adulte.

21. Après avoir exposé certains mammifères à des agents mutagènes ou tératogènes très variés, on a pu observer, du moins pendant la période de l'organogenèse, des altérations structurales atteignant le système nerveux central. Ces altérations sont semblables, sinon identiques, aux effets précédemment décrits des rayonnements, tels que microophtalmie, anophtalmie, microcéphalie et altérations graves de la moëlle épinière. Les agents considérés, dont on a pu observer l'action, comprennent des éléments du complexe des vitamines B, le bleu de Prusse, certains "pesticides" et certains virus. Les altérations provoquées semblent dépendre d'une façon beaucoup plus directe et précise de la période particulière de l'organogenèse où se produit l'exposition à l'agent mutagène que de la dose de ce dernier. On ignore actuellement si l'on a affaire au même mécanisme de base que dans le cas des rayonnements, ou s'il existe un effet de seuil.

2. — Altérations fonctionnelles

22. Les remaniements anatomiques, comme ceux qu'on observe après des doses prénatales de 100 rads et plus, s'accompagnent évidemment, lorsqu'ils ne sont pas létaux, d'anomalies fonctionnelles graves. Dans les paragraphes qui suivent, il ne sera question que des troubles fonctionnels qui ne sont pas associés chez l'animal à des malformations structurales apparentes du système nerveux.

23. Si l'on prend des lapins adultes qui ont été exposés au vingt-troisième jour après la conception (dernier tiers de la gestation) à une irradiation globale de 300 roentgens (190 kV, 1 mm Cu, 0,5 mm Al), on observe une amplitude réduite du tracé encéphalographique, une réduction de la fréquence des pointes et une réponse très diminuée aux stimuli lumineux²². Une autre expérience a fait apparaître des altérations de l'EEG après des doses variant de 150 à 400 roentgens de rayons X²³. Chez des lapins irradiés vers le quinzième jour de la gestation, on observait une proportion accrue d'ondes rapides, tandis qu'après une irradiation au vingt-troisième jour de la gestation, l'amplitude des ondes lentes était accrue et celle des ondes rapides diminuée.

24. Ces altérations du spectre traduisent peut-être des anomalies structurales provoquées dans les différentes parties du système nerveux au cours des stades correspondants de l'embryogenèse. En général, les ondes lentes reflètent l'activité des zones sous-corticales et les ondes rapides celle des structures de l'écorce. Etant donné que, vers le milieu de la gestation, l'irradiation a des effets plus marqués sur les couches sous-corticales, les altérations de l'électro-encéphalogramme semblent être en corrélation avec les anomalies morphologiques.

25. On a pris des électro-encéphalogrammes et des électrocorticogrammes sur des rats qui avaient reçu des doses de 200 rads les dix-septième, dix-neuvième ou vingt et unième jours de la gestation, ou le troisième jour après la naissance²⁴. Les animaux ainsi irradiés *in utero* présentaient une fréquence relativement élevée d'ondes "dentelées" au repos. On peut y voir le résultat d'une lésion ou d'une absence des couches corticales externes qui sont normalement en liaison avec le thalamus et en inhibent les décharges. D'autre part, les amplitudes des deux tracés électriques sont légèrement plus faibles que chez les animaux normaux. Les stimuli auditifs bloquent moins facilement les ondes lentes de grande amplitude. Quant aux animaux irradiés après la naissance, ils ne présentent aucune différence avec les témoins. Dans l'ensemble, les altérations de l'activité électrique du cortex sont moins marquées que les dommages structuraux. D'autre part, on n'a observé aucune anomalie de l'électro-encéphalogramme deux semaines après la naissance chez des rats qui avaient reçu 100 rads neuf jours après la conception²⁵.

26. On a montré que le seuil auditif des convulsions soniques est abaissé chez les rats qui ont reçu des doses de 25 à 100 rads de rayons X entre le quinzième et le vingtième jour de la gestation²⁶, alors que des doses de 5 à 15 rads sont sans effet²⁷. L'étude au moyen de traitement électroconvulsivant a donné des résultats parallèles à ceux de la stimulation auditive. Les rats qui avaient reçu 100 rads de rayons X le quatorzième jour de la gestation ont réagi plus vite et à un seuil plus bas. Ces résultats sont sans doute attribuables à l'insuffisance des éléments inhibiteurs des zones sous-corticales.

27. Chez le rat, les réflexes moteurs sont également modifiés par l'application prénatale de rayons X. Appliquée au dixième jour de la gestation, une dose de 20 rads est sans effet, mais 100 rads produisent une ataxie. En outre, les réflexes de redressement sont anormaux chez les femelles, tandis que les mâles présentent une myoclonie. Chez des animaux des deux sexes ayant reçu 185 rads le quinzième jour de la gestation, on constate un déficit des réflexes de redressement et de détente des membres postérieurs, l'ataxie, la myoclonie, la spasticité, des convulsions et d'autres troubles neuro-moteurs²⁸. Différentes épreuves de locomotion ont fait apparaître également des déficits chez les animaux ayant reçu 50 rads ou davantage *in utero* et peu de temps après la naissance^{20,30}. D'une manière générale, le déficit est en raison directe de la dose et, entre le quinzième jour de la gestation et les premiers jours de la vie extra-utérine, il varie en raison inverse de la précocité de l'exposition. On s'est efforcé de mettre ces déficits moteurs en corrélation avec des lésions du cervelet, mais avec des résultats équivoques³¹. Les épreuves de motricité faisaient intervenir des nerfs non moteurs, ce qui rend encore plus difficile l'établissement de corrélations simples entre l'anatomie et la fonction. On a également montré qu'une exposition quotidienne fractionnée pendant toute la durée de la gestation (1 à 2 rads par jour) entraîne une réduction de l'activité locomotrice³².

28. Divers chercheurs utilisant des techniques différentes de mesures ont montré que les rats ayant reçu des doses de 20 à 200 rads entre le treizième jour de la gestation et la naissance manifestent une hyperactivité lorsqu'ils sont exposés à un milieu nouveau pour eux^{23,33-35}. La dose efficace minimale dépend de la technique de mesure, mais elle varie nettement avec l'âge à l'irradiation. Lorsque les animaux irradiés ont eu le temps de se familiariser avec la situation nouvelle, ils ne diffèrent plus des témoins. L'hyperactivité fait partie d'un syndrome général qui s'observe chez les rats et les souris irradiés *in utero* et qui se ramène à une sensibilité accrue aux stimuli inconnus. Il se manifeste par un accroissement de l'activité locomotrice désordonnée, par une réponse spécifique ralentie aux excitations nouvelles³⁴, par un conditionnement plus rapide aux situations répulsives simples^{36,37}, par une réactivité accrue du rythme cardiaque³⁴, par une adaptation plus lente à la privation alimentaire³⁸ et par un retard dans l'adaptation au milieu³⁰.

29. La plupart des chercheurs signalent que les animaux ainsi irradiés manifestent une appréhension et une agitation accrues, mais d'autres enregistrent des résultats négatifs après des irradiations de 150 rads le treizième ou le quatorzième jour de la gestation³³.

30. Les altérations du comportement du rat se manifestent également dans les études sur l'apprentissage des distinctions de luminosité : les résultats sont moins bons chez les animaux âgés de six mois qui ont reçu environ 150 rads le quatorzième jour de la gestation ou 300 rads le dix-huitième jour⁴⁰. De même, la perception olfactive est radicalement réduite après une application de 200 rads de rayons X le seizième jour de la gestation⁴¹, ainsi que l'appréciation des distances après une dose de 100 rads⁴². La distinction visuelle des formes, par contre, ne semble pas modifiée par des doses de 150 ou 200 rads appliquées le treizième, quinzième, dix-septième ou dix-neuvième jour de la gestation, en dépit d'altérations grossières de l'architecture cellulaire du cortex⁴.

31. Plusieurs laboratoires ont mis en évidence des altérations de l'épreuve du labyrinthe après une irradiation prénatale. Le plus souvent, le comportement (mesuré par le temps d'apprentissage et le nombre d'erreurs dans le choix des itinéraires) est déficient chez les animaux qui ont reçu 100 rads ou davantage pendant la seconde et la troisième semaine de la gestation^{43,44}, ainsi que chez ceux qui ont été irradiés dans les premiers jours suivant la naissance⁴⁵, mais on a observé³⁸ des performances améliorées après irradiation *in utero*, notamment chez les femelles.

32. L'action de l'irradiation prénatale sur les processus d'apprentissage est également mise en évidence par les études portant sur l'acquisition et la confirmation des réflexes conditionnés. La plupart des recherches utilisent des stimuli lumineux et sonores pour conditionner les rats à exécuter un certain travail mécanique, comme d'ouvrir une trappe, pour obtenir de la nourriture. Une dose de 200 rads le cinquième jour après la conception n'altère pas de manière significative les réflexes conditionnés⁴⁶, mais l'irradiation au douzième jour modifie nettement tous les indicateurs habituellement utilisés. Ainsi, par rapport aux témoins, la consolidation d'un réflexe conditionné négatif après la constitution du réflexe positif correspondant est accélérée de manière significative après 50 rads, mais retardée après 100 et 200 rads. D'une manière générale, les anomalies de l'activité réflexe conditionnée augmentent avec la dose⁴⁷.

33. L'étude des réflexes conditionnés à des âges différents fait apparaître une détérioration progressive chez les animaux qui ont reçu 50 et 150 rads le quatorzième jour après la conception, le dommage étant plus marqué chez les individus les plus fortement irradiés⁴⁸. Des observations analogues ont été faites sur des animaux ayant reçu 10 rads par jour pendant les 20 premiers jours suivant la conception⁴⁹.

34. Une dose de 200 rads administrée le dix-huitième jour³⁶ retarde l'installation, mais surtout la consolidation des réflexes conditionnés, positifs comme négatifs. L'effet semble plus intense avec les stimuli lumineux qu'avec les stimuli sonores. A la dose de 50 rads, les différences entre les animaux traités et les témoins sont apparemment plus faibles et en général sans valeur significative.

35. Des anomalies de la formation et de la consolidation des réflexes conditionnés ont été signalées après administration d'une dose totale de 20 rads répartie à raison de 1 rad par jour sur la plus grande partie de la vie intra-utérine³². On a également observé des effets après une dose unique de 1 rad appliquée sur l'utérus exteriorisé le dix-huitième jour après la conception^{50,51}. Il s'agissait là d'une expérience très complexe faisant intervenir plusieurs stimuli lumineux et sonores. Les différences entre les rats irradiés et les témoins, à en juger d'après des indicateurs de l'activité réflexe conditionnée tels que la période de latence, l'intensité et la durée de la réponse, étaient faibles mais significatives. Cette expérience est la seule qui ait fait apparaître des effets mesurables à des doses aussi faibles. Il semblerait indiqué de poursuivre les recherches pour pouvoir apprécier convenablement les altérations fonctionnelles attribuables à l'exposition prénatale aiguë à de très faibles doses de rayonnements.

36. En résumé, même lorsqu'on n'observe pas de malformations structurales macroscopiques, des troubles fonctionnels affectant le comportement, notamment l'apprentissage, se manifestent régulièrement après la nais-

sance chez les animaux exposés à un moment critique de la vie intra-utérine à des doses élevées de rayonnements. On ne s'en étonnera pas, puisque de telles doses produisent inévitablement des altérations histologiques dans la substance cérébrale en voie de développement. Cependant, il n'a pas été possible d'établir des corrélations nettes entre les troubles fonctionnels et les anomalies morphologiques. Bien que les deux ordres de phénomènes aient fait l'objet de nombreuses publications, les tentatives de rapprochement restent rares.

37. Les comparaisons sont difficiles, mais il semble que les réponses conditionnées sont en général modifiées à des doses plus faibles que le comportement dans un labyrinthe ou l'apprentissage de la discrimination. Toutefois, il faut remarquer que les indicateurs de l'activité réflexe conditionnée ne font pas tous apparaître des déficits dans tous les cas. Il se pourrait que⁵², lorsque l'ensemble du système nerveux est confronté à une tâche comme le franchissement d'un labyrinthe, l'insuffisance de certains réflexes conditionnés soit pratiquement compensée par l'intervention d'autres voies et processus restés intacts.

38. Il n'est pas certain que les résultats de l'expérimentation animale puissent être extrapolés à l'homme. Ils montrent simplement que certains processus faisant intervenir une activité nerveuse supérieure risquent d'être compromis par une irradiation prénatale. Chez les animaux supérieurs, y compris l'homme, on peut s'attendre à des effets analogues, mais seule l'observation directe peut indiquer dans quelle mesure et à quelles doses ces effets sont susceptibles de compromettre l'intégrité fonctionnelle de l'individu.

B. — EFFETS SUR L'HOMME

1. — Irradiation prénatale

39. Des dizaines d'observations sporadiques ont été publiées sur des enfants anormaux qui avaient été exposés *in utero* à des rayonnements, le plus souvent de façon involontaire, au cours de traitements radiologiques. On a même signalé quelques cas où l'irradiation avait été pratiquée, sans succès, dans l'intention d'interrompre la grossesse. On connaît mal les doses et l'effectif des populations exposées, mais il est possible de tirer de ces observations des indications utiles sur la nature des anomalies et sur la période critique de la vie intra-utérine.

40. Les analyses bibliographiques publiées entre 1920 et 1940⁵³⁻⁵⁵ font en grande partie double emploi. D'autres cas ont été passés en revue dans une étude récente⁵⁶. L'analyse la plus intéressante des cas publiés d'irradiation prénatale⁵⁷⁻⁵⁹ compare les enfants de femmes irradiées en cours de gestation avec ceux de femmes irradiées avant la grossesse. Ce dernier groupe se compose de 417 enfants nés vivants dont trois présentaient des anomalies du développement intéressant le système nerveux (une exencéphalie, un mongoloïde microcéphale et un mongoloïde hydrocéphale). Sur 75 enfants de femmes irradiées pendant la grossesse, on enregistre 18 microencéphalies, quatre autres formes de troubles graves du système nerveux central et un cas d'anomalie, principalement osseuse, du développement de la tête.

41. En d'autres termes, l'irradiation *in utero* est suivie beaucoup plus fréquemment que l'irradiation préconceptionnelle d'anomalies du système nerveux central dans la progéniture. Ainsi, la microcéphalie est absente dans le groupe où l'irradiation a eu lieu avant la conception, alors qu'elle est représentée dans 80 p. 100

des malformations consécutives à l'irradiation *in utero*. Un de ces enfants est qualifié de "mongoloïde" et la plupart d'entre eux d'"idiots" ou "arriérés mentaux". Le plus souvent, la microcéphalie s'accompagne de troubles oculaires plus ou moins graves, y compris deux cas d'amaurose⁶⁰.

42. Les données quantitatives détaillées manquent, mais il semble que les doses absorbées par le fœtus ont été élevées dans la plupart des cas considérés. Très souvent, les applications ont été répétées, et quelquefois produites pendant une période relativement prolongée par des sources incorporées. Le motif de l'irradiation était en général sans rapport avec la grossesse, qui n'avait presque jamais été reconnue au moment du traitement. Parmi les enfants microcéphales, tous avaient été irradiés au moins une fois entre le second et le sixième mois de la vie intra-utérine, sauf un qui n'avait été exposé que pendant le premier mois⁶⁰.

43. Pour des raisons diverses, tenant notamment à l'échantillonnage, ces données anciennes n'ont qu'une valeur limitée. On ne peut en tirer aucune conclusion quantitative parce que l'on connaît mal l'importance des doses, probablement élevées, mais il semble nettement en résulter que la microcéphalie et l'arriération mentale peuvent être provoquées par l'irradiation *in utero*. Bien que les traitements aient été prescrits sur des indications médicales diverses, il n'est pas possible d'exclure entièrement une association entre ces motifs et les anomalies enregistrées.

44. L'étude des enfants ayant été exposés *in utero* à des doses aiguës du fait des explosions d'Hiroshima et de Nagasaki fournit cependant des renseignements indépendants sur les effets de l'irradiation prénatale chez l'homme. Ces observations ne sont pas, elles non plus, dénuées d'ambiguïté, car l'irradiation s'est trouvée associée avec d'autres traumatismes physiques qui ont pu jouer un rôle étiologique.

45. Le volume de la tête et l'état d'arriération mentale ont été enregistrés tout d'abord à Nagasaki en 1951⁶¹, puis à Hiroshima, alors que les enfants étaient âgés de 9 ans⁶², puis de nouveau à Nagasaki, alors que les enfants avaient entre 13 et 15 ans^{63,64}. On possède maintenant les résultats des enquêtes effectuées à 17 ans et à 20 ans⁶⁵⁻⁶⁷. Elles portent sur 1 613 sujets, soit environ 16 p. 100 de tous les enfants nés vivants qui étaient en gestation dans les deux villes au moment des bombardements.

46. L'enquête effectuée à 17 ans⁶⁶ a indiqué que, dans les deux villes et pour les deux sexes, la circonférence de la tête était significativement plus petite (d'environ 1 cm, soit 2 p. 100) lorsque la mère se trouvait dans un rayon de 1,5 km de l'hypocentre. La relation avec le stade de la gestation n'apparaît pas clairement.

47. La même enquête a également porté⁶⁶ sur la fréquence de l'arriération mentale. Les sujets n'étaient classés comme arriérés que s'ils étaient incapables d'effectuer des opérations arithmétiques élémentaires ou de suivre une conversation simple, s'ils étaient impotents ou s'ils avaient dû être hospitalisés. Les résultats figurent dans les tableaux I et II^b. On voit que la fréquence est

^b Les données figurant dans les tableaux I et II au sujet de Nagasaki diffèrent sur deux points des chiffres initialement publiés. Tout d'abord la comparaison avec d'autres sources indique qu'un cas d'arriération mentale, initialement classé dans le groupe irradié à 1,7 km, appartenait en réalité au groupe le plus exposé; la rectification a été faite ici. En second lieu, les tableaux originaux ne concordaient pas quant au nombre total d'individus des deux groupes. Cette erreur a été rectifiée.

très nettement fonction de la distance à l'hypocentre et du stade de la grossesse au moment de l'irradiation. Les tableaux n'apportent aucun renseignement sur les enfants des femmes situées entre 2,0 et 3,0 km de l'hypocentre, ce groupe n'ayant pas été pris en considération par l'enquête.

48. Il est à noter que, dans les deux villes, tous les cas d'arriération mentale exposés à moins de 2 km de l'hypocentre sont nés entre novembre 1945 et mars 1946, c'est-à-dire qu'ils étaient entre la sixième et la vingt-septième semaine de gestation. La fréquence marque un pic à 13 semaines dans le groupe le plus rapproché et à 14 semaines dans le groupe le plus éloigné. Au contraire, les quelques cas exposés à plus de 3 km sont distribués sans rapport avec l'époque de l'explosion. Il faut ajouter, ainsi que l'indique le tableau II, que certains cas d'arriération mentale ("éucidés") sont associés à des maladies qui pourraient en être la cause directe.

49. Si l'on compare (tableau II) le groupe le plus éloigné (1,5-2,0 km) avec l'ensemble des témoins (sujets situés à plus de 3,0 km ou loin de la ville au moment du bombardement) nés entre novembre 1945 et fin mars 1946, on voit qu'à Hiroshima la fréquence de l'arriération mentale dans le groupe éloigné est d'environ 2 p. 100, donc plus élevée que dans les groupes témoins, mais l'on peut douter de la signification statistique de cette différence^c. Il n'a pas été signalé de cas d'arriération mentale dans le groupe le plus éloigné à Nagasaki.

50. Une enquête⁶⁷ effectuée à Hiroshima vingt ans après les bombardements apporte des détails complémentaires relatifs à des cas étudiés par les enquêtes ci-dessus. Elle contient des tableaux supplémentaires consacrés aux relations entre distance, volume céphalique, période de la grossesse et arriération mentale (tableaux III et IV). Il est intéressant de noter que les résultats de l'enquête corroborent dans une large mesure les observations effectuées dix ans auparavant, mais que deux sujets considérés dans l'enquête comme arriérés lorsqu'ils avaient 10 ans⁶² n'étaient plus considérés comme tels à l'âge de 20 ans et que deux autres sujets considérés comme normaux à 10 ans sont apparus comme arriérés par la suite.

51. Les preuves établies à partir de l'examen des survivants des bombardements n'excluent pas l'éventualité mentionnée plus haut, à savoir que les phénomènes observés pourraient en partie être le fait des traumatismes provoqués par l'onde de choc ou l'incendie, mais le Comité n'a pas eu connaissance d'autres rapports dans lesquels on expliquerait par ces circonstances ou par d'autres éléments de la catastrophe l'arriération mentale ou la microcéphalie. Il ne semble guère possible non plus d'apprécier le rôle qu'auraient pu jouer dans cette situation des déficiences d'ordre nutritionnel.

52. Si l'on se fonde sur les chiffres des tableaux I à IV, il ne semble guère faire de doute qu'à une certaine période critique de la grossesse, on peut associer les doses reçues dans les zones les plus proches (probablement de l'ordre de 100 rads ou davantage)

^c Si l'on exclut les cas "éucidés", la fréquence dans le groupe éloigné à Hiroshima est environ neuf fois plus forte que dans les sujets témoins nés à Hiroshima durant la même période de cinq mois (soit 3 cas d'arriération mentale sur 171 sujets exposés, contre 1 sur 532 sujets témoins), mais la proportion n'est plus que du triple au quadruple si l'on comprend dans les sujets témoins ceux des deux villes, sans considérer le mois où ils sont nés, mais en excluant toujours les cas "éucidés".

à une fréquence accrue des cas de volume céphalique réduit et d'arriération mentale. En se basant sur les estimations dont on dispose sur les doses transportées par l'air dans les deux villes⁶⁹, on peut calculer d'une façon approximative la relation entre fréquence et dose pour les doses élevées. Ces calculs semblent indiquer que la fréquence de l'arriération mentale accompagnée de volume céphalique réduit est de l'ordre de 10 p. 100 par 100 rads (10^{-3} par rad).

53. Des calculs analogues fondés sur des données obtenues à partir des groupes les plus éloignés mentionnés au paragraphe 49 paraissent indiquer des effets d'importance comparable, mais il n'est pas possible de tirer de ces renseignements des conclusions définitives sur les conséquences possibles des doses faibles. Dans ce cas, les fréquences observées sont peu importantes et par conséquent sujettes à d'importantes fluctuations d'échantillonnage et toutes les conclusions qu'on pourrait en tirer sont particulièrement vulnérables, vu d'autres difficultés communes aux enquêtes épidémiologiques.

54. Il faut se garder d'interpréter sans nuances les fréquences d'arriération mentale comme de véritables taux d'induction. Elles se rapportent à des sujets qui sont nés vivants et ont atteint la première enfance avant d'être enregistrés par les enquêtes. Pour éclaircir cette question davantage, on a consulté les résultats d'enquêtes sur la mortalité d'enfants en gestation au moment des bombardements^{67,70} et nés vivants par la suite ainsi que l'enquête ancienne de Nagasaki⁶¹ fournissant des renseignements sur la mortalité foetale en fonction de la distance. Les faits connus à partir de ces sources indiquent qu'en négligeant la mortalité foetale, on ne fausse pas de plus de 25 p. 100 dans un sens ou dans l'autre le taux d'induction dans le groupe le plus rapproché et que l'on ne fait preuve d'aucune partialité à l'égard du groupe le plus éloigné. Certains faits semblent cependant indiquer que la mortalité chez les enfants arriérés et de volume céphalique réduit a été plus élevée que chez les témoins à Hiroshima mais il ne semble pas nécessaire d'apporter de correction vraiment importante aux taux de fréquence.

55. Des données récentes⁶⁸, tenant compte d'estimations réelles des doses^d absorbées par les individus (voir tableaux I et II), ont été communiquées au Comité. Ces renseignements sont fournis par groupes suivant l'importance de la dose absorbée, mais non selon le mois de naissance, et apparaissent au tableau V.

56. On peut constater à partir des données de ces tableaux qu'il n'existe pas de différence notable entre les fréquences constatées dans les groupes témoins et les groupes qui ont reçu des doses faibles, c'est-à-dire inférieures à 50 rads. Comme l'indiquent les colonnes A et B du tableau V, les trois groupes qui ont reçu des doses élevées présentent des fréquences nettement accrues au fur et à mesure que la dose augmente (jusqu'à 36 p. 100 chez ceux qui ont reçu des doses supérieures à 200 rads). Etant donné le faible nombre d'individus atteints dans les divers groupes et les différences qualitatives entre radiations reçues dans les deux villes, il ne semble pas raisonnable d'essayer d'apprécier le type de relation existant entre la dose et la fréquence. Dans la mesure où les pourcentages qu'on en déduit font apparaître des différences importantes entre groupe témoin et groupes soumis à l'irradiation,

^d Les doses indiquées recouvrent des quantités estimatives de rayonnements gamma et neutroniques. Ces quantités ont été ajoutées sans effectuer de pondération.

la relation entre dose et fréquence est comparable à celle obtenue à partir de données moins élaborées au paragraphe 52. On peut noter que, dans le groupe le plus éloigné, trois des quatre cas entraînés dans la catégorie des plus faibles doses absorbées et, étant donné leur situation, n'avaient pu recevoir plus de 5 rads.

57. Il est intéressant de comparer ces observations avec celles relatives aux taux d'induction de la leucémie au cours d'une période de 12 ans (1947-1958) chez les individus de tous âges qui ont survécu dans les deux villes à l'irradiation postérieure à la naissance⁷¹. Ces chiffres sont présentés au tableau VI. D'autre part, les enquêtes de mortalité et de morbidité effectuées à Hiroshima et à Nagasaki n'ont fait apparaître aucune surfréquence de la leucémie⁷² ou des néoplasmes solides⁷³, même parmi les groupes les plus fortement irradiés *in utero*, ce qui contraste de manière frappante avec la fréquence croissante de l'arriération mentale et du volume céphalique réduit observée même dans les groupes peu exposés. Une telle discordance s'expliquerait mal par les différences de finesse d'une enquête à l'autre. Elles donnent à penser qu'après une irradiation unique de courte durée subie entre la sixième et la vingt-septième semaine de la gestation, le risque d'arriération mentale est beaucoup plus élevé que le risque de leucémie à aucun moment de la gestation.

58. Cette conclusion n'est pas infirmée par l'épreuve négative résultant d'enquêtes conçues à d'autres fins^{74,75}, lesquelles n'ont fait apparaître aucune surfréquence d'arriération mentale parmi les enfants exposés *in utero* pour des raisons médicales. En effet, malgré l'importance des échantillons étudiés, les enfants irradiés au moment critique pour l'induction de l'arriération mentale sont peu nombreux, puisque la plupart des cas ont été exposés au cours des quatre derniers mois de la grossesse. Même si, aux doses faibles qui ont sans doute été reçues, le taux d'induction était du même ordre que celui qui résulte des chiffres d'Hiroshima, la surfréquence attendue d'enfants arriérés aurait été trop faible pour être décelée. Par conséquent, dans le présent contexte, ces enquêtes confirment simplement que les rayonnements appliqués au cours de la phase tardive de la grossesse ne provoquent pas d'arriération mentale.

59. On peut souligner que des considérations théoriques ne permettent guère d'établir quel type de rapport existe entre dose et fréquence de l'arriération mentale puisque le mécanisme pathogénique en cause est presque totalement inconnu. On peut supposer que les cas d'arriération mentale et de microcéphalie consécutifs à une irradiation *in utero* sont la manifestation de destructions et de perturbations dans l'arrangement d'un grand nombre de cellules corticales et qu'il n'est pas possible en conséquence de faire entrer les proportions d'individus atteints dans les types de formules, relativement simples, déjà utilisées pour établir un rapport entre dose et effet dans les cas de lésions génétiques et cytogénétiques. De même, étant donné la continuité des séries relatives au volume céphalique et à l'intelligence, il est nécessaire, pour effectuer une sélection entre individus atteints et non atteints, de choisir comme critère de la lésion un point arbitraire.

60. Étant donné l'incertitude qui règne au sujet du niveau de fréquence attendue des cas d'arriération mentale à des doses inférieures à celles reçues par le groupe le plus rapproché à Hiroshima, il apparaît important de confirmer ou d'invalidier, sur des sujets autres que

les survivants des bombardements atomiques, l'existence ou le degré d'arriération mentale radio-induite au cours des premiers stades de la gestation. Des enquêtes suffisamment étendues portant sur les enfants de femmes soumises à de faibles doses d'irradiation au cours de la grossesse peuvent faire apparaître un excès d'exposition *in utero* chez certaines catégories d'enfants arriérés. D'autre part, il convient de n'épargner aucun effort pour obtenir de la part des survivants des bombardements tous les renseignements complémentaires qu'ils sont à même de fournir.

61. L'arriération mentale n'est pas le seul dommage grave que peut produire l'action des rayonnements sur le système nerveux de l'embryon. Ainsi, deux enquêtes ont montré que, parmi des enfants atteints de tumeurs malignes du système nerveux, on trouvait un plus grand nombre de cas d'irradiation *in utero* que chez les témoins. Ces deux enquêtes étaient de nature rétrospective, l'une⁷⁶ se fondant sur les déclarations des mères des enfants décédés, l'autre⁷⁷ utilisant des archives hospitalières. Dans cette dernière, la surfréquence observée indique une fréquence de tumeurs malignes du système nerveux supérieure d'environ 40 p. 100, chez les enfants irradiés, à celle qu'on constate chez ceux qui ne l'étaient pas, ce qui correspond à peu près à ce qu'on a pu constater pour les cas de leucémie étudiés dans la même enquête.

62. Comme dans toutes les enquêtes médicales, on ne peut pas avoir l'assurance que le risque accru n'est pas en partie artificiel, car il est impossible de distinguer l'effet de l'irradiation et celui de la maladie maternelle qui l'a motivée. On ne connaît pas les doses moyennes reçues par les fœtus, mais il est peu probable qu'elles aient dépassé 5 rads. Les enquêtes étant rétrospectives, on ne peut calculer de taux d'induction en chiffres absolus sans faire des hypothèses sur la fréquence des néoplasmes du système nerveux chez les enfants non irradiés. D'autre part, les données ne permettent pas de déterminer la période critique pour l'induction des tumeurs malignes du système nerveux.

63. Aucune surfréquence de tumeurs de cette nature n'a été signalée chez les sujets irradiés *in utero* à Hiroshima et à Nagasaki⁷⁰. Cependant, le nombre d'individus exposés était trop faible pour que l'on ait pu déceler une augmentation de la fréquence des tumeurs du système nerveux, à moins que les taux d'induction n'aient été très supérieurs à ce qu'indiquent les enquêtes mentionnées ci-dessus.

2. — Irradiation pendant l'enfance

64. On a signalé divers effets fonctionnels provoqués par l'irradiation des enfants au cours des premières années de la vie⁷⁸. Ainsi, une somnolence profonde durant jusqu'à 14 jours et commençant six à huit semaines après une irradiation épiloire du cuir chevelu (rayons X de 70 kVp, 5 mA, 0,5 mm Al, 26 cm de distance focale, durée : 13 min.) a été observée dans un groupe de 1 100 enfants ainsi traités⁷⁹.

65. Un autre groupe d'enfants⁸⁰ a reçu des doses cumulatives élevées (jusqu'à plusieurs milliers de rads) pour des hémangiomes et divers états néoplasiques entre la naissance et l'âge de 13 ans. Les observations effectuées deux à sept ans après l'irradiation ont fait ressortir une fréquence élevée d'altérations de diverses fonctions. L'électro-encéphalogramme de 70 de ces enfants a fait apparaître des anomalies locales ou générales dans 50 cas. Il s'agissait d'une réduction générale de l'amplitude de l'activité électrique du cerveau et,

dans 15 cas, de modifications du rythme. Ces altérations étaient localement plus marquées lorsque l'irradiation avait porté sur le cerveau. Cinquante p. 100 des enfants qui avaient subi une irradiation limitée à la tête présentaient de la bradycardie et de l'hypotension. D'autres auteurs ont signalé des fréquences du même ordre^{81,82}.

66. Malgré leur intérêt intrinsèque, ces enquêtes ne permettent guère de tirer de conclusions, car elles ne comportaient pas de groupe témoin permettant de distinguer, d'une part, les effets de l'irradiation et, d'autre part, les effets de la maladie sous-jacente.

67. La fréquence accrue des tumeurs du système nerveux dans le champ de l'irradiation (trois neurinomes, un sarcome neurogène et une tumeur du noyau basal sur 36 000 années-homme contre un astrocytome et une tumeur de type non spécifié sur 54 000 années-homme chez les germains non traités) a été signalée chez des sujets qui avaient été irradiés dans leur première enfance pour une hypertrophie du thymus et observés sur une période moyenne de 23 ans^{83,84}. Dans cette population, la surfréquence maximale est celle du cancer de la thyroïde (19 cas contre aucun chez les témoins) à la suite d'une exposition directe de la glande aux rayons X, puis celle des leucémies (6 cas contre 2). La surfréquence des tumeurs du système nerveux est significative, mais on ne connaît pas les doses appliquées, de sorte qu'il n'est pas possible de comparer, même grossièrement, le taux d'induction avec celui d'autres formes de néoplasies. Une enquête analogue portant sur des enfants irradiés entre 8 et 11 ans et observés jusqu'à l'âge moyen de 22 ans, a fait apparaître une surfréquence non significative des tumeurs cérébrales (2 cas sur 17 000 années-homme) par rapport aux germains non traités (2 cas sur 58 000 années-homme)⁸⁵.

68. D'autres indications sur les tumeurs radio-induites du tissu nerveux sont fournies par une enquête portant sur des enfants dont le cuir chevelu a été irradié pour le traitement dépilatoire de la teigne tonsurante^{86,87}. On estime que la majeure partie du cerveau a reçu des doses de l'ordre de 140 rads (à 20 p. 100 près)⁸⁸. L'âge des sujets était d'environ 7 ans et le contrôle a eu lieu vers l'âge de 15 ans. Simultanément, un autre groupe d'enfants atteints de teigne avait été traité d'une autre manière et a servi de témoin. Les deux groupes semblent comparables du point de vue de la composition par sexe, race et niveau social. Par contre, *M. lanosum* semblait relativement plus fréquent chez les témoins que chez les enfants irradiés.

69. Trois tumeurs cérébrales confirmées (deux astrocytomes et un gliome malin) ont été découvertes chez les sujets irradiés (environ 30 000 années-homme) contre aucune chez les témoins (environ 20 000 années-homme). Aux doses mentionnées dans le paragraphe précédent, ces chiffres correspondraient à un rendement en 15 ans d'environ 10 cas par rad et par million de sujets exposés en supposant que dose et fréquence demeurent proportionnelles. D'autres tumeurs malignes ont également été observées parmi les sujets irradiés, notamment quatre cas de leucémie, soit approximativement le nombre à attendre chez des adultes d'après le nombre d'années-homme en jeu et la dose moyenne absorbée par la moelle (environ 50 rads) que l'on obtient en rapportant à l'ensemble de la moelle osseuse la dose reçue par la moelle osseuse contenue dans la cavité crânienne.

70. Trois enquêtes concernant des enfants irradiés semblent indiquer que des tumeurs malignes des tissus nerveux peuvent être induites par l'irradiation. Les données dont on dispose sont encore trop peu nombreuses pour évaluer d'une façon sûre le taux d'induction par rad pour une exposition donnée au rayonnement; cependant, l'enquête mentionnée au paragraphe précédent paraît indiquer que, pour une dose comprise entre 70 et 175 rads, le taux sera probablement du même ordre que celui de l'induction de la leucémie chez l'adulte.

71. La même enquête a également fait apparaître un excédent significatif de cas confirmés de troubles mentaux parmi les sujets irradiés: la fréquence d'ensemble était de 2,5 fois supérieure à celle des témoins. Ces troubles mentaux comprenaient des perturbations de la personnalité (18 sujets irradiés, 3 témoins), des psychonévroses (25 contre 6) et des psychoses (21 contre 9) parmi lesquelles des schizophrénies, d'ailleurs plus souvent de type paranoïde chez les sujets-test que chez les témoins.

72. Ces observations sont du plus haut intérêt mais doivent être interprétées avec prudence. La fréquence des troubles mentaux dépend, on le sait, de très nombreux facteurs, sociaux, péristatistiques et génétiques, auxquels il est difficile d'affecter un coefficient de pondération. Dans l'étude en question, on n'a tenu compte que de la race et de la situation économique. Il semblerait indiqué de procéder à une analyse approfondie d'autres facteurs avant de porter un jugement sur le risque d'induction de troubles mentaux. Cette analyse est en cours⁸⁹. Les résultats d'une enquête analogue, mais plus large, qui se poursuit actuellement⁹⁰ aideront beaucoup à préciser ces questions.

III. — Effets sur l'organisme adulte

A. — SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

1. — Le syndrome de l'irradiation du système nerveux central

73. La dose d'irradiation nécessaire pour induire des troubles neurologiques précoces graves chez l'animal adulte, à l'exception de l'âne⁹¹, est beaucoup plus élevée que celle qui provoque la mort par lésion du système gastro-intestinal ou hématopoïétique. Pour déterminer ce qu'on appelle le syndrome de l'irradiation du système nerveux central, où la mort, qui survient au bout d'un à trois jours, est due à une irradiation de la tête seule ou du corps entier, il faut, chez la souris par exemple, des doses de l'ordre de 10 krads⁹².

74. Chez le cobaye recevant une dose de 25 krads, répartie sur l'ensemble du corps, il se produit d'abord une dépression motrice, puis une excitabilité motrice et une rigidité des muscles extenseurs^{93,94}. Le hamster qui a reçu sur tout le corps une dose de 8 krads ne tarde pas à manifester des troubles de l'équilibre mais on n'observe pas de spasmes⁹⁴. Chez le chien (10 krads sur l'ensemble du corps), la léthargie est le seul trouble qu'on ait observé⁹⁵, alors que l'âne devient agressif⁹⁶. Chez le lapin, après une irradiation de la tête seulement (4 à 9 krads), on observe un syndrome en deux phases. La première est une phase d'apathie, indépendante de la dose dans les limites de l'irradiation étudiée, suivie au bout de quelques heures d'ataxie, de troubles posturaux et de convulsions épileptiformes⁹⁷. La seconde phase dépend étroitement de la dose

reçue et il a été établi qu'elle présente un seuil d'environ 6 krads (voir cependant le paragraphe 102).

75. Chez le singe, des troubles neurologiques graves et la mort, intervenant au cours du syndrome du système nerveux central, surviennent deux jours après une irradiation globale à partir de 10 krads environ⁹⁸. Des doses comprises entre 2,5 et 30 krads déterminent d'ordinaire une hyperexcitabilité précoce suivie d'une incapacité précoce passagère^{98,99}. Un rétablissement partiel, dont la durée est inversement proportionnelle à la dose, se produit ensuite, pour amener soudain une phase d'incapacité totale permanente. Après une dose de 50 krads, il n'y a pas de rétablissement partiel et l'incapacité permanente survient en trente secondes chez presque tous les animaux après une dose de 100 krads⁹⁹.

76. Lors d'une irradiation accidentelle survenue en 1958, on a constaté, après une dose à la tête estimée à 10 krads environ d'un mélange de rayons gamma et de neutrons (2 : 1), des symptômes cliniques correspondant surtout à des lésions du système nerveux central¹⁰⁰. La mort survint 35 heures après l'irradiation. La succession des signes cliniques et des symptômes était conforme à ce que laissaient prévoir les expériences faites sur l'animal. La principale manifestation neuropathologique observée dans le cerveau était un œdème grave¹⁰¹.

77. Des études approfondies^{102,103} ont été consacrées au cerveau de 49 victimes chez lesquelles la mort est survenue entre 16 jours et six ans après le bombardement. On a constaté des troubles mentaux et neurologiques chez plusieurs de ces malades sans pouvoir établir de corrélation entre ces troubles et la distance de l'hypocentre. Ils présentaient tous des symptômes du mal des rayons aigu et ont été progressivement atteints d'anémie aiguë. Les modifications pathologiques, bénignes à marquées, consistaient surtout en hémorragies et en nodules névrogliques périvasculaires. Dans certains cas, on a pu déceler des foyers de destruction des cellules nerveuses, de dimensions variables, dans le cortex cérébral et cérébelleux. Les modifications avaient en général le caractère de troubles de la perméabilité vasculaire. Elles ressemblaient aux modifications constatées dans des cas témoins d'anémie aplastique. La question de savoir dans quelle mesure les modifications cérébrales résultent directement de l'irradiation et dans quelle mesure elles n'en sont pas la conséquence immédiate reste donc posée.

78. Dans le cas de dix patients qui ont survécu à des irradiations accidentelles par rayonnement gamma et neutronique (dose moyenne absorbée par le corps 500 à 600 rads, dose moyenne absorbée par la tête 800 à 1 000 rads) on a constaté, peu de temps après l'irradiation, des symptômes cérébraux et méningés, ainsi que des modifications du fond de l'œil¹⁰⁴. Au cours d'un autre accident, la victime a reçu des doses massives de rayonnement gamma dans les régions abdominale et lombaire ainsi qu'à la cuisse gauche. On a évalué à 3 à 5 krads les doses reçues par la région lombaire de la moelle épinière^{104,105}. Il a été possible d'établir une corrélation entre les symptômes cliniques de lésion de la moelle épinière que l'on a pu observer et les constatations faites au moment de l'autopsie, 18 jours après l'accident. On a relevé un œdème grave des segments lombaires de la moelle avec occlusion du canal spinal et des altérations dégénératives graves des neurones des cornes antérieures et postérieures ainsi que des fibres de la moelle épinière.

2. — Modifications structurales

a) Modifications cellulaires et subcellulaires

79. On peut couramment constater, au moyen de méthodes spéciales, des altérations structurales des éléments cellulaires du cerveau à des doses égales ou supérieures à 100 rads. Il convient de faire ici au sujet des réactions cellulaires quelques remarques générales, surtout d'ordre qualitatif.

80. Les neurones constituent chez l'adulte des cellules stables, amitotiques, comme l'indique le fait qu'ils sont incapables d'incorporer des précurseurs radioactifs à leur ADN^{106,107}. En général ils possèdent une résistance intrinsèque élevée au rayonnement. Il faut une dose supérieure à 250 krads pour détruire les cellules nerveuses du cortex cérébral chez la souris au bout d'une période de trente jours après l'irradiation, pratiquée au moyen d'un faisceau de deutérons de 25 μ de diamètre^{108,109}. Un champ de cette dimension ne contient qu'un nombre relativement faible de vaisseaux sanguins, ce qui permet d'attribuer plus directement les effets aux lésions des neurones. L'irradiation du cortex cérébral du rat au moyen de particules alpha, sur un champ plus large, pour une dose maximale de 15 krads, détruit les cellules nerveuses au bout de 60 jours¹¹⁰. Dans ce dernier cas, l'efficacité accrue du rayonnement s'explique probablement par le facteur supplémentaire de l'ischémie des tissus consécutive à une altération de la circulation du sang dans les vaisseaux sanguins traversés par le rayonnement¹¹¹. Il existe des différences suivant les espèces en ce qui concerne la vulnérabilité. Les cellules granulaires du cortex cérébelleux se nécrosent au bout d'un jour ou deux après l'administration d'une dose de 5 krads chez la souris¹¹², cependant que l'on n'observe pas le même résultat chez le singe, dans la même période de temps, pour une dose plus élevée administrée sur un champ plus large^{98,113}.

81. Les cellules gliales sont en général beaucoup plus vulnérables au rayonnement que les cellules nerveuses, tant du point de vue de la mort de la cellule que des modifications structurales. Les astrocytes réagissent dans un délai de deux jours, par dépôt de glycogène, à une dose faible de l'ordre de 500 à 600 rads^{114,116}. Cela traduit probablement une réduction du métabolisme aérobie du tissu cérébral¹¹⁷. Ainsi qu'il apparaît lorsqu'on les colore au moyen d'oxydes métalliques, les astrocytes peuvent devenir hypertrophiés dans un délai égal ou supérieur à trois semaines après administration de doses de l'ordre de 100 rads ou davantage¹¹⁸, ce qui traduit une altération de la perméabilité vasculaire aux protéines. Les oligodendrogliques, associées au processus de myélinisation, subissent un gonflement ou une hypertrophie aiguë après administration de doses très variables. Chez le rat et la souris, à l'exclusion des autres animaux étudiés, certaines de ces cellules peuvent subir une nécrose après administration d'une dose de 150 à 200 rads de rayon X^{119,120}. Pour des doses supérieures à 100 rads, les microglies manifestent une activité accrue et des cellules lymphoïdes transportées par le sang peuvent pénétrer à l'intérieur du tissu cérébral irradié¹¹⁸. Les cellules gliales situées au-dessous de l'épendyme se nécrosent pour des doses comprises entre 150 et 250 rads chez les rongeurs^{119,120}, mais cet effet ne se produit pas chez le singe ou chez l'homme¹¹¹.

82. Les vaisseaux sanguins sont eux aussi relativement vulnérables au rayonnement. Les vésicules de faibles dimensions que l'on décèle sur les cellules en-

dothéliales dans un délai d'une heure après l'administration de doses de 100 rads ou davantage de rayons X sont probablement l'expression morphologique d'une altération de la perméabilité vasculaire. Cette réaction, que l'on peut constater également à la périphérie des cellules, est réversible à des doses atteignant 500^{121,122}. La période de temps au bout de laquelle commence à se manifester une altération de la perméabilité vasculaire varie avec l'espèce considérée. Pour une dose donnée de particules alpha de haute énergie, on constate que l'accroissement de la perméabilité des vaisseaux sanguins cérébraux au sel de sodium de la fluorescéine se manifeste beaucoup plus tôt chez le singe que chez le lapin, et beaucoup plus tôt chez le lapin que chez le rat¹²³. Chez le rat, il a été démontré que les vaisseaux sont les premiers atteints (sous la forme d'une stase de la circulation, suivie d'une libération de bleu trypan) et qu'il se produit ensuite une nécrose des cellules nerveuses (10 à 20 krads, irradiation par protons d'énergie supérieure à 185 MeV)¹²⁴. A l'appui du point de vue selon lequel les lésions des cellules nerveuses sont liées à des modifications des vaisseaux, on peut mentionner l'observation suivante : les hémorragies diapédétiques dans le diencéphale précèdent les altérations des cellules nerveuses, après l'administration de doses de 20 krads de rayons X¹²⁵. Les cellules nerveuses du cortex cérébral irradié qui subissent des lésions sont parfois orientées d'une façon laminaire, ce qui a été considéré comme une preuve de l'incapacité dans laquelle se trouve la circulation de satisfaire des besoins localisés. On a décelé cette orientation chez le rat après administration une fois par semaine de doses fractionnées de 50 rads atteignant un total de 250 rads¹²⁶.

83. Il est intéressant d'étudier les effets des rayonnements à des doses faibles¹²⁷ sur l'acide ribonucléique (ARN) et les relations qui peuvent exister entre ces effets et des altérations fonctionnelles. En effet, il est possible d'établir un lien entre la formation d'ARN dans les cellules nerveuses et l'activité mentale^{128,129}.

84. Les diverses structures subcellulaires sont plus ou moins vulnérables au rayonnement. Il a été établi que, dans les ganglions de la moelle épinière, les karyosomes sont les premiers atteints, suivis par le réticulum endoplasmique (20 krads, irradiation protonique de 185 MeV)¹³⁰. Les techniques de marquage par traceurs radioactifs ont permis d'établir que les rayonnements produisent divers effets sur les cellules au stade de l'intercinèse, et notamment s'opposent de façon marquée à la formation d'ARN, qui s'opère sous l'influence de l'ADN^{131,133}. On a également établi un lien entre la mort de la cellule au stade de l'intercinèse et des lésions, directement imputables au rayonnement, des organites du cytoplasme, et en particulier de la mitochondrie (organite autoreproductrice qui intervient dans le métabolisme énergétique de la cellule) et du lysosome, qui peut libérer des hydrolases destructrices lorsque la membrane a été endommagée¹³¹.

85. Les relations dose-réponse sont extrêmement complexes dans les cellules nerveuses. On l'a constaté, par exemple, dans une étude sur les cellules rétiniennees de souris irradiées à un âge compris entre 4 et 90 jours^{134,135}. A mesure que les cellules visuelles parviennent à maturité, la fonction de survie passe d'une simple courbe exponentielle à des courbes très complexes avec des nombres d'extrapolation élevés (> 1 000) et de larges paliers initiaux.

86. Des observations réalisées au microscope électronique ont montré que la vulnérabilité relative des

vaisseaux est variable, si on la compare avec celle des astrocytes. Dans une étude consacrée au cortex cérébral du hamster, on a estimé que les lésions capillaires étaient les premières à se manifester, étant donné principalement que le gonflement œdémateux apparaissait dans les astrocytes avant que l'on ait pu constater de modifications dans les cellules endothéliales, ce qui permet de supposer que la perméabilité vasculo-astrogliale était anormale (rayons X, dose de 15 krads)¹³⁶. Dans une autre étude consacrée au cortex cérébral du cobaye, on n'a pas constaté d'altérations de l'endothélium capillaire bien que les cellules adjacentes soient apparues nécrosées (dose de 20 krads de particules alpha administrées en surface)¹³⁷. Dans une étude sur le cortex cérébelleux du cobaye, les vaisseaux sont apparus intacts, mais les cellules tissulaires présentaient des lésions graves (doses de 1 à 2 krads de rayons gamma)¹²².

b) *Modifications histologiques et modifications métaboliques connexes*

87. Suivant la qualité du rayonnement, la dose et la dimension du champ, des altérations structurales du système nerveux peuvent se manifester sous forme d'effets aigus qu'on peut observer au bout de quelques heures ou de quelques jours après l'irradiation et qui peuvent consister en divers phénomènes d'exsudation, d'hypertrophie des cellules gliales et de nécrose cellulaire et tissulaire. Une irradiation du cerveau sur un champ large peut même entraîner une nécrose tissulaire rapide, ainsi qu'on a pu l'observer dans un délai de quelques jours après l'administration de doses égales ou supérieures à 7 krads (rayons X d'une énergie de 23 MeV)^{138,139}.

88. A doses absorbées égales, l'irradiation de l'ensemble du corps apparaît plus efficace qu'une irradiation limitée à la tête pour induire certaines modifications dans le cerveau, une plus grande diminution de la quantité d'ARN marqué dans le cytoplasme des cellules nerveuses du cerveau (pour une dose de 500 rads)¹⁴⁰, une augmentation accrue de la quantité d'eau dans certaines zones du tissu cérébral (pour 100 rads)¹⁴¹ et une réduction accrue de la quantité de phosphatase alcaline existant dans les parois des vaisseaux et le tissu cérébral (pour 10 krads)¹⁴².

c) *Effets tardifs (retardés) de l'irradiation*

89. Des expériences réalisées au moyen d'implants contenant des radionuclides ont fourni des renseignements sur les effets d'une irradiation continue. Par exemple, après implantation, dans le cerveau du chien, d'or-198 ou d'yttrium-90, une nécrose est apparue dans la zone affectée par le rayonnement bêta au bout d'une période de trois à six jours, correspondant à une dose cumulative de 10 à 20 krads^{143,145}.

90. L'évolution de la réaction tardive dans le cerveau et la moelle épinière varie dans de grandes proportions^{111,143,164}. Chez le singe, on a constaté une nécrose tissulaire tardive après l'administration de doses de 624 rads (rayons X, énergie 2 MeV)¹¹³, 800 rads (neutrons rapides, d'une énergie de 14 MeV, protons d'une énergie de 55 MeV)^{111,165} et 1 500 rads (rayons X, 250 kV; rayons X, 23 MeV)^{160,169}. Chez l'homme, la plus petite dose connue de rayons X qui ait produit une nécrose tissulaire tardive s'élève à 1 250 rads; dans ce cas, l'exposition a été opérée à travers des hublots multiples, de façon intermittente, pendant une période de 12 heures¹⁶⁰. Le fait, constaté

sur des animaux de laboratoire, que la période de latence correspondant au développement d'une nécrose tardive est inversement proportionnelle à la dose et au volume de l'irradiation^{161,162} est souvent contredit chez les patients qui reçoivent une irradiation fractionnée. Une dose fractionnée qui entraîne habituellement chez l'homme une nécrose dans un délai de trois à 12 mois peut, dans d'autres cas, ne pas provoquer de nécrose avant cinq à huit ans^{152,163,164}.

91. Chez l'homme, une nécrose tardive du tissu constituant le cerveau ou la moelle épinière apparaît parfois sur des sujets qui ont subi un traitement de radiothérapie fractionnée pour des tumeurs intracrâniennes ou extracrâniennes ou d'autres affections. On estime que la plus faible dose fractionnée de rayons X (dimension du champ : 100 cm²) pouvant entraîner une nécrose cérébrale chez l'adulte s'élève par exemple à 3 300 rads administrés en 10 jours et à 5 200 rads administrés en 50 jours¹⁶⁶. Une nécrose radio-induite tardive du tronc cérébral inférieur et de la partie supérieure de la moelle épinière, consécutive à une irradiation pratiquée à travers ces parties du système nerveux pour traiter une tumeur dans la région cervicale, peut survenir par exemple dans un délai d'un an après l'administration, en 17 jours, d'une dose de 5 krad^{160,167}.

92. Etant donné qu'il existe de nombreuses variétés de nécrose radio-induite tardive, il est probable que la pathogénie en est variable. On a soutenu que l'activité accrue de l'oxyréductase dans les astrocytes, l'activité mitotique accrue dans les cellules endothéliales et les oligodendrocytes et l'accroissement du nombre des cellules peuvent contribuer, de diverses façons, à créer une insuffisance métabolique progressive qui peut à son tour entraîner finalement une nécrose tissulaire¹⁶⁸. D'autre part, on a vu dans le fait que les amorce de lésion du parenchyme sont situées à proximité des vaisseaux atteints une preuve que les troubles circulatoires et vasculaires sont à l'origine d'une altération du tissu¹⁶⁸. Les observations effectuées au microscope électronique sur une longue période, portant sur le cortex cérébral de lapins auxquels a été administrée une dose de 2 500 roentgens de rayons X ou de rayons gamma, ont fait apparaître des modifications poussées de la structure de presque tous les éléments de la cellule, à l'exclusion de toute nécrose des tissus¹⁶⁹. Il semblerait donc qu'un facteur supplémentaire encore indéterminé soit à l'origine de la nécrose. Des troubles circulatoires atteignant un certain degré d'insuffisance pourraient constituer ce facteur.

d) Processus réparateurs

93. Des études consacrées au rapport dose-fréquence ont montré que des processus réparateurs peuvent intervenir pendant la période de l'irradiation. Les oligodendrocytes (chez le rat) sont plus sérieusement atteints à 600 rads par minute qu'à 150 rads par minute, lorsqu'on administre au cerveau des doses de rayons X de 3 krad¹⁷⁰. Les cellules granulaires du cervelet (chez la souris et chez le rat) se nécrosent si la dose de 1 krad est administrée à raison de 1 krad par minute. Il n'en est pas de même si la même dose est administrée à raison de 100 rads par minute¹⁷¹.

94. On a déduit à partir d'études effectuées au microscope électronique sur des séries d'animaux sacrifiés que les cellules nerveuses peuvent se reconstituer peu de temps après l'irradiation. Des lésions des cellules nerveuses constatées sur des animaux sacrifiés quelques heures après l'irradiation peuvent ne plus être décelables

un jour après sur d'autres animaux. Cela est vrai, par exemple, dans le cas des cellules du cortex cérébral (3,5 krad)¹⁷² et des cellules de l'hypothalamus (5 krad)¹⁷³. Des études biochimiques montrent également qu'une reconstitution est possible. Les cellules nerveuses sont en mesure de se reconstituer si les lésions qu'elles ont subies ne dépassent pas le stade des troubles biochimiques. Chez le lapin, après administration d'une dose de 2 à 3 kiloröntgens de rayons X, on peut constater sur des cellules nerveuses prélevées sur le tronc cérébral et examinées *in vitro* un accroissement de la masse cellulaire, la présence de potassium excédentaire, une augmentation de la proportion d'ARN et une activité accrue de la succinoxydase¹⁷⁴. Vingt-cinq jours après l'administration d'une dose de 3 kiloröntgens, la reconstitution des cellules paraissait complète. Une étude portant sur la moelle épinière du rat, effectuée à l'aide de thymidine marquée au tritium, a montré que le processus réparateur prend au maximum environ deux semaines¹⁶⁷.

95. Le pouvoir de reconstitution varie suivant les divers types de cellules nerveuses considérées. Après irradiation, les cellules de Purkinje du cervelet absorbent la leucine tritiée dans les protéines à un rythme accéléré, en 24 heures, alors que les cellules granulaires n'en absorbent pas, ce qui semble indiquer qu'à la différence des cellules granulaires, les cellules de Purkinje ont la capacité de se reconstituer ou de compenser la lésion moléculaire initiale par une accélération de la synthèse¹⁷⁵.

96. On peut établir une corrélation étroite entre l'accroissement de la synthèse de l'ARN et des protéines dans les neurones et les cellules gliales et la reconstitution des axones et des dendrites affectés de lésions ou de ruptures. Chez le rat, à partir de deux semaines après l'irradiation de cortex à des doses suffisantes pour détruire les divers éléments des cellules, les axones se développent de façon très abondante dans les zones de déplétion cellulaire. Ces axones se myélinisent, mais on n'a pas encore établi le rôle que jouent les oligodendrogliés dans ce processus. De plus, dans le cas d'axones qu'une irradiation à haute dose a privés de leur myéline, il se produit une régénération de cette dernière^{176,178}.

97. Chez l'homme, lorsque la moelle épinière a été irradiée au cours du traitement de tumeurs d'autres organes par radiothérapie, les lésions de la moelle qui surviennent dans certains cas, après exposition à des doses supérieures au seuil de "tolérance", sont généralement irréversibles. Cependant certaines observations cliniques semblent indiquer que dans certains cas le processus pathologique peut être réversible^{169,170}. Des indices et des symptômes neurologiques liés à des lésions radio-induites de la moelle épinière se sont manifestés dans ces cas, pour disparaître ensuite; les troubles cliniques sont apparus après un intervalle de latence moyen de quatre mois après exposition de la moelle à des doses de rayonnement de 2 600 à 4 200 rads en 46 à 100 jours. Dans deux cas de ce genre, l'autopsie n'a révélé aucune modification histologique apparente¹⁷⁹.

98. Lorsqu'un tissu nerveux adulte traverse un processus de prolifération cellulaire réparatrice, on peut s'attendre qu'il présente une résistance moindre au rayonnement. On l'a vérifié expérimentalement en étudiant chez le lapin la synthèse de l'ADN dans le nucléus du nerf hypoglosse en cours de régénération, après que ce nerf eut été soumis à un écrasement¹⁸⁰. Après ex-

position à une dose de 100 rads de rayons X de 200 kV, on constate une diminution de plus de 50 p. 100 du nombre des cellules névrogliques et endothéliales qui synthétisent l'ADN, mais il n'est pas observé de modification dans la réaction rétrograde des cellules nerveuses, ni dans les astrocytes.

3. — Effets fonctionnels

99. Cette section n'étudie que les effets survenant avec un certain retard ou impliquant une modification permanente, et qui laissent supposer que des processus compensateurs ou réparateurs sont en jeu.

100. Chez le rat, l'examen des électro-encéphalogrammes après exposition globale aux rayons X (700 rads) a fait apparaître des modifications caractéristiques, jusqu'à 10 jours après l'irradiation¹⁸¹. De trois à 12 heures après l'irradiation, il s'est produit une diminution marquée de l'activité électrique aussi bien de fréquence "élevée" (15 à 30 Hz) que de fréquence "basse" (1,5 à 7 Hz). Au cours des deux à trois jours suivants, les enregistrements sont apparus presque normaux. Au cours de la période suivante de quatre à 10 jours, seule la composante à basse fréquence est descendue au-dessous de la courbe témoin. La modification de la fréquence intervenue en premier lieu semble correspondre chronologiquement à une période de réduction des réflexes conditionnés constatée au cours d'une autre étude, après irradiation de la tête seule¹⁸². De la même façon, la diminution intervenue en second lieu a coïncidé dans le temps avec la réduction des réflexes conditionnés qui s'est produite immédiatement avant et pendant la période de mal aigu des rayons.

101. L'activité électrique du cortex cérébral prépyriforme chez le rat a été étudiée après une irradiation globale par des doses de 250 et 500 rads de rayons X. Les animaux présentaient une augmentation de l'amplitude et une légère diminution de la fréquence de l'activité électrique spontanée, ainsi qu'une plus courte période de latence des potentiels évoqués. Ces modifications sont intervenues pendant toute la durée de l'expérience (35 jours) à la dose la plus élevée, mais seulement pendant les premiers jours à la dose de 250 rads^{183,186}.

102. Chez le lapin, on a observé un ralentissement de la composante à basse fréquence avec un accroissement concomitant de son amplitude après des doses de 100 à 400 rads¹⁸⁴. Une dose de 400 rads de rayons gamma à l'ensemble de l'organisme donnait lieu à des trains d'ondes lentes (1-4 par seconde) qui semblaient provenir de l'hippocampe et s'étendre de là à l'ensemble du cortex, parfois accompagnées de pointes²⁰⁰. Chez le lapin, on a observé des convulsions épileptiformes dans certains cas après exposition à des doses égales ou supérieures à 400 rads¹⁸⁵.

103. L'hippocampe semble être la structure cérébrale qui donne la réaction électrophysiologique la plus forte à une irradiation du corps entier ou de la tête seule^{186,187}. On a observé chez le lapin, pendant quelques heures au moins après l'administration de 100 rads ou davantage (peut-être même après 25 rads) une activité spontanée de l'hippocampe se manifestant par des pointes qui n'existaient pas avant l'irradiation¹⁸⁸.

104. L'enregistrement de l'activité électrique continue du cortex cérébral a été complété par une étude des modifications de cette activité, évoquées par stimulation des organes des sens ou d'un point quelconque situé le long des fibres montantes qui aboutissent au

cortex cérébral. Ainsi, chez le lapin, l'irradiation gamma (400 à 1 200 roentgens) a entraîné des modifications de l'activité électrique du système nerveux optique (rétine, corps géniculé latéral, cortex optique) qui semblent varier en proportion de la dose^{189,191}.

105. Chez le singe, une irradiation aiguë du corps entier avec 400 à 800 roentgens de rayons X de 250 kV n'a pas produit de modification sensible du tracé de l'électro-encéphalogramme, si ce n'est peu de temps avant la mort¹⁹². Des doses de 4,5 ou de 6 krads à la tête ont cependant produit un ralentissement général de la fréquence des ondes et une augmentation de l'amplitude au cours du premier jour consécutif à l'irradiation, parfois avec un tracé présentant des pointes qui rappelait celui des crises épileptiques¹⁹³. En même temps s'est établi un état d'apathie et d'asthénie, suivi d'une coordination insuffisante, d'une disparition du réflexe de la pupille à la lumière, de contractions et de convulsions du type des myoclonies.

106. Chez l'homme, on a procédé sur vingt et un malades irradiés pour des raisons médicales à une analyse détaillée de l'activité électrique spontanée ou stimulée par la lumière¹⁹⁴. Indépendamment de la zone irradiée (ensemble du corps, tête ou autres parties du corps), on a enregistré des modifications, aussi bien immédiatement après la fin de l'irradiation que plus tard. On a généralement observé une diminution de l'activité spontanée et de l'activité évoquée après la première irradiation et également pendant la durée de traitements répétés de radiothérapie (150 roentgens deux fois par semaine ou, dans un cas 200 roentgens chaque jour, le total atteignant 300 à 2 000 roentgens). La persistance des ondes alpha s'est accompagnée d'une diminution des autres formes d'activité électrique.

107. Des études du seuil pour l'induction des accès spasmodiques de l'électrochoc chez des rats irradiés apportent de nouvelles preuves que l'irradiation provoque des modifications des processus corticaux^{196,197}. Le seuil de l'accès spasmodique a été abaissé après des doses de rayons X de 450 et 950 rads, qu'elles soient administrées à l'ensemble de l'organisme, à la tête seule ou au corps seul. On a observé le même résultat après des doses de 500 ou 10 000 rads de protons de 50 MeV administrées à la tête. Après une exposition aux rayons X, l'abaissement du seuil a persisté pendant une période de deux à quatre semaines selon la dose dans le groupe soumis à une irradiation du corps seul, et pendant six mois après une irradiation de la tête seule ou de l'organisme entier. Dans la limite des doses utilisées, l'irradiation par protons a produit, quelle que soit la dose, un abaissement analogue qui a duré jusqu'à la mort des animaux ou la fin des expériences (deux mois en l'occurrence). La durée du clonus était considérablement réduite et de façon durable après l'administration de 5 ou 10 krads de protons, alors que des doses plus faibles ne produisaient que des modifications légères et temporaires.

108. L'effet de l'irradiation sur les réflexes conditionnés déjà acquis a fait l'objet d'un grand nombre de recherches^{52,198}. C'est ainsi que la réponse conditionnée d'aversion qu'on obtient chez le lapin en utilisant comme stimulus inconditionnel un électrochoc et comme stimulus conditionnel un "flash" lumineux, a disparu¹⁹⁹ complètement 15 à 20 minutes après une irradiation globale de 500 roentgens (180 kV, 0,5 mm Cu + 1,0 mm Al, 70 cm). Ce phénomène était associé à un affaiblissement marqué de l'activité électrique qui accompagne

d'ordinaire le réflexe conditionné. L'affaiblissement du réflexe conditionné a duré de trois à sept jours mais le rétablissement n'a pas été complet, car la réponse des animaux restait imprévisible. Une réaction analogue a été obtenue par irradiation de la tête seule. Chez le chien, des expositions uniques ou fractionnées à des doses de 100 à 190 röntgens ont entraîné une réduction temporaire de l'intensité des réflexes conditionnés^{52,200-208}.

109. Aux doses très inférieures à la gamme des doses létales pour une irradiation globale, les données sont contradictoires. On observe les troubles les plus graves, qui demeurent cependant temporaires, lorsqu'on a recours à des séquences complexes de réflexes conditionnés à action conjuguée, tels ceux qui demandent une différenciation entre des stimuli d'intensité ou de type différents¹⁹². Ainsi, chez le chien, des séries de réflexes moteurs conditionnés n'ont subi qu'une légère diminution pendant une période de deux à quatre mois après irradiation du corps entier à des doses de 30 ou 40 rads et sont retournées ensuite à la normale²⁰⁴. D'autre part, chez des chiens ayant reçu 10 à 50 rads dans la zone pariétale, l'intensité des réflexes salivaires conditionnés s'est accrue en même temps que survenaient des troubles dans les processus inhibiteurs internes du cortex cérébral²⁰⁵. Dans une autre étude²⁰⁶, on n'a observé aucune modification des réflexes salivaires conditionnés chez des chiens ayant reçu sur tout le corps pendant 37 semaines des doses hebdomadaires de l'ordre de 20 rads. Cependant, on n'a examiné dans cette étude que des réflexes conditionnés positifs et les auteurs n'ont pas exclu la possibilité qu'une situation plus complexe, comportant le discernement entre des types de stimuli et leurs relations dans le temps, aurait pu faire apparaître des effets que l'on n'a pas observés dans le cas d'un conditionnement simple.

110. Contrairement à ce que l'on observe dans les cas des expériences de conditionnement, des études d'apprentissage et de discernement conduites selon diverses techniques n'ont révélé en général aucun effet, ou seulement de petits déficits, après l'irradiation d'animaux de laboratoire adultes, sauf aux doses proches des doses létales^{207,208}. Dans certains cas, l'accomplissement de certaines tâches simples est même amélioré chez l'animal irradié jusqu'à ce qu'il soit près de mourir.

111. Chez l'adulte irradié comme chez les sujets irradiés avant la naissance, la réponse des réflexes conditionnés paraît être un instrument plus sensible pour étudier les effets des rayonnements sur le système nerveux que les autres réponses du comportement, mais des considérations analogues à celles qui sont exposées dans les paragraphes 37 et 38 s'appliquent aussi à l'irradiation des adultes.

112. Des modifications de l'excitabilité réflexe de la moelle épinière ont été observées chez des chiens après une irradiation globale avec des rayons X¹⁰⁰, et chez des lapins après une irradiation de la moelle épinière seule (500 à 1000 rads)¹⁰¹. Au début l'activité réflexe s'intensifie, puis diminue et finalement revient à son niveau initial. L'abolition des réflexes de la moelle épinière atteint un maximum pendant l'apparition de symptômes graves du mal des rayons. Chez les animaux qui survivent à l'irradiation, les fonctions normales de la moelle épinière sont progressivement restaurées. D'autres études montrent que la période de latence pour des modifications du réflexe tibial de flexion change après une irradiation globale avec des

rayons X (10 rads) chez le lapin¹⁰². Tout d'abord, le temps de réponse est plus court et le réflexe présente de plus grandes oscillations que dans des conditions normales. L'irradiation répétée accroît la période de latence, parfois au-delà des valeurs enregistrées pour les témoins.

113. Chez l'homme, des doses (thérapeutiques ou accidentelles) de plusieurs centaines de rads (jusqu'à 1000 rads) administrées localement ou sur tout le corps peuvent entraîner des modifications des réflexes non conditionnés de la moelle épinière qui persistent plusieurs années mais finalement disparaissent. On ne constate ces modifications qu'au moyen d'examen spécialisés (électromyographie, réflexométrie, myotonométrie, chronaximétrie, etc.) Elles peuvent être observées pendant 5 à 10 ans après l'irradiation^{104,210,211}.

114. Il ne fait pas de doute que le système nerveux peut être affecté par des modifications très variées. Sur la base des paragraphes précédents, on peut observer que si l'on peut constater après l'irradiation des modifications de l'activité électrique spontanée ou évoquée, qui ont ordinairement un caractère non permanent, on n'a pas apprécié jusqu'ici la signification de ces modifications sur le plan du comportement ou de la pathologie.

B. — NERFS PÉRIPHÉRIQUES, SYNAPSES ET RÉCEPTEURS

115. Les doses requises pour modifier les propriétés physiologiques de nerfs périphériques isolés sont extrêmement élevées — au moins 10 krad de rayons X. Ces doses sont suivies d'une réduction de l'amplitude des potentiels d'activité et d'une diminution de la vitesse de conduction de l'influx nerveux^{212,214}. Les particules lourdes en doses analogues arrêtent la conduction presque immédiatement dans le nerf sciatique isolé de la grenouille²¹⁵.

116. En irradiant le nerf sciatique du rat *in situ* avec des doses de 3 krad de rayons X administrées en trois fractions d'un krad chacune, on n'a pas constaté de modifications électrophysiologiques après un délai de trois à 11 mois, mais de profondes modifications morphologiques ont été décelées chez 25 p. 100 des animaux ainsi traités. Les lésions consistaient en foyers multiples de nécrose du nerf sciatique, associés à des altérations dégénératives de la vascularisation de ce nerf²¹⁶.

117. On ne sait pas encore exactement par quel mécanisme se produisent les modifications de l'activité bioélectrique des nerfs et des récepteurs. Diverses expériences permettent de supposer que les effets des rayonnements mettent en jeu deux processus: a) induction d'un accroissement de la perméabilité passive aux ions et b) détérioration du mécanisme de transport des ions dépendant de l'énergie^{217,220}.

118. Chez le chat, une irradiation locale des segments lombo-sacrés par des doses de rayons X de 500 à 600 rads provoque une augmentation immédiate de l'amplitude et de la durée des potentiels synaptiques d'excitation enregistrés dans les motoneurons lorsque les nerfs afférents correspondants sont stimulés²²¹. Au cours d'une irradiation locale de la moelle épinière avec des rayons X à la dose de 300 rads par minute, on a observé une modification des potentiels des racines antérieures de la moelle épinière lorsque les racines postérieures étaient excitées électriquement²²². Il est

possible que ces modifications aient un rapport avec l'augmentation de la variabilité de la réponse monosynaptique observée chez le chat après irradiation de la moelle épinière (100 à 500 rads)²²³. Chez la souris, on a observé, un jour seulement après administration d'une dose d'environ 500 rads sur tout le corps, des altérations pathologiques des structures synaptiques de la moelle épinière. Environ cinq semaines après l'irradiation, certaines structures synaptiques dégénérées semblaient avoir disparu, cependant que d'autres avaient apparemment retrouvé leur état normal²⁷⁸.

119. Les modifications de la transmission synaptique pourraient jouer un rôle important dans la réponse du système nerveux à l'irradiation. Pour inhiber la transmission synaptique à une jonction neuromusculaire isolée chez la grenouille ou le rat, il faut des doses de 20 krads environ^{224,220}. Par contre des doses beaucoup plus faibles agissent sur la transmission synaptique lorsque l'on soumet à l'irradiation le corps tout entier ou des structures nerveuses *in situ*. Ainsi, l'irradiation par des doses de 800 rads du ganglion cervical supérieur chez le chat facilite la transmission après 15 à 20 minutes. Au bout d'une heure environ, on constate une inhibition²²⁷.

120. Les récepteurs cutanés et viscéraux répondent à des doses élevées d'irradiation non seulement par des modifications structurales mais aussi par des modifications fonctionnelles. C'est ainsi que durant la première heure qui suit une irradiation locale (500 rads) on peut déceler des modifications distinctes en enregistrant les potentiels bio-électriques spontanés dans les branches du nerf cutané. Ces potentiels présentent une fréquence accrue très tôt après l'irradiation. Ils présentent de longues périodes d'activité accrue même en l'absence de stimuli tactiles. Les réactions du nerf à ces stimuli deviennent aussi plus intenses²⁰⁰. Il n'a pas été établi si ces modifications traduisent un effet direct sur le récepteur lui-même ou si les nerfs principalement intéressés sont les nerfs afférents provenant du récepteur. En revanche, l'intensification de l'activité des nerfs splanchniques qui se produit à la suite d'une irradiation globale ou abdominale chez le chat et le rat est due probablement à des modifications de la fonction des intérocepteurs^{228,230}, et les corpuscules de Pacini isolés répondent à des doses de plusieurs centaines de rads par des modifications de la sensibilité aux stimuli mécaniques²³¹.

121. Des observations effectuées pendant un an sur des chiens irradiés ont montré que c'est seulement lorsque les doses cumulatives atteignent 300 rads (150 rads sur toute l'année plus 150 rads en une seule irradiation, ou 225 rads sur toute l'année plus 75 rads en une seule irradiation) que se produit une modification marquée du sens de l'orientation spatiale du corps²⁰⁴. Des expériences pratiquées sur des lapins indiquent que ces effets dépendent de la région du corps irradiée et qu'ils évoluent avec le temps²³². On a constaté des lésions permanentes du système vestibulaire après irradiation localisée unique du labyrinthe à des doses supérieures à 1 000 rads.

122. Il est difficile de déterminer si les effets observés sur les récepteurs cutanés et viscéraux sont produits directement par les rayonnements ou sont secondaires à des modifications des tissus environnants^{208,233}. Mais qu'ils soient primaires ou secondaires, ces effets sur les récepteurs jouent probablement un rôle important dans une irradiation du corps seulement en

déclenchant les réponses du système central ou les réflexes du système sympathique qui déterminent les interactions systémiques dont il sera question dans la section V.

123. Chez l'homme, une diminution de la sensibilité tactile et de la sensibilité cutanée aux vibrations a été démontrée chez des sujets irradiés accidentellement par des doses létales^{108,284}, et chez des malades traités localement avec des doses fractionnées élevées (plusieurs kilorads au total)^{235,238}. On observe aussi une inversion des sensations²³⁹, après irradiation de la région bucco-pharyngienne, le salé étant perçu comme amer et l'amer comme simplement froid. Il semble que la diminution de la sensibilité gustative comme l'inversion des sensations gustatives soient une réaction secondaire à un effet central plutôt qu'une conséquence primaire de l'irradiation. Les modifications du goût étaient parfois associées à une élévation du seuil olfactif et parfois accompagnées de modifications trophiques de la muqueuse olfactive²⁴⁰.

IV. — Action des rayonnements comme stimulus des organes sensoriels

124. Il a été démontré que des bouffées brèves d'irradiations peuvent stimuler certains systèmes récepteurs dans de nombreux organismes de la même manière que le stimulus approprié ou normal du système récepteur en question. L'activation des récepteurs par de faibles doses de rayonnement semble comprise dans les propriétés physiologiques normales des récepteurs et ne paraît pas induire de lésions importantes du système. Il convient donc de distinguer nettement ces phénomènes des effets qui sont étudiés dans d'autres sections du présent rapport.

A. — VISION

125. Le fait que des sujets accoutumés à l'obscurité sont capables de percevoir les rayonnements ionisants comme une sensation lumineuse a été constaté peu après la découverte des rayons X et il est aujourd'hui bien établi²⁴¹⁻²⁴³. La perception des rayons X dépend de la sensibilité des bâtonnets^{242,244,245} qui doivent être adaptés à l'obscurité pour produire la sensation visuelle des rayonnements. Des sensations lumineuses ont été signalées chez l'homme après une dose ne dépassant pas 1 millirad de rayons X administrée en moins d'une seconde²⁴⁵. Les régions périphériques de la rétine, où les bâtonnets sont plus nombreux, sont plus sensibles que sa portion centrale²⁴⁶.

126. Des études électro-physiologiques de l'œil ont montré que la série composée des potentiels rétinien provoqués par une stimulation lumineuse^{248,249} peut aussi être produite par une irradiation de l'œil habitué à l'obscurité^{242,244,245}. Chez l'homme, on a indiqué pour le seuil d'une irradiation-éclair permettant d'obtenir cette réponse, diverses valeurs soit 500 millirads²⁴⁹ et 1 à 5 millirads²¹⁶.

127. Les rayonnements ionisants peuvent stimuler la rétine d'une manière apparentée à celle des processus visuels normaux, encore qu'il soit difficile de voir si des mécanismes analogues interviennent déjà au niveau du pourpre rétinien. L'absorption par les bâtonnets de l'énergie de rayonnement détermine apparemment la réponse de l'électrorétinogramme; en effet, aucune réaction n'a pu être obtenue chez le phrynosome, animal dépourvu de bâtonnets²⁵⁰. Une preuve directe est

fournie également par l'analogie qui existe entre le processus d'adaptation aux rayons X et l'adaptation visuelle des bâtonnets²⁵⁰.

B. — OLFACION

128. Il a été démontré chez le rat²⁵¹⁻²⁵⁴ le chien²⁵⁵, le chat²⁵⁶ et le singe²⁵⁶ que le système olfactif réagit très facilement aux rayonnements ionisants à de faibles débits de dose (chez le singe, à partir de 8 millirads par seconde). D'après les données dont on dispose, il semblerait que la désynchronisation de l'électro-encéphalogramme et les réactions d'excitation observées immédiatement après le début d'une irradiation avec des rayons X pourraient être dues à une stimulation du système olfactif, car ces réactions disparaissent avec la destruction du bulbe olfactif^{251,252,257}.

129. On a utilisé des enregistrements obtenus au moyen de micro-électrodes dans des neurones isolés du bulbe olfactif chez diverses espèces pour identifier la stimulation olfactive provoquée par le rayonnement ionisant. L'irradiation provoque en général un accroissement rapide du rythme d'entrée en action de ces neurones, qui correspond à la durée de l'irradiation^{258,255}. Toutefois, ces réponses ne sont probablement pas le résultat d'un effet des rayons X sur le bulbe olfactif lui-même puisque la réaction peut être supprimée par la perfusion nasale d'une solution saline ou d'alcool²⁵⁸. Des expériences qui ont permis de constater que de l'ozone dans l'air ambiant masquait sélectivement la réponse aux rayons X ont indiqué aussi l'existence d'un site périphérique d'action²⁵⁸. On a découvert par la suite qu'il ne se produit de réaction dans le bulbe olfactif que si l'irradiation (rayonnement bêta d'une source strontium-yttrium) est limitée à l'épithélium olfactif des voies nasales²⁵⁰. Il semble raisonnable de déduire de ces observations que la détection olfactive des rayonnements se produit au niveau des récepteurs et non dans une partie plus centrale de ce système.

C. — SYSTÈMES SENSORIELS ET RÉACTIONS DE COMPORTEMENT

130. On a observé chez le lapin, une seconde après des bouffées de rayonnement de 1 rad ou moins^{187,259,260}, des modifications de l'électro-encéphalogramme qui ne durent que quelques minutes. Chez le rat irradié au repos ou pendant le sommeil, des doses de 0,25 rad par seconde seulement ont provoqué au bout de quelques secondes des réactions électro-encéphalographiques passagères²⁵⁵. La réaction s'est amplifiée avec une augmentation de la dose. Les modifications de l'électro-encéphalogramme correspondent à la réaction à l'excitation, qui ressemble à celle que l'on observe lorsqu'on excite les récepteurs périphériques^{250,257}. La réaction peut être supprimée après des expositions répétées, ce qui laisse supposer une accoutumance du système sensitif intéressé. On peut obtenir des réactions à l'excitation au moyen d'une irradiation limitée à la tête ou au corps. Une section transversale (C₂ — T₆) de la moelle épinière avant l'exposition supprime la réaction chez des animaux dont seul le corps a été irradié, ce qui montre que la réaction résultant d'une telle exposition est transmise par la moelle épinière. Chez les animaux dont la moelle épinière a été sectionnée, une irradiation limitée à la tête fait encore apparaître la réaction à l'excitation^{200,261,262}.

131. L'effet du rayonnement sur les systèmes sensoriels peut provoquer des modifications du comporte-

ment des animaux devant une nouvelle irradiation et devant des faits préalablement associés avec l'irradiation. C'est ainsi que des souris et des rats évitent de rester dans la partie d'une chambre où ils ont été antérieurement soumis à une irradiation^{208,203}, ou témoignent d'une préférence réduite pour des substances de saveur distincte qu'ils ont consommées auparavant au cours d'une irradiation^{264,265}. Chez le rat, la consommation d'un liquide sacchariné pendant une irradiation de six heures avec des rayons gamma de Cobalt 60 au taux de 5 rads par heure a provoqué une aversion radioconditionnée pour la saccharine qui a persisté pendant quatre semaines environ²⁶⁰. Chez des souris exposées au rayonnement gamma du radium (20 millirads par minute), la dose de seuil provoquant l'aversion conditionnée pour la saccharine contenue dans une solution sodique était inférieure à 30 rads. Le degré d'aversion semblait pouvoir être représenté par une fonction linéaire de la dose d'irradiation cumulée²⁶⁷. Des réactions analogues ont été observées dans des expériences de consommation pour des débits de dose légèrement supérieurs chez le chat²⁶⁸ et le singe²⁶⁹ avec des combinaisons d'irradiation et de solutions-test.

132. Les mécanismes qui déterminent le comportement radioconditionné ne sont pas connus avec précision. Le comportement dépend non seulement de la détection des doses faibles à des débits de dose peu élevés mais aussi de l'induction d'un état motivationnel tendant à éviter un stimulus nocif. L'irradiation de l'abdomen produit plus souvent ces réactions d'aversion, avec la même dose, que l'irradiation de la tête²⁷⁰, ce qui laisse supposer que les récepteurs viscéraux peuvent aussi être activés par des rayonnements pénétrants. Une splanchnectomie ou une injection intrapéritonéale de procaine retarde ou supprime l'apparition de la réponse d'aversion spatiale chez le rat²⁷¹. On a aussi obtenu des réflexes conditionnés avec une irradiation abdominale^{261,272}, ce qui permet de supposer une activation des récepteurs viscéraux.

133. On n'a pu encore prouver entièrement la stimulation des récepteurs par de faibles doses et de faibles débits de dose de rayonnements ionisants chez l'homme, sauf pour la perception visuelle chez des sujets habitués à l'obscurité. Les preuves d'une perception des rayonnements et d'un conditionnement du comportement chez d'autres espèces reposent sur des observations relativement récentes et il faudra une mise au point considérable avant qu'on puisse établir leurs implications pour le comportement humain. De toute manière, les effets décrits n'indiquent pas de lésions du système nerveux ni de risques particuliers encourus par les êtres humains ainsi irradiés.

V. — Effets systémiques

134. Si tous les systèmes peuvent manifester une réaction au rayonnement par l'intermédiaire de l'interaction avec le système nerveux, les renseignements dont on dispose concernent surtout les systèmes cardiovasculaire et gastro-intestinal et ce sont les seuls qui seront examinés ici.

A. — EFFETS SUR LES ANIMAUX

135. Des changements hémodynamiques surviennent assez rapidement, après l'irradiation, surtout par une dose dans la gamme létale. Les médiateurs peuvent

être des mécanismes neuro-régulateurs capables d'intervenir, comme on le suppose, à plusieurs niveaux de la réaction à une irradiation aiguë.

136. Du fait de l'intervention du système neurovégétatif, une réaction hypotensive immédiate du type choc se manifeste chez le lapin à partir de 600 rads d'irradiation globale du corps par les rayons X^{198,273}. La tension artérielle tombe en quelques heures après l'irradiation et le rythme cardiaque s'accélère^{274,275}. L'administration d'atropine ou la vagotomie réduisent la gravité de la réaction et les injections d'adrénaline bloquent de façon efficace l'hypotension²⁷⁸. Les changements de la tension artérielle peuvent être déjà observés à partir de 50 rads²⁷⁰.

137. L'hypotension aiguë a aussi été observée chez le rat^{277,278}, le chat^{270,280} et le singe²⁸¹ une à trois heures après irradiation par des doses supérieures à 1 000 rads, mais pas chez le chien^{276,282}.

138. Chez le rat, la tension artérielle réagit différemment aux rayons X (485 rads) au cours des premières 24 heures suivant l'exposition car la tension artérielle périphérique baisse alors que celle de l'aorte reste inchangée. Après 970 rads, la tension aortique baisse aussi et réagit faiblement à divers stimuli au cours des premiers jours qui suivent une irradiation totale du corps²⁸³.

139. La réponse vasomotrice à la stimulation électrique augmente chez le lapin le lendemain d'une exposition à 800 rontgens (180 kV, 0,5 mm Cu + 1,0 mm Al), malgré la chute simultanée de la tension artérielle²⁸⁴. Des changements de la sensibilité des mécanismes qui règlent la tension artérielle ont été observés dans le cas du chat irradié, où la stimulation périphérique des barorécepteurs ou des chémorécepteurs carotidiens révèle une réaction vasomotrice plus faible que la normale^{280,285,290}.

140. Les corrélations fonctionnelles constituent pour le système cardio-vasculaire un moyen efficace de régulation locale de la motilité et de la perméabilité du réseau capillaire. Ainsi, la section du nerf afférent d'une zone de la peau sur le dos d'un lapin irradié localement (450 rads) réduit cette perméabilité accrue²⁹¹. L'accroissement de la perméabilité après 750 à 3 000 rads apparaît dans les 24 heures chez le rat et atteint un maximum au bout de trois ou quatre jours²⁹². Les antihistaminiques empêchent l'accroissement de la perméabilité jusqu'à un jour après l'irradiation, ce qui suggère que l'histamine est un médiateur de la réponse précoce. On observe chez le rat une sensibilité réduite du réseau capillaire du méso-appendice à l'adrénaline pendant les cinq jours qui suivent l'irradiation totale du corps par 600 rads de rayons X, mais la réaction est supérieure à la normale huit à 15 jours après l'irradiation. L'activité vasomotrice accuse une situation analogue et la réponse a été attribuée aux substances vasoactives en circulation²⁹³.

141. Chez la plupart des espèces, après une irradiation de la tête dépassant la dose létale, la respiration s'arrête avant qu'apparaisse l'insuffisance cardiaque^{275,279,282}. La respiration artificielle²⁸² fait disparaître la réponse vasomotrice à la stimulation sinu-carotidienne chez le chien irradié à la tête, alors que la tension artérielle et le volume sanguin restent normaux. Cela semble indiquer que la défaillance du réflexe, consécutive à une dose élevée, peut être due à un dommage subi par le centre vasomoteur médullaire, puisque la réponse vasomotrice aux stimuli électriques de ce centre

diminue de la même façon que le réflexe sinu-carotidien. Les résultats de l'irradiation directe des centres médullaires parlent en faveur de cette interprétation²⁹⁴.

142. Il semble donc que la réponse à l'irradiation du réseau vasculaire périphérique puisse se situer à plusieurs niveaux. Il est possible que peu de temps après l'irradiation, des modifications locales de la concentration en métabolites ou la libération de substances chimiques vasoactives jouent un rôle dans ces réponses. Le rayonnement peut aussi entraver la régulation de l'activité vasculaire par le système neurovégétatif. Un effet direct sur les centres de régulation médullaires et les autres centres supérieurs peut intervenir, mais son rôle peut à son tour être modifié par des influences provenant de récepteurs sensitifs très divers. L'altération des réflexes respiratoires peut aussi être influencée indirectement à la suite de modifications cardiovasculaires. Toutefois, il est nécessaire de clarifier davantage les rôles réels que jouent les systèmes nerveux central et périphérique à divers moments après l'irradiation ainsi que les modifications locales des tissus.

143. Le mal des rayons que l'on observe après irradiation du corps tout entier aux doses sublétales et létales est étroitement associé à des troubles gastro-intestinaux. La régulation par le système nerveux central et la régulation par le système neurovégétatif peuvent, toutes deux, intervenir à plusieurs étapes de la réaction gastro-intestinale.

144. Chez beaucoup d'espèces²⁹⁵, y compris les primates²⁹⁶⁻²⁹⁸, l'anorexie est un signe habituel et sûr du mal des rayons au cours de la première semaine suivant l'irradiation. Chez les rongeurs, elle s'accompagne d'une rétention plus longue des aliments dans l'estomac²⁹⁹⁻³⁰¹ et peut être décelée six heures après une irradiation de l'organisme entier par les rayons X (20-25 rads)^{302,303}.

145. Chez le rat, l'irradiation des membres postérieurs et de la queue seulement peut aussi provoquer une rétention gastrique³⁰³. Cet effet n'est absolument pas spécifique puisqu'on peut l'observer aussi après l'injection de toxines. L'irradiation ne provoque pas la rétention après une surrenalectomie^{301,304}, mais si on administre, juste avant l'irradiation, des doses élevées d'adrénaline ou de corticoïdes à des animaux dont on a supprimé les surrénales, l'effet réapparaît³⁰³. Par conséquent, on a de bonnes raisons de penser que la rétention stomacale radio-induite est un effet indirect, qui fait partie du mécanisme général de défense.

146. Les expériences indiquent en outre que la constriction ou le spasme du pylore n'est pas un mécanisme essentiel de la rétention stomacale³⁰⁵. Il est plus vraisemblable que la dépression initiale dans le trajet gastrique soit liée à une réduction de la motilité de l'estomac, qui peut être davantage sous la dépendance d'une régulation sympathique ou humorale que d'un dommage local direct.

147. La motilité intestinale et le tonus musculaire sont rapidement modifiés par l'exposition aux rayons X³⁰⁶ comme le montrent les préparations dans lesquelles l'intestin est relié à un dispositif d'enregistrement des mouvements. Alors qu'*in vitro*, aucun changement de la motilité n'est observé sur l'intestin du chat après 10 kilorads³⁰⁷ ou sur l'iléon du cobaye après 500 rads³⁰⁸, le tonus et la motilité de l'intestin extériorisé du rat augmentent une minute environ après une dose de 100 rads³⁰⁹. L'effet persiste plus longtemps lorsque la dose est plus grande. Chez le rat, la vago-

tomie précédant l'irradiation a peu d'effet, ce qui montre que les fibres préganglionnaires interviennent peu dans la réponse³⁰⁹. En revanche, les résultats obtenus par blocage pharmacologique des ganglions suggèrent que l'effet du rayonnement a pour médiateur des ganglions intestinaux intrinsèques. Chez le rat, on constate une augmentation de la motilité et une réponse normale à l'acétylcholine sur des segments duodénaux examinés *in vitro* un à trois jours après une irradiation de l'organisme entier à des doses de 500 ou 1 000 rads. Toutefois, la réponse à la sérotonine est diminuée, ce qui semble indiquer qu'une lésion de la muqueuse intervient dans le mécanisme des modifications de la motilité du syndrome aigu de l'irradiation³¹⁰.

148. Pour beaucoup d'espèces, le vomissement est une réponse habituelle à la dose létale 50 p. 100. Chez le singe, l'irradiation (1,5 à 6 kilorads) de la tête seule ne produit pas de vomissements, mais celle de la totalité de l'organisme le fait^{103,311}; on observe aussi cette différence chez le chien et le chat³¹². Le symptôme semble dépendre non pas d'une lésion du cerveau mais de stimuli intéressant les viscères et du programme d'alimentation avant l'irradiation^{311,313,314}; mais la destruction bilatérale de la zone émetogène du bulbe rachidien empêche une réaction immédiate chez le chien (800 à 1 200 rads)^{315,316} ou le singe (1,2 kilorad)³¹⁷. La vagotomie empêche aussi les vomissements précoces chez le singe, d'où l'on pourrait conclure que la réponse est d'origine périphérique^{318,319}. L'irradiation de l'abdomen peut donc être considérée comme un facteur essentiel de la réponse.

149. On peut conclure que les réactions du tractus gastro-intestinal à l'irradiation, telles que vomissements ou changements de la motilité et rétention, sont déclenchées principalement par des éléments nerveux locaux réagissant à une lésion de la muqueuse intestinale radiosensible. Les voies nerveuses centrales et sympathiques assurent la transmission de la réponse.

B. — EFFETS SUR L'HOMME

150. Les expériences sur l'animal examinées dans les paragraphes précédents montrent bien toute la complexité de la recherche d'une réponse à la question de savoir si un système donné joue ou non un rôle premier dans la réaction d'un autre système et, cela, même aux doses de rayonnement très élevées de la plupart de ces expériences. Bien que l'on se soit limité dans cet examen aux interactions entre le système nerveux et deux autres systèmes particulièrement bien connus, on a quelque raison de penser que des interactions semblables existent dans le cas des systèmes hématopoïétique et endocrinien.

151. Les observations de l'effet des doses élevées aiguës chez l'homme sont pour la plupart associées à des irradiations accidentelles^{1,234}. Il est facile de supposer que plusieurs systèmes interviennent dans les différentes formes du mal des rayons, mais la détermination du rôle de chacun d'entre eux dans la réaction des autres est complexe et mérite d'être étudiée de façon plus approfondie. On dispose cependant déjà de conclusions relatives aux effets que l'irradiation peut avoir à long terme sur le système endocrinien³²⁰. On a examiné cinq patients d'Oak Ridge (irradiation mixte gamma-neutronique, doses moyennes respectives 226 et 81 rads; exposition assez uniforme) et un patient de Los Alamos (irradiation mixte gamma-neutronique, 130 rads environ; rayonnement gamma à peu près triple du rayonnement neutronique; dimensions du champ exposé non précisées). On a procédé à des

prélèvements d'urine journaliers toutes les 24 heures pendant les deux premières semaines après l'irradiation, puis pendant les six semaines suivantes, à intervalles progressivement accrus. Les échantillons ont été soumis à une analyse biochimique pour établir la présence d'adrénaline et de noradrénaline. On a constaté une augmentation modérée et temporaire de la sécrétion d'adrénaline et une sécrétion marquée et prolongée de noradrénaline. Le fait que la sécrétion de noradrénaline dépasse celle d'adrénaline semble indiquer qu'après une telle irradiation le système nerveux sympathique est appelé à jouer un rôle plus important que les surrénales. Cela semble particulièrement corroboré par le fait que l'on a constaté chez tous les sujets, quatre à six ans après l'irradiation, une sécrétion importante de neurohormone. Ce fait pourrait traduire un fonctionnement biochimique ou physiologique anormal sur une période de temps prolongée, du système nerveux sympathique. Ce phénomène n'a pas encore été décrit jusqu'ici.

152. Des examens cliniques extrêmement détaillés³²¹ de personnes exposées aux rayonnements dans le cadre de leur travail, qui ont reçu moins de 5 rads par an pendant de nombreuses années, n'ont fait apparaître aucun effet notable³²². Cependant, chez des travailleurs dont on indique qu'ils avaient été exposés à l'irradiation à des doses supérieures aux doses limites habituelles (c'est-à-dire 70 à 100 rads sur une période de 10 à 15 ans), on a relevé un certain nombre d'indices objectifs, mettant en jeu divers systèmes, qui apparaissent plus fréquemment que chez les sujets témoins. Les doses estimatives étaient fondées sur la lecture de dosimètres portés par les intéressés ou disposés dans la zone de travail, et l'exposition indiquée peut dans une large mesure manquer d'homogénéité.

153. Parmi les indices observés, on a relevé des cas d'hypotension et de bradycardie à une fréquence nettement plus élevée que chez les témoins. L'hypotension était particulièrement prononcée dans l'artère rétinienne et des examens pléthysmographiques ont révélé de légères modifications du tonus vasculaire dans les membres³²³. Lorsque ces troubles étaient plus prononcés, ils s'accompagnaient parfois de modifications de l'électro-encéphalogramme, notamment en réponse à l'hyperventilation³²⁴, et de signes sur l'électro-myogramme indiquant une légère déficience du tonus et du contrôle de la posture³²⁵. Tous ces indices ont disparu progressivement en deux à trois ans après la fin de l'exposition à une irradiation excessive³²². Ces types de modifications semblent mériter d'être étudiés davantage en soumettant à un contrôle rigoureux un certain nombre de variables qui risqueraient de fausser l'importance ou la fréquence d'indices objectifs, mais non spécifiques.

154. Les données dont on dispose permettent de conclure que les modifications observées à la suite d'une exposition de plusieurs années à des niveaux d'irradiation presque doubles des normes actuelles établies pour les personnes qui travaillent sous rayonnement sont bénignes, réversibles et généralement bien compensées. La fréquence des plaintes subjectives, qui ne sont pas rares parmi les adultes, est accrue mais aucun des signes cliniques signalés ne semble diminuer la capacité de travail des sujets irradiés.

VI. — Conclusions

155. La sensibilité du système nerveux au rayonnement varie de façon marquée selon le degré de dévelop-

pement atteint par ce système. Ce n'est que pendant la période du deuxième au sixième mois de la vie prénatale que l'irradiation du système nerveux comporte des risques supérieurs à ceux qui résultent de l'irradiation des autres tissus. De plus, on ne peut encore déterminer si cette conclusion reste juste dans le cas des doses faibles, encore que les renseignements limités dont on dispose permettent de le supposer. Aux autres époques du développement, l'irradiation du tissu semble entraîner principalement un accroissement de la fréquence des affections malignes, la sensibilité du système nerveux étant à cet égard du même ordre que celle de certains autres tissus.

156. Lorsque le système nerveux a achevé son développement, les effets les plus importants de l'irradiation n'apparaissent que si la dose est de l'ordre du kilorad. Aux doses voisines de la dose létale 50 p. 100, ce sont les symptômes intéressant les systèmes hématopoïétique et gastro-intestinal qui dominent dans le syndrome aigu d'irradiation, mais les expériences sur l'animal montrent que certains de ces symptômes peuvent être secondaires à des altérations du système nerveux.

157. Les modifications structurales qui peuvent intervenir après une irradiation à des doses élevées ou massives se traduisent par une destruction du tissu

cérébral et médullaire et des lésions vasculaires aiguës. A des doses plus faibles, il peut apparaître une nécrose cellulaire ou une réaction progressive dans les cellules parenchymateuses ou vasculaires. Les conséquences lointaines de l'irradiation du système nerveux par des doses relativement élevées comportent une nécrose tissulaire et diverses réactions cellulaires qui apparaissent soudainement plusieurs mois ou années après l'irradiation.

158. L'intervention fonctionnelle du système nerveux est visible cependant même après des doses inférieures à 50 rads, mais on peut considérer que les effets sont mineurs. Il semble qu'ils sont passagers et entraînent une dysfonction minime. Leur gravité n'est pas comparable à celle des effets à long terme dans d'autres systèmes, effets qui semblent être largement représentés par un accroissement de la fréquence des affections malignes. Les relations quantitatives qui peuvent lier l'intensité et la fréquence des altérations fonctionnelles du système nerveux à la dose n'ont pas été établies pour l'homme et il conviendrait d'en faire l'étude.

159. Les rayonnements peuvent être perçus par les organes sensoriels. Par exemple, on sait que la sensation visuelle du rayonnement existe chez l'homme aux doses inférieures à 1 rad. Aucun résultat n'indique qu'il en résulte une lésion quelconque de la rétine.

Tableau I

FRÉQUENCE DES CAS D'ARRIÉRATION MENTALE À L'ÂGE DE 17 ANS CHEZ DES SUJETS
QUI SE TROUVAIENT EN GESTATION AU MOMENT DES BOMBARDEMENTS^a

(adapté de la référence 65)

Distance en mètres		Hiroshima		Nagasaki	
		Garçons	Filles	Garçons	Filles
<1 500	Examinés	89	80	18	20
	Arriérés	7	6(3)	3(1)	1
	Pourcentage	7,9	7,5	16,5	5,0
1 500-1 999	Examinés	135	131	36	28
	Arriérés	2	2(1)	0	0
	Pourcentage	1,5	1,5	0	0
3 000-4 999	Examinés	221	211	71	61
	Arriérés	1(1)	1	0	2(2)
	Pourcentage	0,5	0,5	0	3,3
Hors de la ville	Examinés	201	197	60	54
	Arriérés	2(1)	1	1	1
	Pourcentage	1,0	0,5	1,7	1,9
Total	Examinés	646	619	185	163
	Arriérés	12(2)	10(4)	4(1)	4(2)
	Pourcentage	1,9	1,6	2,2	2,5

^a Les chiffres indiqués entre parenthèses correspondent à un total comprenant aussi les cas dont il est possible que l'étiologie ait été "élucidée".

Tableau II

FRÉQUENCE DES CAS D'ARRIÉRATION MENTALE À L'ÂGE DE 17 ANS SELON LE MOIS DE NAISSANCE^a

(adapté de la référence 65)

Distance en mètres		Mois de naissance								
		1945					1946			
		Août	Sept.	Oct.	Nov.	Déc.	Janv.	Févr.	Mars	Avril-mai
		<i>Hiroshima</i>								
< 1 500	Examinés	15	19	16	15	21	29	30	17	7
	Arriérés	0	0	0	1	1	3(1)	7(1)	1(1)	0
	Pourcentage	0	0	0	6,7	4,8	10,3	23,3	5,9	0
1 500-1 999	Examinés	26	21	19	23	29	50	34	35	29
	Arriérés	0	0	0	0	1(1)	1	1	1	0
	Pourcentage	0	0	0	0	3,4	2,0	2,9	2,9	0
Ensemble des témoins	Examinés	82	80	68	75	91	158	119	89	68
	Arriérés	1(1)	1	1	0	1(1)	1	0	0	0
	Pourcentage	1,2	1,2	1,5	0	1,1	0,6	0	0	0
		<i>Nagasaki</i>								
< 1 500	Examinés	5	1	4	6	4	2	8	2	5
	Arriérés	0	0	0	1	0	1	2(1)	0	0
	Pourcentage	0	0	0	16,7	0	50,0	25,0	0	0
1 500-1 999	Examinés	4	5	9	5	11	6	9	8	8
	Arriérés	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Pourcentage	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ensemble des témoins	Examinés	14	19	40	22	31	25	30	31	34
	Arriérés	0	1(1)	0	0	0	2	0	0	1(1)
	Pourcentage	0	5,3	0	0	0	8,0	0	0	2,9

^a Les chiffres indiqués entre parenthèses correspondent aux cas dont il est possible que l'étiologie ait été "élucidée".

Tableau III

DIMENSION DE LA TÊTE À L'ÂGE DE 20 ANS SELON LA DISTANCE À L'HYPOCENTRE À HIROSHIMA⁶⁷

Distance en mètres	Examinés	Inférieure de 2 écarts types ou plus	Arriérés
≤ 1 200	24	11	11 ^a
1 201-1 500	71	12	2
1 501-1 800	68	8	2 ^b
1 801-2 200	20	0	0

^a Inférieure de l'écart type chez un enfant.^b Un enfant à dimension céphalique normale a été atteint au premier âge d'encéphalite japonaise B.

Tableau IV

DIMENSION DE LA TÊTE À 20 ANS À HIROSHIMA SELON L'ÂGE *in utero*⁶⁷

Semaines de gestation	Examinés	Inférieure de 2 écarts types ou plus	Arriérés
≤ 15	78	25	11
16-25	50	3	4 ^{a b}
26-40	55	3	0

^a Inférieure de l'écart type chez un enfant.^b Un enfant dont le périmètre crânien est à l'écart type de la moyenne avait été atteint au cours du premier âge d'encéphalite japonaise B.

NOTE. — Parmi les 15 enfants arriérés, le périmètre crânien était inférieur à la moyenne d'au moins 3 écarts types dans 10 cas, d'au moins 2 écarts types dans 3 cas, entre 1 et 2 écarts types dans un cas et de moins de l'écart type dans un autre.

Tableau V

[FRÉQUENCE DES CAS D'ARRIÉRATION MENTALE EN FONCTION DE LA DOSE⁶⁸]

Le faible nombre de sujets de Nagasaki dans le groupe qui a reçu 1 à 10 rads est dû au fait que l'on a exclu de l'échantillon établi en 1958 les sujets situés entre 2 000 et 2 500 mètres de l'hypocentre.

A : inclut tous les cas d'arriération mentale.

B : exclut les cas dont il est possible que l'étiologie ait été "élucidée" (indiqués entre parenthèses dans les colonnes intitulées "arriérés").

Doses en rads	Hiroshima		Nagasaki		Total	
	Arriérés	Total	Arriérés	Total	Pourcentage d'arriérés	
					A	B
HV ^a	3 (1)	399	2	114	0,98	0,78
<1 ^b	2 (1)	432	2 (2)	137	0,70	0,18
1-10	3 (1)	155	0	6 ^c	1,86	1,25
11-49	2 (1)	178	0	36	0,93	0,47
50-99	3 (1)	44	0	22	4,55	3,08
100-199	4 (1)	29	0	14	9,30	7,13
≥200	5	14	4 (1)	11	36,0	30,0
Indéterminées ^c	0	14	0	8	—	—

^a HV = hors de la ville au moment du bombardement.

^b <1 = Personnes à 3 000-5 000 mètres, dont la dose effective a été nulle.

^c Indéterminées = personnes se trouvant protégées de l'irradiation de telle façon qu'on ne dispose pas pour le moment d'une estimation de la dose.

Tableau VI

FRÉQUENCE EXCÉDENTAIRE DES CAS D'ARRIÉRATION MENTALE
PARMI LES ENFANTS DE FEMMES IRRADIÉES AU COURS DE LA
GROSSESSE ET DES CAS DE LEUCÉMIE (1947-1958) PARMI LES
SUJETS IRRADIÉS APRÈS LA NAISSANCE

Distance en kilomètres	Arriération mentale (excédent pour 100 cas)	Leucémie (excédent pour 100 cas)
<i>Hiroshima</i>		
0-1,5	11,0	0,6
1,5-2-2,0	2,0	0,04
<i>Nagasaki</i>		
0-1,5	6,0	0,5
1,5-2,0	0,0	0,03

REFERENCES

1. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. General Assembly document, 17th session, Suppl. No. 16 (A/5216). United Nations, N.Y., 1962.
2. Spector, R. G., Histochemical and cytochemical aspects of the developing nervous system, pp. 146-152 in *Experimental Biology and Medicine*, vol. 1. E. Hagen, W. Wechsler, P. Zilliken, eds., S. Karger, Basel, 1967.
3. McIlwain, H., p. 179 in *Biochemistry and the Central Nervous System*. Churchill, London, 1955.
4. Hicks, S. P., C. J. D'Amato, Effects of ionizing radiations on mammalian development, pp. 195-250 in *Advances in Teratology*. D. H. M. Wool-lan, ed., Logos Press, Ltd., London, 1966.
5. Russell, L. B., W. L. Russell, An analysis of the changing radiation response of the developing mouse embryo. *J. Cell. Comp. Physiol.* 43, Suppl. 1: 103-149 (1954).
6. Kameyama, Y., Experimental study on developmental anomalies produced by X-radiation. *Acta Pathologica Japonica* 9: 1-16 (1959).
7. Murakami, U., Effects of X-radiation on the central nervous system of mice embryos, pp. 747-752 in *Proc. Vth Int'l. Cong. Neuropathol., Excerpta Medica International Congress Series No. 100*, Zurich, Sept. 1965.
8. Murakami, U., Y. Kameyama, A. Majima *et al.*, Radiation malformations belonging to the cyclo-pia-arrhinencephalia-otocephalia group in the mouse foetus. *J. Embryol. Exp. Morph.* 10: 64-74 (1962).
9. Murakami, U., Y. Kameyama, T. Sakurai, The immediate effects of x-irradiation with relation to abnormal morphogenesis. To be published in *Teratology*.
10. Rugh, R., E. Grupp, Exencephalia following x-irradiation of the pre-implantation mammalian embryo. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* XVIII: 468-481 (1959).
11. Rugh, R., Low levels of X-irradiation and the early mammalian embryo. *Amer. J. Roentgenol.* 87: 559-566 (1962).
12. Jacobsen, L., Low dose X-irradiation and teratogenesis. A quantitative experimental study, with reference to seasonal influence on dose effects. University of Copenhagen, Copenhagen, 1968. Dissertation.
13. Wilson, J. G., Differentiation and the reaction of rat embryos to radiation. *J. Cell. Comp. Physiol.* 43, Suppl. 1: 11-37 (1954).
14. Wilson, J. G., J. W. Carr, Effects of irradiation on embryonic development. I. X-rays on the 10th day of gestation in the rat. *Am. J. Anat.* 88: 1-34 (1951).
15. Hicks, S. P., Mechanism of radiation anencephaly, anophthalmia and pituitary anomalies. *Amer. Med. Arch. Path.* 57: 363-378 (1954).
16. Hicks, S. P., The effects of ionizing radiation, certain hormones and radiomimetic drugs on the developing nervous system. *J. Cell. Comp. Physiol.* 43, Suppl. 1: 151-178 (1954).
17. Hicks, S. P., B. L. Brown, C. J. D'Amato, Regeneration and malformation in the nervous system, eye mesenchyme of the mammalian embryo after radiation injury. *Amer. J. Path.* 33: 459-481 (1957).
18. Hicks, S. P., C. J. D'Amato, M. J. Lowe, The development of the mammalian nervous system. I. Malformations of the brain, especially the cerebral cortex, induced in rats by radiation. II. Some mechanisms of the malformations of the cortex. *J. Comp. Neurol.* 113: 435-469 (1959).
19. Артюхина, Н. И., Характеристика структурных изменений в центральной нервной системе крыс, облученных рентгеновскими лучами в период эмбриогенеза. В кн.: *Влияние ионизирующего излучения на функцию высших отделов центральной нервной системы потомства*. Под ред. И. А. Пионтковского, Медгиз, М., 1961.
20. Hicks, S. P., C. J. D'Amato, How to design and build abnormal brains using radiation during development. Chapter IV, pp. 60-97 in *Disorders of the Developing Nervous System*. W. S. Fields, M. M. Desmond, eds., Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1961.
21. D'Amato, C. J., S. P. Hicks, Effects of low levels of ionizing radiation on the developing cerebral cortex of the rat. *Neurology* 15: 1104-1116 (1965).
22. Иваницкий, А., Исследование ЭЭГ кроликов, облученных в поздний период эмбриогенеза. В кн.: *Влияние ионизирующего излучения на функцию высших отделов центральной нервной системы потомства*. Под ред. И. А. Пионтковского, Медгиз, М., 1961.
23. Пионтковский, И. А., Функция и структура мозга животного, облученного ионизирующей радиацией в антенатальном периоде. М., 1964.
24. Berry, M., B. G. Clendinnen, J. T. Eayrs, Electrocortical activity in the rat X-irradiated during early development. *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.* 15: 91-104 (1963).
25. Bane, H. M., W. C. Whithouse, F. Schmidt *et al.*, Physiological changes in the acute radiation syndrome in dogs. *Rad. Res.* 5: 468 (1956). Abstract.
26. Werboff, J., J. D. Broeder, J. Havlena, Effects of prenatal X-irradiation on audiogenic seizures in rats. *Exper. Neurol.* 4: 189-196 (1961).

27. Werboff, J., J. Havlena, M. R. Sikov, Behavioral effects of small doses of acute X-irradiation administered prenatally. *Atompraxis* 9: 103-105 (1963).
28. Sikov, M. R., C. F. Resta, J. E. Lofstrom *et al.*, Neurological deficits in the rat resulting from X-irradiation *in utero*. *Exp. Neurol.* 5: 131-138 (1962).
29. Furchtgott, E., M. Echols, Locomotor coordination following pre- and neonatal X-irradiation. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 51: 292-294 (1958).
30. Werboff, J., I. Goodman, J. Havlena *et al.*, Effects of prenatal X-irradiation on motor performance in the rat. *Amer. J. Physiol.* 201: 703-706 (1961).
31. Lipton, J. M., Locomotor behavior and neuro-morphologic anomalies in prenatally and post-natally irradiated rats. *Rad. Res.* 28: 822-829 (1966).
32. Семагин, В. Н., Высшая нервная деятельность взрослых крыс после ежедневного рентгеновского облучения в эмбриональном периоде. В кн.: Влияние ионизирующего излучения на функцию высших отделов центральной нервной системы потомства. Под ред. И. А. Пионтковского, Медгиз, М., 1961.
33. Werboff, J., J. Havlena, M. R. Sikov, Effects of prenatal X-irradiation on activity, emotionality, and maze-learning ability in the rat. *Rad. Res.* 16: 441-452 (1962).
34. Furchtgott, E., R. S. Tacker, D. O. Draper, Open-field behavior and heart rate in prenatally X-irradiated rats. *Teratology* 1: 201-206 (1968).
35. Коломейцева, И. А., Некоторые характеристики высшей нервной деятельности крыс, облученных рентгеновскими лучами в конце первой половины антенатального развития. В кн.: Влияние ионизирующего излучения на функцию высших отделов центральной нервной системы потомства. Под ред. И. А. Пионтковского, Медгиз, М., 1961.
36. Sharp, J. C., The effects of prenatal X-irradiation on acquisition, retention and extinction of a conditioned emotional response. *Rad. Res.* 24: 154-157 (1965).
37. Furchtgott, E., S. Wechkin, Avoidance conditioning as a function of pre-natal X irradiation and age. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 55: 69-72 (1962).
38. Furchtgott, E., Behavioral effects of ionizing radiations. *Psychol. Bull.* 53: 321-334 (1956).
39. Fowler, H., S. P. Hicks, C. J. D'Amato *et al.*, Effects of fetal irradiation on behavior in the albino rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 55: 309-314 (1962).
40. Иванецкий, А. М., Механизм нарушения функции мозга при экспериментальной радиационной патологии его развития и при олигофрении. Академия наук СССР, Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии. М., 1964. Диссертация.
41. Furchtgott, E. G., McA. Kimbrell, Olfactory discrimination in prenatally X-irradiated rats. *Rad. Res.* 30: 217-220 (1967).
42. Furchtgott, E., R. K. Lore, W. G. Morgan, Depth perception in prenatally X-irradiated rats. *Perceptual and Motor Skills* 15: 703-710 (1964).
43. Furchtgott, E., M. Echols, J. W. Openshaw, Maze learning in pre- and neonatally X-irradiated rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 51: 178-180 (1958).
44. Sharp, J. C., Effects of fetal X-irradiation on maze-learning ability and motor coordination in albino rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 54: 127-129 (1961).
45. Levinson, B., H. P. Zeigler, The effects of neonatal X-irradiation upon learning in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 52: 53-55 (1959).
46. Миклашевский, В. Е., М. В. Гольдберг, Условно-рефлекторная деятельность белых крыс, подвергнутых рентгеновскому облучению в предимплантационном периоде эмбрионального развития. В кн.: Влияние ионизирующего излучения на функцию высших отделов центральной нервной системы потомства. Под ред. И. А. Пионтковского, Медгиз, М., 1961.
47. Михайлова, Н. Г., В. Е. Миклашевский, Характеристика условно-рефлекторной деятельности белых крыс, подвергнутых гамма-облучению (Co^{60}) в середине периода эмбрионального развития. Там же.
48. Пионтковский, И. А., М. В. Гольдберг, Отдаленные последствия действия ионизирующей радиации на высшие отделы центральной нервной системы крыс, облученных в антенатальном периоде развития. *Радиобиология* 4: 904-910 (1964).
49. Семагин, В. Н., Отдаленные изменения высшей нервной деятельности антенатально многократно облученных крыс. *Радиобиология* 4: 911-915 (1964).
50. Семагин, В. Н., Высшая нервная деятельность крыс, облученных на 18-й день антенатального развития в дозе 1 р. В кн.: Исследования Нейро-радиоэмбриологического Эфффекта. И. А. Пионтковский, ред., Наука, М., 1966, стр. 114-130.
51. Семагин, В. Н., О радиочувствительности центральной нервной системы эмбриона. *Радиобиология* 8: 506-564 (1968).
52. Лившиц, Н. Н., О причинах разногласий в оценке радиочувствительности центральной нервной системы между исследователями, применяющими условнорефлекторный и лабиринтный методы. *Радиобиология* 7: 790-800 (1967).
53. Zappert, J., Über röntgenogene foetale Mikrocephalie. *Monatsschrift für Kinderheilkunde* XXXIII: 490-493 (1926).
54. Schall, L., Die Folgen Fruchtbstrahlung und die Frage der Keimschädigung, pp. 571-577 in St. Engl, L. Schall, *Handbuch der Röntgen-Diagnostik und Therapie im Kindesalter*. G. Thieme, Leipzig, 1933.
55. Wintz, H., F. Wittenbeck, Klinik der gynäkologischen Röntgentherapie: I. Die Behandlung der gutartigen Erkrankungen, p. 323 in W. Stoeckel, *Handbuch der Gynäkologie*, Band IV, Hälfte II. J. F. Bergmann, München, 1935.

56. Dekaban, A. S., Abnormalities in children exposed to x-radiation during various stages of gestation: tentative timetable of radiation injury to the human fetus, Part I. *J. Nuclear Med.* 9: 471-477 (1968).
57. Murphy, D. P., L. Goldstein, Etiology of the ill-health of children born after maternal pelvic irradiation. Part I. Unhealthy children born after preconception pelvic irradiation. *Amer. J. Roentgenology* 22: 207-219 (1929).
58. Goldstein, L., D. P. Murphy, Etiology of the ill-health of children born after maternal pelvic irradiation. Part II. Defective children born after postconception pelvic irradiation. *Amer. J. Roentgenology* 22: 322-331 (1929).
59. Murphy, D. P., Ovarian irradiation and the health of the subsequent child. *Surg., Gynec. and Obst.* XLVIII: 766-779 (1929).
60. Goldstein, L., Radiogenic microcephaly. A survey of nineteen recorded cases, with special reference to ophthalmic defects. *Arch. Neurol. Psychiatry* 24: 102-115 (1930).
61. Yamazaki, J. N., S. W. Wright, P. M. Wright, Outcome of pregnancy in women exposed to the atomic bomb in Nagasaki. *Amer. J. Dis. Chil.* 87: 448-463 (1954).
62. Miller, R. W., Delayed effects occurring within the first decade after exposure of young individuals to the Hiroshima atomic bomb. *Pediatrics* 18: 1-18 (1956).
63. Burrow, G. N., H. B. Hamilton, Z. Hrubec *et al.*, Study of adolescents exposed *in utero* to the atomic bomb, Nagasaki, Japan. I. General aspects: Clinical and laboratory data. *Yale J. Biol. and Med.* 34: 430-444 (1964).
64. Burrow, G. N., H. B. Hamilton, Z. Hrubec, Study of adolescents exposed *in utero* to the atomic bomb, Nagasaki, Japan. II. Growth and development. *J. Amer. Med. Assoc.* 192: 357-364 (1965).
65. Wood, J. W., R. J. Keehn, S. Kawamoto *et al.*, The growth and development of children exposed *in utero* to the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki. *Amer. J. Public Health* 57: 1374-1380 (1967).
66. Wood, J. W., K. G. Johnson, Y. Omori *et al.*, Mental retardation in children exposed *in utero* to the atomic bomb—Hiroshima and Nagasaki. *Amer. J. Public Health* 57: 1381-1390 (1967).
67. Wood, J. W., K. G. Johnson, Y. Omori, *In utero* exposure to the Hiroshima atomic bomb. An evaluation of head size and mental retardation; twenty years later. *Pediatrics* 39: 385-392 (1967).
68. Buncher, C. R., Atomic Bomb Casualty Commission. Personal communication.
69. Auxier, J. A., J. S. Cheka, F. F. Haywood *et al.*, Free-field radiation-dose distribution from the Hiroshima and Nagasaki bombings. *Health Physics* 12: 425-429 (1966).
70. Kato, H., R. J. Keehn, Mortality in live-born children who were *in utero* at time of the atomic bombs—Hiroshima and Nagasaki. Atomic Bomb Casualty Commission report 13-66.
71. Brill, A. B., M. Tomonaga, R. M. Heyssel, Leukemia in man following exposure to ionizing radiation. A summary of the findings in Hiroshima and Nagasaki, and a comparison with other human experience. *Annals Internal Med.* 56: 590-609 (1962).
72. Hoshino, T., H. Kato, S. C. Finch *et al.*, Leukemia in offspring of atomic bomb survivors. *Blood* 30: 719-730 (1967).
73. Driscoll, S. G., S. P. Hicks, E. H. Copenhaver *et al.*, Acute radiation injury in two human fetuses. *Arch. Pathol.* 76: 113-119 (1963).
74. Lejeune, J., R. Turpin, M.-O. Rethoré, Résultats d'une première enquête sur les effets somatiques de l'irradiation foeto-embryonnaire *in utero* (cas particulier des hétérochromies iriennes). *Rev. franç. Etudes Clin. et Biol.* 5: 982-989 (1960).
75. Cheeseman, E. A., L. Walby, Intra-uterine irradiation and iris heterochromia. *Ann. Hum. Genet. (Lond.)* 27: 23-29 (1963).
76. Stewart, A., J. Webb, D. Hewitt, A survey of childhood malignancies. *British Med. J.* i: 1495-1508 (1958).
77. MacMahon, B., Prenatal X-ray exposure and childhood cancer. *J. Nat'l. Cancer Inst.* 28: 1173-1191 (1962).
78. Терещенко, Н. Я., Состояние нервной системы у детей в отдаленные сроки после лучевого воздействия. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, М., 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1261.
79. Druckmann, A., Schlafsucht als Folge der Röntgenbestrahlung. Beitrag zur Strahlenempfindlichkeit des Gehirns. *Strahlentherapie* 33: 383-384 (1929).
80. Мирямова, Т. Д., Отдаленные последствия лучевой терапии у детей. *Медицина*, Л., 1968.
81. Глазунов, И. С., Н. Я. Терещенко, О функциональном состоянии нервной системы детей в отдаленные сроки после лучевого воздействия (апликационной гамматерапии гемангиом кожи). *Журнал Невропатологии и Психиатрии* 68 (10): 1438-1445 (1968).
82. Терещенко, Н. Я., стр. 31-33 в кн.: Симпозиум по действию малых доз ионизирующей радиации на нервную систему (рефераты докладов). Минск, 1968.
83. Toyooka, E. T., J. W. Pifer, S. L. Crump *et al.*, Neoplasms in children treated with X rays for thymic enlargement. II. Tumor incidence as a function of radiation factors. *J. Nat'l. Cancer Inst.* 31: 1357-1377 (1963).
84. Hempelmann, L. H., J. W. Pifer, G. J. Burke *et al.*, Neoplasms in persons treated with X rays in infancy for thymic enlargement. A report of the third follow-up survey. *J. Nat'l. Cancer Inst.* 38: 317-341 (1967).
85. Hazen, R. W., J. W. Pifer, E. T. Toyooka *et al.*, Neoplasms following irradiation of the head. *Cancer Res.* 26, Part 1: 305-311 (1966).
86. Albert, R. E., A. R. Omran, E. W. Brauer *et al.*, Follow-up study of patients treated by X-ray for tinea capitis. *Amer. J. Public Health* 56: 2114-2120 (1966).

87. Albert, R. E., A. R. Omran, Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for tinea capitis. I. Population characteristics, post-treatment illnesses and mortality experience. Arch. Env. Health. In press.
88. Schulz, R. J., R. E. Albert, Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for tinea capitis. III. Doses to organs of the head from the X-ray treatment of tinea capitis. In press.
89. Institute of Environmental Medicine, New York University Medical Center, Research in environmental health sciences; Fifth annual report of progress, Nov. 15, 1968. N. Nelson, Principal investigator.
90. Werner, A., B. Modan, D. Davidoff, Doses to brain, skull and thyroid, following X-ray therapy for Tinea Capitis. Phys. Med. Biol. 13: 247-258 (1968).
91. Rust, J. H., B. F. Trum, J. L. Wilding *et al.*, Lethal dose studies with burros and swine exposed to whole body cobalt-60 irradiation. Radiology 62: 569-574 (1954).
92. Rajewsky, H., O. Heuse, K. Aurand, Bestrahlung von weissen Mäusen mit hohen Dosen von Röntgenstrahlen. Strahlentherapie 95: 513-522 (1954).
93. Langham, W., K. Woodward, S. Rothermel *et al.*, Studies of the effects of rapidly delivered massive doses of gamma rays on mammals. Rad. Res. 5: 404-432 (1956).
94. Andrews, H. L., Species differences in response to high radiation doses. Rad. Res. 9: 469-477 (1958).
95. Bane, H. M., W. C. Whithouse, F. Schmidt *et al.*, Physiological changes in the acute radiation syndrome in dogs. Rad. Res. 5: 468 (1956). Abstract.
96. Trum, B., T. Haley, M. Bossin *et al.*, Effect of 400 R fractional whole-body gamma irradiation in the burro (*Equus, asinus asinus*). Am. J. Physiol. 174: 57-60 (1953).
97. Gerstner, H. B., S. P. Kent, Early effects of head x-irradiation in rabbits. Rad. Res. 6: 626-644 (1957).
98. Wilson, S. G., Radiation induced central nervous system death. A study of the pathologic findings in monkeys irradiated with cobalt 60. J. Neuropathol. 19: 195-215 (1960).
99. Seigneur, L. J., J. T. Brennan, Incapacitation in the monkey (*Macaca mulatta*) following exposure to a pulse of reactor radiations. Report AFRRI SR 66-2 (1966).
100. Shipman, T. L., ed., Acute radiation death resulting from an accidental nuclear critical excursion. J. Occupational Med. Spec. Suppl. 3: 146-192 (1961).
101. Shipman, T. L., A radiation fatality resulting from massive over-exposure to neutrons and gamma rays, pp. 113-133 in Diagnosis and Treatment of Acute Radiation Injury. WHO, Geneva, 1961.
102. Uchimura, Y., H. Shiraki, Cerebral injuries caused by atomic bombardment. J. Nerv. Ment. Dis. 116: 654-672 (1952).
103. Shiraki, H., Y. Uchimura *et al.*, Effects of atomic radiation on the brain in man. A study of the brains of forty-nine Hiroshima and Nagasaki casualties. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 17: 79-137 (1958).
104. Куршаков, Н. А., Т. Д. Байсоголов, А. К. Гуськова и др., О соотношении местных тканевых изменений и общих реакций в различные фазы острого лучевого синдрома человека. Мед. радиология 11: 15-42 (1966).
105. Куршаков, Н. А., ред., Случай острой лучевой болезни у человека. Медгиз, М., 1962.
106. Johnson, H. A., W. E. Haymaker, J. R. Rubini *et al.*, A radioautographic study of a human brain and glioblastoma multiforme after the *in vivo* uptake of tritiated thymidine. Cancer 13: 636-642 (1960).
107. Hassler, O., Incorporation of tritiated thymidine into mouse brain after a single dose of X-rays. An autoradiographic study. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 25: 97-106 (1966).
108. Ordy, J. M., T. Samorajski, W. Zeman *et al.*, Long-term pathologic and behavioral changes in mice after focal deuteron irradiation of the brain. Rad. Res. 20: 30-42 (1963).
109. Ordy, J. M., H. Barnes, T. Samorajski *et al.*, Pathologic and behavioral changes in mice after deuteron irradiation of the central nervous system. Rad. Res. 18: 31-45 (1963).
110. Janssen, P., I. Klatzo, J. Miquel *et al.*, Pathologic changes in the brain from exposure to alpha particles from a 60 inch cyclotron, pp. 383-409 in Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Academic Press, N.Y., 1962.
111. Haymaker, W., Effects of ionizing radiation on nervous tissue, pp. 441-518 in Structure and Function of the Nervous System, vol. III. G. H. Bourne, ed. In press.
112. Schümmelfeder, N., Sequence of x-radiation damage in mouse cerebellum, pp. 191-210 in Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Academic Press, N.Y., 1962.
113. Haymaker, W., G. Laguer, W. Nauta *et al.*, The effects of barium-140-lanthanum-140 (gamma) radiation on central nervous system and pituitary gland of macaque monkeys. A study of 67 brains and spinal cords and 77 pituitary glands. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 17: 12-57 (1958).
114. Klatzo, I., J. Miquel, W. Haymaker *et al.*, Observations on appearance of histochemically-demonstrable glycogen in the rat brain as effect of alpha-particle irradiation, pp. 286-296 in Effects of Ionizing Radiation on the Nervous System. IAEA, Vienna, 1962.
115. Miquel, J., I. Klatzo, D. Menzel *et al.*, Glycogen changes in x-irradiated rat brain. Acta Neuropathol. 2: 482-490 (1963).
116. Lierse, W., K. Gritz, H. Franke, Histochemical detection of glycogen and mucopolysaccharides in the brain of guinea pigs after x-ray irradiation. Fortschr. Geb. Röntgenstr. Nuklearmed. 103: 612-618 (1965).

117. Miquel, J., W. Haymaker, Astroglial reactions to ionizing radiation: with emphasis on glycogen accumulation, pp. 89-114 in *Progress in Brain Research*, vol. 15. E. D. P. De Robertis, R. Carrea, eds., Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1965.
118. Haymaker, W., E. R. Ballinger, J. Miquel *et al.*, Low-dose effects of ionizing radiation on the brain in monkeys. Paper presented at 2nd Pan-American Congress of Neurology, San Juan, Puerto Rico, Oct. 22-28 (1967).
119. Brownson, R., D. Suter, D. Diller, Acute brain induced by low-dosage x-irradiation. *Neurology* 13: 181-191 (1963).
120. Hicks, S. P., P. O'B. Montgomery, Effects of acute radiation on the adult mammalian central nervous system. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 80: 15-18 (1952).
121. Franke, H. D., W. Lierse, Ultrastructural radio-reaction on guinea pig brains. *Strahlentherapie, Sonderbände* 62: 138-142 (1966).
122. Lierse, W., H. D. Franke, Early changes in the ultrastructure of the cerebellum of guinea pigs following ⁶⁰Co irradiation to the head. *Strahlentherapie* 131: 595-602 (1966).
123. Van Dyke, D. C., P. Janssen, C. A. Tobias, Fluorescein as a sensitive, semiquantitative indicator of injury following alpha particle irradiation of the brain, pp. 369-409 in *Response of the Nervous System to Ionizing Radiation*, T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Academic Press, N.Y., 1962.
124. Larsson, B., Blood vessel changes following local irradiation of the brain with high-energy protons. *Acta Soc. Med. Upsal.* 65: 61-71 (1960).
125. Brightman, M. W., Early effects of intensive X-ray irradiation of the diencephalon in the rat. *Exptl. Neurol.* 1: 97-116 (1959).
126. Александровская, М. М., Влияние малых доз рентгеновых лучей на морфологию центральной нервной системы животных. В кн.: *Труды Всесоюзной конференции по медицинской радиологии, "Экспериментальная медицинская радиология"*. П. Д. Горизонтов, ред., Медгиз, М., 1957, стр. 58-61.
127. Boudnitskaya, E. V., M. Brinfaut, M. Errera, Effects of X-rays on RNA and RNA metabolism in HeLa cells. *Biochim. Biophys. Acta* 80: 567-573 (1964).
128. Hydén, H., E. Eryházi, Nuclear RNA changes of nerve cells during a learning experiment in rats. *Proc. Nat'l. Acad. Sci. (US)* 48: 1366-1373 (1962).
129. Shashoua, V., Quoted in *The Neurosciences*. G. C. Quarton, T. Melnechuk, F. O. Schmitt, eds., Rockefeller University Press, N.Y., 1967.
130. Andres, K. H., Electron microscope studies of structural changes in cytoplasm of spinal ganglion cells of the rat after irradiation with 185-Mev protons. *Z. Zellforsch. Mikroskop. Anat.* 60: 633-658 (1963).
131. Goldfeder, A., Cell structure and radiosensitivity. *Trans. N.Y. Acad. Sc.* 26: 215-241 (1963).
132. Welling, W., J. A. Cohen, Disturbance of RNA turnover in the cell nucleus by X-irradiation in the early phase of liver regeneration. *Biochim. Biophys. Acta* 42: 181-182 (1960).
133. Klouwen, H. M., Radiosensitivity of nuclear RNA. *Biochim. Biophys. Acta* 42: 366-368 (1960).
134. Lucas, D. R., The effect of X-radiation on the mouse retina at different stages of development. *Int. J. Rad. Biol.* 3: 105-124 (1961).
135. Lucas, D. R., R. H. Mole, Exponential survival of the visual cells of the retina of mice irradiated *in vivo*. *Int. J. Rad. Biol.* 9: 97-98 (1965).
136. Hager, H., W. Hirschberger, A. Breit, Electron microscope observations on the x-irradiated central nervous system of the Syrian hamster, pp. 261-275 in *Response of the Nervous System to Ionizing Radiation*, T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Academic Press, N.Y., 1962.
137. Maxwell, D. S., L. Kruger, Small blood vessels and the origin of phagocytes in the rat cerebral cortex following heavy particle irradiation. *Exptl. Neurol.* 12: 33-54 (1965).
138. Arnold, A., P. Bailey, J. Laughlin, Effects of betatron radiation on the brain of primates. *Neurology* 4: 165-178 (1954).
139. Arnold, A., P. Bailey, R. Harvey *et al.*, Changes in the central nervous system following irradiation with 23 Mev rays from the betatron. *Radiology* 62: 37-46 (1954).
140. Yamamoto, Y. L., L. E. Feinendegen, V. P. Bond, Effect of radiation on the RNA metabolism of the central nervous system. *Rad. Res.* 21: 36-45 (1964).
141. Gregersen, M. I., C. Pallavicini, S. Chien, Studies on the chemical composition of the central nervous system in relation to the effect of X-irradiation and of disturbances in water and salt balance. *Rad. Res.* 17: 226-233 (1962).
142. Cammermayer, J., W. Haymaker, Response of alkaline glycerophosphatase in the macaque brain to cobalt 60 (gamma) irradiation. *J. Neuro-pathol. Exptl. Neurol.* 17: 58-78 (1958).
143. Вихерт, Т. М., Э. И. Кандель, Ф. М. Лясс, Экспериментальное изучение реактивных изменений в головном мозгу после интрадеребрального введения радиоактивного коллоидного золота. *Мед. рад.* 4: 59-62 (1959).
144. Вихерт, Т. М., Э. И. Кандель, Ф. М. Лясс, Гистопатологические изменения в центральной нервной системе при непосредственном введении в мозг радиоактивного золота. *Архив. пат.* 3: 48-53 (1960).
145. Лясс, Ф. М., Т. М. Вихерт, Э. И. Кандель, Экспериментальное обоснование применения градул радиоактивного иттрия в нейроонкологии. *Труды VIII Всесоюзного съезда рентгенологов и радиологов. Медицина*, 1966, стр. 466-470.
146. Lyman, R., P. Hupalov, W. Scholz, Effects of roentgen rays on the central nervous system. Results of large doses on the brains of adult dogs. *A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat.* 29: 56-87 (1933).

147. Scholz, W., Über die Empfindlichkeit des Gehirns für Roentgen und Radiumstrahlen. *Klin. Wochschr.* 9: 189-193 (1935).
148. Scholz, W., Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Roentgenstrahlung auf das reife Gehirn. *Z. Ges. Neurol. Psychiat.* 150: 765-785 (1934).
149. Бибикова, А. Ф., Гистопатологические изменения центральной нервной системы у собак в отдаленные сроки после общего многократного рентгеновского облучения. *Бюлл. экпер. биол. и мед.* 3: 106-110 (1961).
150. Бибикова, А. Ф., В. И. Пономарьков, Морфологические изменения у собак в отдаленные сроки после общего рентгеновского облучения. *Радиобиология* 1: 769-773 (1961).
151. Scholz, W., E. Duche, A. Breit, Experimentelle Roentgenspätschäden am Rückenmark des erwachsenen Kaninchens. Ein weiterer Beitrag zur Wirkungsweise ionisierender Strahlen auf die zentralnervöse Gewebe. *Psychiat. Neurol. Japan* 61: 417-442 (1959).
152. Boellaard, J. W., W. Jacoby, Röntgenspätschäden des Gehirns. *Acta Neurochir.* 10: 533-564 (1962).
153. Zeman, W., A. Carsten, S. Biondo, Cytochemistry of delayed radio-necrosis of the murine spinal cord, pp. 105-126 in *Response of the Nervous System to Ionizing Radiation*. T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Little, Brown and Co., Boston, 1964.
154. Hassler, O., A. Movin, Microangiographic studies on changes in the cerebral vessels after irradiation. I. Lesions in the rabbit produced by ^{60}Co γ -rays, 195 kv and 34 MV Roentgen rays. *Acta Radiol.* 4: 279-288 (1966).
155. Vogel F. S., J. E. Pickering, Demyelination induced in the brains of monkeys by means of fast neutrons. *J. Exp. Med.* 104: 435-441 (1956).
156. Arnold, A., P. Bailey, R. Harvey *et al.*, Changes in the central nervous system following irradiation with 23 Mev rays from the betatron. *Radiology* 62: 37-46 (1954).
157. Arnold, A., P. Bailey, R. Harvey, Intolerance of the primate brainstem and hypothalamus to conventional and high energy radiations. *Neurology* 4: 575-585 (1954).
158. Clemente, C. D., J. Yamazaki, L. Bennett *et al.*, The effects of ionizing X-irradiation on the adult and immature mammalian brain, pp. 282-286 in *Proc. 2nd Int'l. Symp. Peaceful Uses Atomic Energy*, vol. 22. United Nations, N.Y., 1958.
159. Clemente, C. D., H. E. Richardson, Some observations on radiation effects on the blood-brain barrier and cerebral blood vessels, pp. 411-428 in *Response of the Nervous System to Ionizing Radiation*. T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Academic Press, N.Y., 1962.
160. Gozzano, M., G. C. Reda, *Riv. Neurol.* 29: 145 (1949).
161. Zeman, W., Histologic events during the latent interval in radiation injury. Brookhaven National Laboratory report BNL 11218 (1967).
162. Berg, N. O., M. Lindgren, Relation between field size and tolerance of rabbit's brain to roentgen irradiation (200 kV) via a slit-shaped field. *Acta Radiol.* 1: 147-168 (1963).
163. Pennybacker, J., D. S. Russell, Necrosis of the brain due to radiation therapy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 11: 183-198 (1948).
164. Kahr, H., Zur Kenntnis des anatomischen Bildes und des Entstehungsmechanismus der Strahlenenzephalopathie. *Radiol. Austriaca* 9: 159-174 (1957).
165. Lindgren, M., On tolerance of brain tissue and sensitivity of brain tumours to irradiation. *Acta Radiol. Suppl.* 170 (1958).
166. Boden, G., Radiation myelitis of the cervical spinal cord. *Brit. J. Radiol.* 21: 464-469 (1948).
167. Boden, G., Radiation myelitis of the brain stem. *J. Faculty of Radiologists* 2: 79-94 (1950).
168. Haymaker, W., M. Z. M. Ibrahim, J. Miquel, Delayed radiation effects in the brains of monkeys exposed to x rays and γ rays. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 27: 50-79 (1968).
169. Cervos-Navarro, J., Delayed injuries of the central nervous system after cranial irradiation, pp. 267-268 in *Proc. 3rd European Regional Conf. Electron Microscopy at Prague* (1964). M. Titlbach, ed., Publishing House of the Czechoslovak Academy of Sciences, Prague 1965.
170. Brownson, R. H., D. B. Suter, J. L. Oliver, Acute brain damage induced by X irradiation with special reference to rate and recovery factors. *Neurology* 13: 1011-1020 (1963).
171. Hicks, S. P., K. A. Wright, C. J. D'Amato, Time-intensity factors in radiation response. II. Some genetic factors in brain damage. *A.M.A. Arch. Pathol.* 66: 394-402 (1958).
172. Caveness, W. F., A. Carsten, J. P. Schadé, Functional and structural alterations following x irradiation of the cerebral cortex in the monkey, pp. 784-787 in *Proc. 5th Int'l. Congr. Neuropathol. Excerpta Med. Int'l. Congr. Ser. No. 100*, Amsterdam.
173. Fumagalli, Z., A. Santoro, G. Pisani, Effets des radiations ionisantes sur l'infrastructure des neurones du noyau supra-optique du rat, pp. 361-365 in *Effects of Ionizing Radiation on the Nervous System*. IAEA, Vienna, 1962.
174. Hallén, O., A. Hamberger, B. Rosengren, Quantitative response of neurons to x irradiation: total organic mass, succinoxidase activity, potassium permeability and RNA content in isolated cells. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 26: 327-334 (1967).
175. Zeman, W., H. J. Curtis, Metabolic and histochemical studies on direct radiation-induced nerve cell necrosis, pp. 141-147 in *Proc. 4th Int'l. Congr. Neuropathol.*, vol. 1. H. Jacob, ed., Thieme Verlag, Stuttgart, 1962.
176. Rose, J. E., L. I. Malis, L. Kruger *et al.*, Effects of heavy ionizing monoenergetic particles in the cerebral cortex. II. Histological appearance of laminar lesions and growth of nerve fibers after laminar destruction. *J. Comp. Neurol.* 115: 243-296 (1960).

177. Estable-Puig, J. F., R. F. de Estable, C. Tobias *et al.*, Degeneration and regeneration of myelinated fibers in the cerebral and cerebellar cortex following damage from ionizing particle radiation. *Acta Neuropathol.* 4: 175-190 (1964).
178. Kruger, L., C. D. Clemente, Anatomical and functional studies of the cerebral cortex by means of laminar destruction with ionizing radiation, pp. 84-104 *in* Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Little, Brown and Co., Boston, 1964.
179. Jones, A., Transient radiation myelopathy (with reference to Lhermitte's sign of electrical paraesthesia). *Brit. J. Radiol.* 37: 727-744 (1964).
180. Sjöstrand, J., Effect of X-irradiation on morphological and proliferative changes of neuroglia during the retrograde reaction after crushing the hypoglossal nerve. *Exp. Neurol.* 20: 384-393 (1968).
181. Caster, W. O., E. S. Redgate, W. D. Armstrong, Changes in the central nervous system after 700 R total-body X-irradiation. *Rad. Res.* 8: 92-97 (1958).
182. Минаев, П. Ф., Изменения в центральной нервной системе при локальном воздействии на нее рентгеновских лучей. *Журн. общей биологии* 15: 401-412 (1954).
183. Timiras, P. S., D. E. Woolley, A. J. Silva *et al.*, Changes in the electrical activity of the olfactory cortex induced by radiation and drugs. *Rad. Res.* 30: 391-403 (1967).
184. Аладжалова, Н. А., Медленные электрические процессы в головном мозгу. *Дисс.*, М., 1959.
185. Court, L., Effets d'une irradiation gamma globale non létale sur les activités électroencephalographiques spontanées et évoquées du lapin adulte. *Rapport CEA-R-3693* (1969).
186. Gangloff, H., T. J. Haley, Effects of X-irradiation on spontaneous and evoked brain electrical activity in cats. *Rad. Res.* 12: 694-704 (1960).
187. Григорьев, Ю. Г., Л. Васников, Восприятие ионизирующей радиации организмом. *Мед. радиол.* 8: 85-91 (1963).
188. Gangloff, H., Hippocampal spike activity following low doses of radiation, pp. 574-620 *in* Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Little, Brown and Co., Boston, 1964.
189. Monnier, M., L. Hösl, Action of gamma radiations on retinal, geniculate and cortical responses to photic stimulation. *Ibid.*, pp. 541-553.
190. Court, L., P. Magnien, M. Avargues *et al.*, Modifications immédiates des potentiels évoqués visuels chez le lapin adulte soumis à une irradiation γ globale non létale. *C. R. Acad. Sc. Paris* 266: 1160-1162 (1968).
191. Avargues, M., L. Court, P. Laget, Influence de l'irradiation globale sur les potentiels évoqués visuels chez le lapin adulte. *J. Physiologie* 61, Suppl. 1: 81 (1969).
192. Eldred, E., W. V. Trowbridge, Neurological and EEG findings in the monkey after total body X-irradiation. *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.* 5: 259-270 (1953).
193. Ross, J. A. T., S. R. Leavitt, E. A. Holst *et al.*, Neurological and electroencephalographic effects of X-irradiation of the head in monkeys. *Arch. Neurol. Psychiat.* 71: 238-249 (1954).
194. Григорьев, Ю. Г., Материалы к изучению реакции центральной нервной системы человека на ионизирующее излучение. *Медгиз*, М., 1958.
195. Rosenthal, F., P. S. Timiras, Prepyriform electrical activity after 250 R whole-body x-irradiation in rats. *Am. J. Physiol.* 204: 63-67 (1963).
196. Rosenthal, F., P. S. Timiras, Changes in brain excitability after whole-body x-irradiation in the rat. *Rad. Res.* 15: 648-657 (1961).
197. Sherwood, N. M., G. P. Welch, P. S. Timiras, Changes in electro-convulsive threshold and patterns in rats after X-ray and high-energy proton irradiation. *Rad. Res.* 30: 374-390 (1967).
198. Лебединский, А. В., З. Н. Нахильницкая, Влияние ионизирующих излучений на первую систему. *Атомиздат*, М., 1960.
199. Янсон, З. А., Электрофизиологическое изучение изменений, наступающих в условно-рефлекторной деятельности кроликов после тотального и парциального воздействия рентгеновыми лучами. *Труды Всесоюзной конференции по медицинской радиологии*. *Медгиз*, М., 1957, стр. 23-28.
200. Ливанов, М. Н., Некоторые проблемы действия ионизирующей радиации на нервную систему. *Медгиз*, М., 1962.
201. Мейзеров, Е. С., В сб.: Влияние факторов космического полета на функции центральной нервной системы. *Наука*, М., 1966.
202. Воеводина, О. Н., Отдаленные результаты воздействия лучей Рентгена на высшую нервную деятельность собак. *Медицина*, Л., 1967.
203. Сизан, Е. П., стр. 27-29 в кн.: Симпозиум по действию малых доз ионизирующей радиации на центральную нервную систему. *Минск*, 1968.
204. Григорьев, Ю. Г., Б. А. Маркелов, В. И. Попов и др., К экспериментальному обоснованию допустимых доз радиации при длительных космических полетах (проведение "хронического эксперимента" на собаках). *Космическая биология и медицина* 5: 3-8 (1968).
205. Пюнтковский, И. А., М. Г. Айрапетянц, Влияние малых доз ионизирующего излучения на процессы внутреннего торможения у собак. *Радиобиология* 2: 233-241 (1961).
206. Peacock, L. J., W. T. James, Effects of repeated small doses of gamma radiation on conditional reflexes, pp. 625-631 *in* Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Little, Brown and Co., Boston, 1964.
207. Furchtgott, E., Behavioral effects of ionizing radiations: 1955-61. *Psychol. Bull.* 60: 157-199 (1963).
208. Kimeldorf, D. J., E. L. Hunt, *Ionizing Radiation: Neural Function and Behavior*. Academic Press, N.Y., 1965.
209. Court, L., P. Magnien, M. Avargues *et al.*, Modifications de la vigilance chez le lapin adulte

- soumis à une irradiation γ globalé non létale. C. R. Acad. Sc. Paris 266: 1052-1055 (1968).
210. Олипер, Т. В., Реакция нервной системы при лучевой терапии участков, не затрагивающих головной и спинной мозг. Симпозиум по действию малых доз ионизирующей радиации на центральную нервную систему. Минск, 1968, стр. 19-21.
 211. Ефимова, А. С., Пороги чувствительности и хрониксы кожного и оптического анализаторов людей при воздействии ионизирующей радиации. Автореферат канд. диссерт., М., 1968.
 212. Audiat, J., Action du rayonnement X sur les paramètres d'excitabilité du nerf. Compt. Rend. Soc. Biol. 110: 365-367 (1932).
 213. Audiat, J., D. Auger, A. Fessard, Etude des potentiels d'action des nerfs soumis au rayonnement X. Comparaison avec l'action des rayons ultraviolets. Compt. Rend. Soc. Biol. 116: 880-883 (1934).
 214. Wilson, B., M. Cohen, The essentiality of acetylcholinesterase in conduction. Biochim. Biophys. Acta 11: 147-156 (1953).
 215. Gaffey, C. T., Bioelectric effects of high energy irradiation on nerve, pp. 277-296 in Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Academic Press, N.Y., 1962.
 216. Linder, E., Über das funktionelle und morphologische Verhalten peripherer Nerven längere Zeit nach Bestrahlung. Fortschr. Gebiete Röntgenstrahlen Nuklearmed. 90: 618-624 (1959).
 217. Gasteiger, E. L., J. R. Daube, A comparison of the effects of ultraviolet and ionizing radiations on electrical characteristics of nerve, pp. 27-41 in Effects of Ionizing Radiation on the Nervous System. IAEA, Vienna, 1962.
 218. Vanselow, K., The effect of ionizing radiation on the variation of nerval excitation threshold level. Atomkernenergie 11: 493-495 (1966).
 219. Seymour, R., K. B. Dawson, Variation in the response and threshold to electrical excitation of X-irradiated isolated frog nerve with dose and dose-rate. Int'l. J. Rad. Biol. 12: 1-11 (1967).
 220. Seymour, R., K. B. Dawson, Effects of X-rays combined with other agents on the excitability of frog sciatic nerve. Int'l. J. Rad. Biol. 13: 171-178 (1967).
 221. Sato, M., G. Austin, Acute radiation effects on mammalian synaptic activities, pp. 279-289 in Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Little Brown and Co., Boston, 1964.
 222. Lott, J. R., Changes in ventral root potentials during x-irradiation of the spinal cord in the cat, pp. 85-92 in Effects of Ionizing Radiation on the Nervous System. IAEA, Vienna, 1962.
 223. Carregal, E. J. A., An investigation of acute subtle effects of moderate to low doses of radiation on synaptic mechanisms. Report SR1A-115, pp. 1-53 (1966). Stanford Research Inst., Menlo Park, Calif.
 224. Rosen, D., K. B. Dawson, Search for immediate effects of X-radiation on frog nerve-muscle preparations. Rad. Res. 12: 357-370 (1960).
 225. Ульяницкая, А. Е., Физиологический анализ роли синапса в нарушениях деятельности нервно-мышечного аппарата при облучении. Радиобиология 8: 403-407 (1968).
 226. Allen, N., J. G. Nicholls, Presynaptic failure of neuromuscular propagation after X-irradiation, pp. 51-61 in Effects of Ionizing Radiation on the Nervous System. IAEA, Vienna, 1962.
 227. Мпхвтадзе, А. В., Т. М. Кучеренко, Прямое и опосредованное влияние радиации на передачу возбуждения в верхнем шейном симпатическом ганглии кошки. Радиобиология 8: 624-627 (1968).
 228. Делицина, Н. С., Исследование рецепции облученных участков тела в эксперименте на животных. Мед. радиол. 8: 17-20 (1959).
 229. Делицина, Н. С., О некоторых изменениях рецепторных систем под влиянием лучей рентгена. В кн.: Труды Всесоюзной конференции по медицинской радиологии. Экспериментальная медицинская радиология. П. Д. Горизонтов, ред., М., 1957, стр. 28-34.
 230. Barnes, C. D., Afferent neural activity elicited by low-level radiation, pp. 700-707 in Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Little, Brown and Co., Boston, 1964.
 231. Ильинский, О. Б., Е. И. Комаров, Действие бета-излучения на биоэлектрическую активность одиночного нервного окончания (тельца Пачини). Радиобиология 3: 216-219 (1963).
 232. McDonald, L. W., R. G. Plants, Vestibular organs: radiation effects on structure and function. University of California, Lawrence Radiation Laboratory report 17751 (1967).
 233. Haymaker, W., M. Lindgren, Nerve disturbances following exposure to ionizing radiation, Chapter 13 in Handbook of Clinical Neurology. North-Holland Publishing Co., Amsterdam. In press.
 234. Глазунов, И. С., В. В. Благовещенская, Клинико-физиологическая характеристика состояния нервной системы при острой лучевой болезни человека (острая лучевая болезнь и ее последствия), стр. 44-78 в "О действии ионизирующих излучений на нервную систему человека", Часть 2. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, М., 1968; *u.e.* United Nations document A/AC.82/G/L.1264/Add.1.
 235. Кознова, Л. Б., Обонятельные нарушения у людей при лучевом воздействии. Мед. радиол. № 2: 26-30 (1957).
 236. Фатеева, М. И., А. И. Понизовская, В. В. Соколов и др., Начальные реакции организма человека на воздействие ионизирующей радиации. Мед. радиология 5: 3-6 (1960).
 237. Гуськова, А. К., Основные принципы диагностики хронической лучевой болезни. Мед. радиология 7: 77-85 (1962).
 238. Домшляк, М. П., Ю. Г. Григорьев, Н. Г. Даренская и др., Отдаленные наблюдения за людьми, подвергавшимися лучевой терапии. Мед. радиология 7: 10-15 (1962).

239. Кознова, Л. В., Обонятельные нарушения у людей при лучевом воздействии. Мед. радиология № 2: 26-30 (1957).
240. Глазунов, И. С., В. В. Благовещенская, Г. Н. Мартынова, Клинико-физиологические методы исследования астенического синдрома, возникшего у лиц контактирующих с ионизирующим излучением, стр. 30-43 в "О действии ионизирующих излучений на нервную систему человека", Часть 2. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, М., 1968.
241. Desjardins, A. Action of roentgen rays and radium on the eye and ear. Experimental data and clinical radiotherapy. Am. J. Roentgenol. 26: 639-679 (1931).
242. Lipetz L., The x-ray and radium phosphenes. Brit. J. Ophthalmol. 39: 577-598 (1955).
243. Lipetz, L., Effects of ionizing radiation on visual function, pp. 533-542 in Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Academic Press, N.Y., 1962.
244. Гуртовой, Г. К., Е. О. Бурдянская, Зрительные ощущения, вызываемые рентгеновским облучением глаза дозами порядка миллирентгена. Биофизика 4: 708-713 (1959).
245. Гуртовой, Г. К., Е. О. Бурдянская. Пороговая реактивность различных областей сетчатки человека к рентгеновскому излучению. Биофизика 5: 474-479 (1960).
246. Pape, R., J. Zakovsky, Die Röntgenstrahlensensibilität der Retina. Fortschr. Gebiete Röntgenstrahlen 80: 65-71 (1954).
247. Granit, R., Receptors and Sensory Perception. Yale Univ. Press, New Haven, Conn., 1955.
248. Noell, W., Cellular physiology of the retina. J. Opt. Soc. Am. 53: 36-48 (1963).
249. Elenius, V., E. Sysimetsa, Measurement of the human electroretinographic roentgen threshold dose. Acta Radiol. 48: 465-469 (1957).
250. Bachofer, C. S., S. E. Wittry, Electroretinogram in response to X-ray stimulation. Science 133: 642-644 (1961).
251. Hull, C., J. Garcia, N. Buchwald *et al.*, Role of the olfactory system in arousal to x-ray. Nature 205: 627-682 (1965).
252. Cooper, G., D. Kimeldorf, Effects of brain lesions on EEG activation by 35 kvp and 100 kvp x-rays. Int'l. J. Rad. Biol. 9: 101-105 (1965).
253. Cooper, G. P., D. J. Kimeldorf, The effect of X-rays on the activity of neurons in the rat olfactory bulb. Rad. Res. 27: 75-86 (1966).
254. Garcia, J., N. Buchwald, B. Feder *et al.*, Sensitivity of the head to x-rays. Science 144: 1470-1472 (1964).
255. Cooper, G. P., D. J. Kimeldorf, Responses of single neurons in the olfactory bulbs of rabbits, dogs, and cats to x-rays. Experientia 23: 137-138 (1967).
256. Smith, J. C., H. L. Taylor, Immediate detection of x-rays by the rhesus monkey. Rad. Res. 35: 528 (abstract) (1968).
257. Garcia, J., D. J. Kimeldorf, The effects of ophthalmectomy upon responses of the rat to radiation and taste stimuli. J. Comp. Physiol. Psychol. 51: 288-291 (1958).
258. Gasteiger, E. L., S. A. Helling, X-ray detection by the olfactory system: ozone as a masking odorant. Science 154: 1038-1041 (1966).
259. Цыпин, А. Б., Ю. Г. Григорьев, Количественная характеристика чувствительности центральной нервной системы к ионизирующему излучению. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1: 26-29 (1960).
260. Даренская, Н. Г., А. Б. Цыпин, К вопросу о зависимости между радиочувствительностью нервной системы и лучевой поражаемостью животных. Радиобиология 2: 468-472 (1962).
261. Цыпин, А. Б., Ионизирующая радиация как раздражитель нервной системы. Диссертация. Изд-во АМН СССР, М., 1964.
262. Cooper, R., D. J. Kimeldorf, EEG desynchronization in irradiated rats with transected spinal cords. Science 143: 1040-1041 (1964).
263. Andrews, H., D. Petersen, Variations in radiation recognition by the mouse. Rad. Res. 17: 514-520 (1962).
264. Peacock, L. J., J. A. Watson, Radiation-induced aversion to alcohol. Science 143: 1462-1463 (1964).
265. Smith, J. C., D. D. Morris, H. Hendricks, Conditioned aversion to saccharin solution using high dose rates of x-rays as the unconditioned stimulus. Rad. Res. 22: 507-510 (1964).
266. Garcia, J., D. J. Kimeldorf, R. Koelling, Conditioned avoidance to saccharin resulting from exposure to gamma radiation. Science 122: 157-158 (1955).
267. Levan, H., R. Haas, H. Sassoon *et al.*, Thyroid doses for conditioned avoidance behaviour using low dose rate gamma radiations. Acta Radiol. 7: 141-147 (1968).
268. Kimeldorf, D. J., J. Garcia, D. O. Rubideau, Radiation-induced conditioned avoidance behaviour in rats, mice and cats. Rad. Res. 12: 710-718 (1960).
269. Harlow, H. F., Effects of radiation on the central nervous system and on behavior—General Survey, pp. 627-644 in Response of the Nervous System to Ionizing Radiation, T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Academic Press, N.Y., 1962.
270. Garcia, J., D. J. Kimeldorf, Some factors which influence radiation-conditioned behavior of rats. Rad. Res. 12: 719-727 (1960).
271. Barnes, C. D., Peripheral neural paths mediating avoidance of radiation in rats. Am. J. Physiol. 203: 379-382 (1962).
272. Надарейшвили, К. Ш., О ранних реакциях сердечно-сосудистой системы животных на внешнее воздействие ионизирующего излучения. Изд-во АН Грузинской ССР, Тбилиси, 1963. Диссертация.
273. Painter, E., C. Prosser, M. Moore, Physiological observations of rabbits exposed to single doses of x-rays, pp. 147-181 in Biological Effects of Ex-

- ternal X- and Gamma Radiation. USAEC report TID-5220, part 2 (1956).
274. Brooks, P., H. Gerstner, S. Smith, Early hypotension induced in the rabbit by whole-body x-irradiation. *Am. J. Physiol.* 186: 532-536 (1956).
 275. Gerstner, H., P. Brooks, F. Vogel *et al.*, Effect of head x-irradiation in rabbits on aortic blood pressure, brain water content and cerebral histology. *Rad. Res.* 5: 318-331 (1956).
 276. Prosser, C., E. Painter, H. Lisco *et al.*, The clinical sequence of physiological effects of ionizing radiation in animals. *Radiology* 49: 299-313 (1947).
 277. Weber, R., F. Steggerda, Histamine in rat plasma: correlation with blood pressure changes following x-irradiation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 70: 261-263 (1949).
 278. Капфур, И., Динамика артериального давления у крыс при общем облучении. *Мед. радиология* 7: 70-72 (1962).
 279. Swann, M. B. R., A study of the immediate effects of x-ray on the functions of certain tissues and organs. *Brit. J. Radiol.* 29: 195-220 (1924).
 280. Комаров, Е. И., Рефлексы с рецепторов внутренних органов на кровяное давление и дыхание при воздействии ионизирующей радиации. В кн.: Вопросы радиобиологии, Изд-во Центрального научно-исслед. рентгено-радиол. ин-та Минздрава СССР, том 2, стр. 93-101 (1957).
 281. Brooks, P., The prompt effects of whole-body irradiation at a high dose rate on the electroencephalogram of monkeys. *Rad. Res.* 4: 206-216 (1956).
 282. Peng, M., S. Chien, M. T. Gregersen, Effect of large doses of head irradiation in dogs. *Am. J. Physiol.* 194: 344-350 (1958).
 283. Phillips, R., D. J. Kimeldorf, The effect of whole-body x-irradiation on blood pressure in the rat. *Rad. Res.* 18: 86-95 (1963).
 284. Смирнова, Н. П., Значение нарушения центральной вегетативной регуляции в поражении сердечно-сосудистой системы при воздействии ионизирующей радиации. *Радиобиология* 2: 228-233 (1962).
 285. Ryzewski, J., Changes of arterial blood pressure in acute radiation disease. *Arch. Intern. Pharmacodynam.* 140: 484-493 (1963).
 286. Зарецкая, Ю. М., Интероцептивные реакции с лимфатических узлов при воздействии на организм ионизирующей радиации. *Мед. радиология* 1: 20-29 (1956).
 287. Черниченко, В. А., Изменение некоторых интероцептивных рефлексов после воздействия ионизирующей радиации. В кн.: Опыт применения радиоактивных изотопов в медицине. Госмедиздат, УССР, Киев, 1955, стр. 175-187.
 288. Черкасов, В. Ф., О некоторых прессорных рефлексах при лучевой болезни. *Мед. радиология* 2: 41-47 (1957).
 289. Комаров, Е. И., Изменение интероцептивных безусловных рефлексов при воздействии ионизирующей радиации. *Мед. радиология* 2: 3-8 (1957).
 290. Данилов, А., Действие ионизирующей радиации на реактивность адренергических и холинергических рецепторов. *Радиобиология* 2: 246-254 (1962).
 291. Штерн, Л. С., С. Я. Рапопорт, М. М. Громаковская, Роль нервной системы в изменении проницаемости гистогематических барьеров при облучении. *Доклады АН СССР* 126: 699-703 (1959).
 292. Willoughby, D., Pharmacological aspects of the vascular permeability changes in the rat's intestine following abdominal radiation. *British J. Radiol.* 33: 515-519 (1960).
 293. Haley, T., R. Riley, I. Williams *et al.*, Presence and identity of vasotropic substances in blood of rats subjected to acute whole body Roentgen ray irradiation. *Am. J. Physiol.* 168: 628-636 (1952).
 294. Toyama, T., Über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Blutdruck des Kaninchens. *Tohoku J. Exp. Med.* 22: 335-341 (1933).
 295. Newsom, B., D. J. Kimeldorf, Species differences in altitude tolerance following x-irradiation. *Am. J. Physiol.* 198: 762-764 (1960).
 296. Hunter, C., R. Munson, W. Court Brown *et al.*, The general radiation syndrome: initial reaction in the monkey. *Nature* 180: 1466 (1957).
 297. Gerstner, H., Reaction to short-term irradiation in man. *Ann. Rev. Med.* 11: 289-302 (1957).
 298. Ruch, T., W. Isaac, R. Leary, Behavior and correlated hematologic effects of sublethal whole body irradiation, pp. 691-703 in Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Academic Press, N.Y., 1962.
 299. Goodman, R., A. Lewis, E. Schuck, Effects of x-irradiation on gastro-intestinal transit and absorption availability. *Am. J. Physiol.* 169: 242-247 (1952).
 300. Schwartz, E., B. Shapiro, Radiation induced changes in the gastro-intestinal function of mice and their prevention by chemical means. *Radiology* 77: 83-90 (1961).
 301. Lamberts, H., B. Dijken, Contributions to the study of immediate and early x-ray reactions with regard to chemoprotection. IV. Gastric retention in rats after whole-body irradiation. *Int'l. J. Rad. Biol.* 4: 43-48 (1961).
 302. Hulse, E., Observations on the delay in gastric emptying after x-irradiation in the rat and the effect of adrenalectomy upon it. *British J. Exp. Pathol.* 38: 498-503 (1957).
 303. Swift, M., S. Taketa, V. Bond, Delayed gastric emptying in rats after whole and partial body x-irradiation. *Am. J. Physiol.* 182: 468-479 (1955).
 304. Jones, D., D. J. Kimeldorf, Gastrointestinal function during exposure to x-rays. *Rad. Res.* 11: 832-843 (1959).
 305. Woodward, K., S. Rothermel, Observations on gastrointestinal function after x-ray and thermal column exposures. I. Effect on the progress of barium meal, body weight and survival. *Rad. Res.* 5: 441-449 (1956).

306. Toyama, T., Über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Darmbewegungen des Kaninchens, *Tohoku J. Exp. Med.* 22: 196-200 (1933).
307. Craver, B., The effect of x-rays on the *in vitro* motility of feline intestine. *Am. J. Roentgenol.* 58: 357-358 (1947).
308. Haley, T., P. Williams, N. Komesu *et al.*, Influence of x-irradiation on the response of guinea pig enteric ganglia and postganglionic cholinergic nerve endings to drugs. *Arch. Intern. Pharmacodynam.* 130: 180-186 (1961).
309. Conard, R., Effect of x-irradiation on intestinal motility in the rat. *Am. J. Physiol.* 165: 375-385 (1951).
310. Quastel, M. R., Effect of whole body irradiation on spontaneous motility of rat isolated duodenum and its contractile response to acetylcholine and 5-hydroxytryptamine. *Br. J. Radiol.* 41: 142-146 (1968).
311. Eldred, E., W. Throwbridge, Radiation sickness in the monkey. *Radiology* 62: 65-73 (1954).
312. Borison, H., Site of emetic action of x-radiation in the cat. *J. Comp. Neurol.* 107: 439-453 (1957).
313. Allen, R., F. Brown, L. Logie *et al.*, Acute effect of gamma radiation in primates. *Rad. Res.* 12: 532-559 (1960).
314. Morton, J., Mortality of Rhesus monkeys after single, total-body irradiation. *Am. J. Roentgenol.* 77: 899-909 (1957).
315. Chinn, H., S. Wang, Locus of emetic action following irradiation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 85: 472-474 (1954).
316. Brizzee, K., F. Calton, D. Vitale, Effect of selective placement of lesions in the lower brain stem structures on x-irradiation emesis in the dog. *Anat. Rec.* 130: 533-541 (1958).
317. Brizzee, K., L. Neal, P. Williams, The chemoreceptor trigger zone for emesis in the monkey. *Am. J. Physiol.* 180: 659-662 (1955).
318. Brizzee, K., Effect of localized brain stem lesions and supra-diaphragmatic vagotomy on x-irradiation emesis in the monkey. *Am. J. Physiol.* 187: 560-567 (1956).
319. Wang, C., A. Renzi, H. Chinn, Mechanism of emesis following x-irradiation. *Am. J. Physiol.* 193: 335-356 (1958).
320. Goodall, McC., Effects of neutron and gamma radiation on adrenaline and noradrenaline release in the human. *Health Physics* 14: 199-203 (1968).
321. Гинзбург, Д. А., А. А. Лосев, Методические приемы объективизации астенического синдрома, возникающего при воздействии ионизирующих излучений, стр. 3-14 в "О действии ионизирующих излучений на нервную систему человека", Часть 2. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Часть 2; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L.1264/Add.1.
322. Гуськова, А. К., А. В. Барабанова, Принципы клинико-физиологической оценки состояния нервной системы при лучевом воздействии у человека, стр. 3-10 в "О действии ионизирующих излучений на нервную систему человека", Часть 1. Гос. Ком. по использованию атомной энергии СССР, М., 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L.1264.
323. Денисова, Е. А., Клинико-физиологическая характеристика синдрома нейро-циркуляторной дистонии при лучевом воздействии, стр. 11-30 там же.
324. Барабанова, А. В., Некоторые изменения в двигательной сфере у лиц, работающих в условиях хронического лучевого воздействия. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Атомиздат, М., 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L.1255.

Annexe C

ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES RADIO-INDUITES DANS LES CELLULES HUMAINES

TABLE DES MATIERES

	<i>Paragraphes</i>		<i>Paragraphes</i>
I. — INTRODUCTION	1-12	C. <i>Etudes in vivo</i>	184-263
II. — LES TYPES D'ABERRATIONS, LEUR STRUCTURE ET LEUR COMPORTEMENT	13-104	1. Irradiation clinique	185-215
A. <i>Tableau général des réponses</i>	13-23	2. Irradiation professionnelle	216-222
B. <i>Aberrations de type chromosomique</i> ..	24-50	3. Irradiation accidentelle	223-232
C. <i>Aberrations de type chromatidique</i>	51-74	4. Explosions nucléaires	233-251
D. <i>Aberrations de type subchromatidique</i> ..	75-76	5. Temps écoulé entre l'irradiation et le prélèvement de l'échantillon	252-263
E. <i>Aneuploïdie</i>	77-84	D. <i>Conclusions</i>	264-273
F. <i>Polyplôidie</i>	85-89	V. — CONSÉQUENCES BIOLOGIQUES POSSIBLES DES ABERRATIONS	274-325
G. <i>Endoréduplication</i>	90-91	A. <i>Introduction</i>	274-276
H. <i>Conclusions</i>	92-104	B. <i>Aberrations dans les cellules germinales</i>	277-284
III. — MATÉRIELS ET MÉTHODES D'ÉTUDE	105-144	C. <i>Aberrations dans les cellules somatiques</i>	285-320
A. <i>Introduction</i>	105-112	1. Mutation somatique et métabolisme	286-288
B. <i>Les techniques de culture du sang péri- phérique</i>	113-123	2. Mutation somatique et mort cellulaire	289-290
C. <i>Durée de culture de l'échantillon</i>	124-137	3. Mutation somatique et réduction de la longévité	291-293
D. <i>Conclusions</i>	138-144	4. Mutation somatique et cancérisation	294-315
IV. — LA RELATION ENTRE LE RENDEMENT EN ABER- RATIONS ET LA DOSE	145-273	5. Mutation somatique et déficience im- munitaire	316-320
A. <i>Introduction</i>	145-153	D. <i>Conclusions</i>	321-325
B. <i>Etudes in vitro</i>	154-183	VI. — CONCLUSIONS GÉNÉRALES	326-360
1. Rayons X et rayons gamma	154-170	A. <i>Utilisation des rendements en aberrations pour la dosimétrie biologique</i>	326-340
2. Neutrons rapides	171-177	B. <i>Evaluation des risques</i>	341-343
3. Variations de la réponse entre échan- tillons de sang provenant de donneurs différents	178-183	C. <i>Recherches recommandées</i>	344-360
			<i>Pages</i>
		TABLEAUX	150
		RÉFÉRENCES	154

I. — Introduction

1. On sait de longue date que les aberrations de la structure des chromosomes (aberrations chromosomiques ou modifications de structure du chromosome) et les anomalies du nombre des chromosomes apparaissent spontanément à un faible taux dans les cellules somatiques et germinales des plantes et des animaux et que la fréquence de ces aberrations augmente très fortement après exposition aux rayonnements ionisants. Il se peut que ces aberrations représentent en fait l'élément majeur du dommage génétique résultant d'une exposition aux rayonnements, mais dans de nombreux cas les conséquences génétiques de certains types d'aberrations sont si graves qu'elles se traduisent par la mort précoce des cellules qu'elles affectent.

2. S'il est vrai qu'une forte proportion des aberrations chromosomiques induites agissent comme des événements létaux dominants, toutes les aberrations qui ne se traduisent pas par une perte "immédiate" de viabilité sont, par contre, des modifications de caractère

mutationnel qui peuvent être transmises aux cellules filles et à la descendance de l'individu irradié. Les aberrations chromosomiques ont donc manifestement une grande importance génétique et une somme considérable de travaux a été faite sur les mécanismes de leur radio-induction, sur leur comportement aux stades de la mitose et de la méiose et sur leurs conséquences génétiques.

3. Jusqu'à une date relativement récente, ces travaux ont principalement porté sur des espèces se prêtant particulièrement bien aux exigences des études cytologiques (c'est-à-dire sur des espèces ayant un nombre relativement petit de chromosomes d'assez grande taille), ainsi que sur des organismes susceptibles d'être utilisés au cours des tests de croisement (rapports du Comité¹⁻³ de 1958, 1962 et 1966). Ces travaux fournissent et continueront de fournir des données de base concernant les effets des rayonnements sur les chromosomes, ainsi que des renseignements sur les risques génétiques que présente l'irradiation pour l'espèce étudiée. Toutefois, l'extrapolation à l'homme offre de

nombreuses difficultés, car on ne possède sur la radiosensibilité des chromosomes humains aucune donnée qui puisse servir de point de comparaison. L'estimation quantitative des risques que présentent les rayonnements pour les chromosomes humains est donc encore très incertaine.

4. Peu avant 1960, grâce à la découverte de méthodes simples et sûres permettant de cultiver des cellules de mammifères *in vitro* et à l'utilisation de techniques semblables à celles qui avaient précédemment servi à l'étude cytogénétique des plantes, la cytogénétique des chromosomes de mammifères est entrée dans le domaine des travaux courants. Les perfectionnements apportés à ces techniques⁴⁻⁷ ont ouvert la voie aux études cytologiques sur la réponse des chromosomes de mammifères à l'irradiation.

5. Au cours de leurs premières recherches, faites aux États-Unis, Bender⁸ et divers autres chercheurs⁹⁻¹¹ ont étudié les effets des rayons X sur les chromosomes dans des populations de fibroblastes et de cellules épithélioïdes d'origine humaine cultivées *in vitro*, et des comparaisons ont été ultérieurement faites entre les réponses des cellules humaines et celles de cultures obtenues à partir de cellules d'atèles et de hamsters de Chine¹². Vers la même époque, Flidner *et al.*¹³ ont signalé la présence d'aberrations chromosomiques dans des cellules provenant d'échantillons de moëlle osseuse prélevés sur un certain nombre de personnes exposées accidentellement à un faisceau mixte de neutrons et de rayons gamma.

6. Antérieurement déjà, un grand nombre d'observations avaient attesté que les aberrations chromosomiques radio-induites des cellules de mammifères étaient semblables aux aberrations radio-induites des cellules d'autres animaux et des cellules de plantes.

7. Parallèlement à ces progrès de la cytogénétique appliquée aux effets des rayonnements chez les mammifères, on notait un rapide essor de la cytogénétique humaine en général. Les premiers travaux ont rapidement confirmé que les types d'aberrations chromosomiques déjà largement attestés chez les plantes et chez les animaux apparaissaient spontanément aussi chez l'homme et ont apporté la preuve que chez l'homme ces aberrations sont responsables d'un certain nombre de caractères préjudiciables extrêmement importants (rapports du Comité^{2,3} de 1962 et 1966). En 1960, la mise au point¹⁴ d'une technique simple et sûre permettant d'obtenir des préparations de cellules mitotiques à partir de cultures de leucocytes du sang périphérique a donné un nouvel essor à la cytogénétique humaine. Depuis lors, les renseignements sur la fréquence spontanée et sur les conséquences générales des aberrations chromosomiques chez l'homme n'ont cessé de s'accumuler.

8. L'avènement de cette technique de culture du sang périphérique a permis d'étudier, par un procédé simple et indolore, la réponse des chromosomes humains chez des individus exposés à des rayonnements ionisants. En outre, comme il est possible d'obtenir de très nombreuses cellules mitotiques à partir de quelques millilitres de sang, on pouvait, sur un même individu, prélever à intervalles successifs après l'irradiation plusieurs échantillons de cellules. Les premières études de ce type ont été faites par le groupe d'Edimbourg¹⁵ au Royaume-Uni et depuis huit ans une somme considérable de renseignements s'accumule sur les dommages chromosomiques et sur les risques éventuels de l'irradiation pour le matériel génétique humain.

9. Des observations ont été faites sur les aberrations chromosomiques induites *in vivo* chez des individus soumis aux rayons X à des fins diagnostiques, ou ayant subi une faible dose d'exposition professionnelle (irradiation externe, interne ou mixte), ainsi que chez des malades subissant un traitement radiologique et chez des individus irradiés accidentellement. De plus, certains renseignements ont également été fournis par l'étude des populations survivantes d'Hiroshima et de Nagasaki. En ce qui concerne les malades irradiés à des fins thérapeutiques, il s'agit surtout d'études portant sur une irradiation partielle de l'organisme, de sorte que l'interprétation des données soulève quelque difficulté du fait qu'on a peine à établir une dosimétrie physique exacte, étant donné surtout les cellules étudiées. Plus récemment, on a pu réunir quelques données concernant un petit nombre de malades exposés à une faible irradiation totale¹⁶.

10. Du point de vue de l'application de nos connaissances, nous nous intéressons évidemment surtout aux résultats obtenus *in vivo*, mais les études *in vitro* peuvent fournir et fournissent de nombreux renseignements. Des cultures *in vitro* peuvent en effet être exposées à une irradiation strictement contrôlée, ce qui permet d'obtenir des données précises sur la cinétique de la relation dose-réponse, etc. On dispose ainsi d'éléments de base importants pour les études *in vivo* et il n'est pas exclu que l'on parvienne à extrapoler directement du stade *in vitro* au stade *in vivo*, sous réserve que certaines conditions soient remplies.

11. Etant donné les progrès faits dans ce domaine depuis quelques années, le Comité a estimé qu'un bilan était nécessaire. Le moment semble particulièrement bien choisi pour deux raisons. Tout d'abord, un certain nombre de laboratoires ont utilisé le rendement en aberrations chromosomiques pour estimer la dose absorbée dans des cas d'exposition accidentelle et l'on dispose maintenant d'un nombre considérable de données sur la relation entre la dose et le rendement en aberrations à la suite d'irradiations tant *in vivo* qu'*in vitro*. Ensuite, les progrès de la cytogénétique humaine ont permis de réunir une somme croissante de renseignements sur l'importance de certaines aberrations en tant que facteurs étiologiques des anomalies congénitales chez l'homme et sur le rôle possible de certains types d'aberration chromosomique des cellules somatiques dans l'apparition de maladies néoplasiques.

12. Etant donné que le Comité s'attache essentiellement à l'évaluation des risques et à l'examen des données scientifiques pertinentes, il lui est particulièrement utile d'identifier les conséquences génétiques des aberrations chromosomiques chez l'homme et de savoir s'il est possible d'utiliser le rendement en aberrations chromosomiques après irradiation comme dosimètre. En conséquence, l'accent a été mis dans le présent rapport sur les dommages causés aux cellules somatiques et l'étude a été centrée sur les méthodes, sur la possibilité d'utiliser les rendements en aberrations comme dosimètre, sur leur signification biologique et sur leur valeur éventuelle pour l'estimation du risque.

II. — Les types d'aberrations, leur structure et leur comportement

A. — TABLEAU GÉNÉRAL DES RÉPONSES

13. Les types d'aberrations chromosomiques induites dans les cellules humaines sont identiques par la struc-

ture et le comportement aux aberrations induites chez les autres animaux ou les plantes possédant des cellules à chromosomes monocentriques semblablement organisés. Ces aberrations sont ordinairement classées en deux catégories : la délétion simple, qui peut résulter d'une rupture unique du filament chromosomique, et l'échange, qui suppose deux ruptures au moins et un échange de fragments, soit entre des chromosomes différents (interéchange) soit à l'intérieur d'un même chromosome (intra-échange).

14. Le détail des mécanismes engendrant les aberrations est imparfaitement élucidé et deux hypothèses sont actuellement retenues¹⁷. La théorie classique la plus largement admise, qui est principalement due à Sax¹⁸⁻²⁰ et qui a été reprise par Lea et Catcheside²¹, suppose que les délétions simples induites par des rayons X sont les conséquences de ruptures uniques du chromosome sous l'effet d'une seule trace d'électron, tandis que les échanges sont dus à un recollement aberrant de fragments rompus sous l'action d'une ou plusieurs (deux le plus souvent) traces d'électron distinctes.

15. Selon cette théorie classique, les données résultant de l'étude des doses, des débits de dose et du fractionnement des doses indiqueraient que les extrémités des chromosomes rompus peuvent, uniquement durant un laps de temps limité (délai de recollement) d'environ 30 minutes, ou bien se ressouder dans leur état premier (reconstituant ainsi la structure initiale du chromosome) ou bien adhérer à d'autres extrémités rompues (produisant ainsi une aberration par échange)¹⁸⁻²¹. Cependant, la chronologie du processus varie beaucoup avec les circonstances²². Etant donné que les aberrations par échange ne peuvent se produire que si les deux ruptures sont proches dans l'espace²¹⁻²² et dans le temps, il résulte que, selon cette théorie, le rendement en délétions simples augmente proportionnellement à la dose de rayons X et que l'accroissement des échanges à deux ruptures devrait être approximativement proportionnel au carré de la dose, à condition que le temps d'exposition soit bref par rapport au délai de recollement¹⁷⁻²¹.

16. Selon l'hypothèse émise par Revell²⁴ au sujet des échanges, toutes les aberrations (y compris celles que l'on appelle des délétions chromatidiques simples) seraient la conséquence d'un échange. Il est alors possible de supposer qu'un certain nombre des délétions simples résultent d'une interaction des effets de deux traces d'électron distinctes. Les délétions seraient la conséquence d'un échange incomplet entre deux régions d'un même chromosome, de telle sorte qu'elles seraient associées à une inversion ou à la duplication d'un court segment de chromosome au point de "soudure manquée". Selon cette hypothèse, donc, la relation traduisant l'accroissement des délétions simples en fonction de l'augmentation de la dose peut comporter un facteur "dose au carré" négligeable ou significatif²⁵. Dans l'une et l'autre hypothèse, tous les types d'aberrations augmentent linéairement avec la dose lorsque les cellules subissent un rayonnement à TLE élevé¹⁷⁻²³.

17. En général (à certaines exceptions près), les cellules somatiques en prolifération demeurent durant la partie de loin la plus longue de leur vie au stade de l'interphase et traversent relativement rapidement les étapes successives de la mitose. La durée de l'interphase peut aller de l'infini pour une cellule différenciée non sujette à division à un certain nombre d'années pour une cellule à faible activité mitotique, ou à une durée

voisine de 24 heures dans le cas d'une cellule à prolifération active. Dans tous les cas, par contre, la durée de la mitose ne dépasse ordinairement pas une heure ou deux. On voit donc que les aberrations chromosomiques produites dans des cellules irradiées ne se révèlent que lorsque les chromosomes apparaissent lors de la mitose (ou de la méiose pour les gonades), mais que presque toutes les aberrations produites sont la conséquence d'un dommage subi au stade de l'interphase.

18. Les aberrations observées dans les cellules en division sont ainsi la conséquence visible de lésions d'irradiation subies antérieurement. De ce fait, un certain nombre de processus cellulaires (enzymologiques) peuvent intervenir entre l'irradiation initiale et l'apparition d'une aberration. Ainsi, pour un type donné de cellule, pour une irradiation de même dose et de même nature, etc., le rendement final en aberrations peut être modifié par des facteurs physiologiques aussi bien que physiques. L'influence de ces facteurs a été discutée de façon relativement détaillée dans les rapports de 1962 et 1966^{2,3}.

19. Les types d'aberrations radio-induites se classent en trois catégories selon l'unité de rupture ou d'échange en cause. Les aberrations affectant les deux chromatides d'un chromosome au même locus sont généralement appelées *aberrations de type chromosomique*, et celles qui concernent un demi-chromosome ou une chromatide *aberrations de type chromatidique*. La troisième catégorie, représentée par les *aberrations de type sous-chromatidique*, est celle où la rupture ou l'échange affecte des éléments d'une chromatide.

20. Des trois types fondamentaux d'aberrations chromosomiques, celui qui est observé lors de la mitose (ou de la méiose) est fonction du stade de développement atteint par la cellule au moment de l'irradiation. Dans une cellule sujette à la prolifération mitotique, la durée de l'interphase du cycle cellulaire peut être subdivisée en trois stades²⁶ : celui qui précède la synthèse de l'ADN ou stade G_1 du début de l'interphase, celui de la synthèse de l'ADN ou stade S , et celui qui suit la synthèse de l'ADN ou stade G_2 de la fin de l'interphase. A de rares exceptions près, les cellules qui n'ont pas un cycle mitotique actif entrent ordinairement en repos au stade G_1 — celui, par exemple, des petits lymphocytes du sang périphérique chez les individus normalement sains — et l'on dit parfois qu'elles sont au stade G_0 ²⁷. Cette règle générale souffre néanmoins des exceptions et certains types de cellules sans activité mitotique (par exemple certaines cellules épidermiques de l'oreille de la souris²⁸) entrent parfois en repos au stade G_2 .

21. L'irradiation de toutes les cellules au repos et de la majorité des cellules qui prolifèrent provoque, lorsqu'elle intervient au stade G_1 , l'apparition d'aberrations de type chromosomique. A la période terminale du stade G_1 ^{29,30}, l'aberration passe du type chromosomique au type chromatidique et cette phase de transition va de la fin du stade G_1 au début du stade S (voir fig. 1). Il s'ensuit que la plupart des cellules irradiées au stade S et toutes les cellules irradiées au stade G_2 présentent des aberrations de type chromatidique. Les aberrations de type sous-chromatidique apparaissent uniquement dans des cellules irradiées au début de la prophase de la mitose (ou au milieu de la prophase de la méiose), et les cellules exposées à des rayonnements lors de la métaphase ou à des stades ultérieurs de la mitose présentent des aberrations de

type chromosomique lors de la mitose suivante (voir fig. 1 et *op. cit.* 17).

22. Outre les aberrations impliquant des modifications de structure des chromosomes, on observe aussi parfois, par suite de certains dommages, des anomalies du nombre des chromosomes — qui produisent des cellules aneuploïdes ou polyploïdes (voir par. 77 à 89). Ces anomalies résultent d'erreurs (non-disjonction) dans la ségrégation chromosomique ou chromatidique

lors de la méiose ou de la mitose, erreurs qui souvent (mais non toujours) sont imputables à la présence de changements de structure des chromosomes.

23. Il faut souligner ici que toutes les variétés d'altérations structurelles et numériques de chromosomes qui peuvent s'observer dans des cellules irradiées se rencontrent aussi dans des cellules exposées aux seuls rayonnements du milieu naturel. La fréquence de ces aberrations spontanées chez l'individu normal et sain

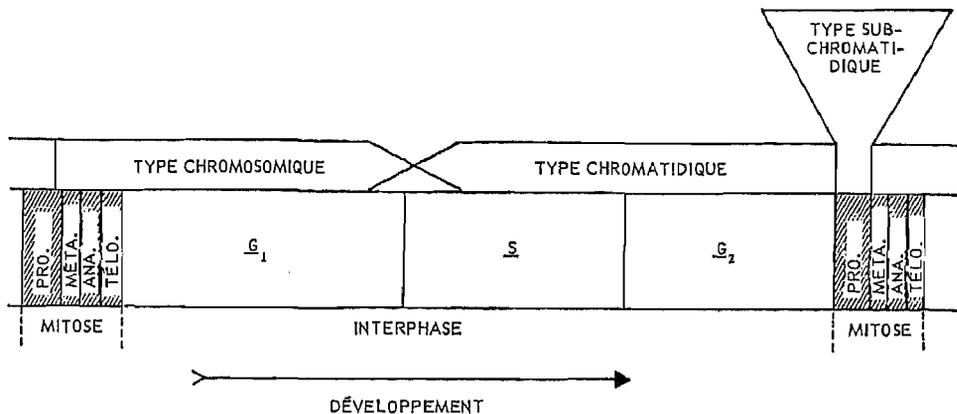


Figure 1
RELATION ENTRE LE TYPE D'ABERRATION RADIO-INDUITE
ET LE STADE DU CYCLE CELLULAIRE AU MOMENT DE L'IRRADIATION

est, évidemment, très faible (voir tableau I) mais, dans leur nature, ces altérations sont exactement les mêmes que celles qui résultent d'une irradiation.

B. — ABERRATIONS DE TYPE CHROMOSOMIQUE

24. Les aberrations de type chromosomique, c'est-à-dire celles dans lesquelles la rupture ou l'échange porte au même locus et d'une manière identique sur les deux chromatides d'un chromosome, ont été le plus fréquemment étudiées dans les cellules humaines. En effet, dans la plupart des travaux sur l'espèce humaine, on a utilisé des leucocytes du sang périphérique qui étaient irradiés au stade G₁, c'est-à-dire au repos, et examinés à la métaphase d'une mitose, après stimulation de leur activité mitotique en culture.

25. Des études sur des cellules somatiques à la métaphase ont montré que, du point de vue cytologique, on peut distinguer sept catégories d'aberrations de type chromosomique (fig. 2). Les aberrations des types i à v intéressent un seul chromosome et sont appelées "intrachromosomiques", tandis que les types vi et vii comportent un échange d'éléments entre des chromosomes différents et méritent donc le qualificatif d'"interchromosomiques".

26. i) *Délétions terminales.* — Fragments acentriques disposés par paire, semblant résulter d'une simple cassure transversale du chromosome et ne s'accompagnant pas d'aberrations en anneau ou par échange entre chromosomes (par. 28, 33 et 34). Certains auteurs les appellent simplement des "fragments acentriques libres".

27. ii) *Chromosomes "minute" (délétions interstitielles, isodiamétriques ou ponctuelles).* — Paires de fragments acentriques, plus petits que les délétions terminales, présentant la forme caractéristique de sphères de chromatine disposées par paire, d'où leur nom de

délétions "ponctuelles" ou "isodiamétriques". Ce sont généralement des délétions non pas terminales mais intercalaires et elles résultent de deux cassures transversales très voisines du chromosome.

28. iii) *Anneaux acentriques.* — Ils résultent de deux cassures transversales et d'un échange à l'intérieur du chromosome. La distance linéaire entre les deux points de rupture est nettement plus grande que pour les chromosomes "minute", de sorte que les deux fragments détachés sont plus grands et ont une forme annulaire. La distinction entre chromosomes "minute" et chromosomes en anneau est souvent arbitraire puisqu'elle repose simplement sur la dimension du fragment chromosomique interstitiel qui est détaché.

29. iv) *Anneaux centriques.* — Chromosomes en anneau résultant d'un échange entre deux cassures qui se produisent de chaque côté du centromère. L'aberration en anneau centrique se distingue nettement de l'aberration acentrique et s'accompagne d'un fragment acentrique (rarement deux).

30. v) *Inversion péricentrique.* — Résulte de deux cassures de part et d'autre du centromère, suivies de l'inversion du segment contenant le centromère et de sa réincorporation dans le chromosome. Si les deux cassures (ou points d'échange) ne sont pas situées à égale distance du centromère, l'inversion péricentrique est nettement caractérisée par un décalage de la position du centromère dans le chromosome. Mais si, comme c'est probablement le cas le plus fréquent, les points d'échange sont à peu près équidistants du centromère, l'inversion n'est pas visible dans des cellules mitotiques, mais on a pu la déceler à la méiose après l'appariement des chromosomes.

31. Les inversions paracentriques, dans lesquelles les deux points d'échange sont situés du même côté du centromère, ne sont pas décelables cytologiquement

ÉCHANGES INTRACHROMOSOMIQUES	CHROMOSOME NORMAL	DÉLÉTION TERMINALE	DÉLÉTION INTERSTITIELLE	ANNEAU CENTRIQUE + FRAGMENT	ANNEAU ACENTRIQUE	INVERSION PÉRICENTRIQUE
ÉCHANGES INTERCHROMOSOMIQUES	CHROMOSOME NORMAL	DICENTRIQUE + FRAGMENT			ÉCHANGE SYMÉTRIQUE	

Figure 2

ABERRATIONS DE TYPE CHROMOSOMIQUE QUE L'ON PEUT DISTINGUER À LA MITOSE
DU POINT DE VUE CYTOLOGIQUE

dans des cellules en activité mitotiques mais pourraient être identifiées à la méiose.

32. Dans les aberrations du type ii à v, l'échange est parfois incomplet, c'est-à-dire que deux sur quatre seulement des extrémités libres qui interviennent dans l'échange se ressoldent en fait. Ainsi, une inversion paracentrique incomplète sera recensée comme une délétion terminale et un chromosome en anneau pourra être accompagné de deux fragments acentriques au lieu d'un.

33. vi) *Echanges interchromosomiques symétriques (translocations)*. — Aberrations par échange résultant d'une rupture dans chacun des deux chromosomes, suivie d'un recollement aberrant dans lequel les régions distales des deux chromosomes sont transférées (transloquées) de l'un à l'autre. Ces aberrations sont dites symétriques car elles ne donnent pas naissance à une structure dicentrique (par. 34). Parfois, lorsqu'il s'agit d'un échange incomplet, il peut se former un fragment acentrique. Si l'échange est égal, c'est-à-dire si une quantité égale de chromatine est transloquée d'un chromosome à l'autre, il peut être décelé à la méiose. Toutefois, il ne se verra pas dans les cellules somatiques, sauf s'il est incomplet, auquel cas il apparaîtra comme une simple délétion terminale. Les interéchanges symétriques entre chromosomes acrocentriques sont parfois appelés "fusions centriques". La translocation porte sur des bras entiers, l'échange se produisant dans la région des centromères.

34. vii) *Echanges interchromosomiques asymétriques (aberrations dicentriques ou polycentriques plus complexes)*. — Aberrations par échange résultant d'une rupture dans deux (ou plusieurs) chromosomes, suivie par un recollement aberrant dans lequel les régions proximales des chromosomes se réunissent, formant ainsi une structure dicentrique (polycentrique) accompagnée d'un fragment (rarement deux, c'est-à-dire lorsque l'échange est incomplet).

35. On a déjà vu qu'un recollement incomplet lors de l'échange augmente la fréquence des fragments libres accompagnant une aberration. Il convient toutefois de souligner que le fragment associé à une aberration par

échange telle que l'anneau centrique ou dicentrique fait partie de l'aberration par échange et n'est pas recensé comme un fragment distinct, c'est-à-dire comme une délétion terminale. La présence d'une structure en anneau centrique ou dicentrique non accompagnée d'un fragment indique presque certainement que la cellule aberrante a subi au moins une division entre l'irradiation et l'observation.

36. On sait qu'il est difficile de déceler certaines formes d'inversions péricentriques (échanges intrachromosomiques d'un bras à l'autre) et d'échanges interchromosomiques symétriques dans les cellules somatiques; on ne peut donc pas recenser avec une égale efficacité les sept types d'aberration chromosomique considérés. Des considérations d'ordre théorique indiquent que les inversions péricentriques n'entraînant pas de modification de la longueur relative des bras d'un chromosome doivent constituer une proportion importante du total des aberrations de ce type. En effet, en raison de la disposition en V des chromosomes après l'anaphase ou de leurs mouvements réduits pendant l'interphase^{17,31}, la probabilité d'échange est beaucoup plus forte entre des points équidistants du centromère qu'entre des points situés à des distances différentes. De même, dans le cas d'aberrations par échange interchromosomique symétrique, il doit se produire très souvent des échanges entre des points (cassures) équidistants des centromères des deux chromosomes. Si le caryotype contient un certain nombre de chromosomes ayant des bras de longueur égale ou à peu près égale (comme c'est le cas dans le caryotype humain), il arrive donc souvent qu'un échange symétrique ne modifie pas la morphologie des chromosomes échangés, l'aberration passant ainsi inaperçue.

37. Alors qu'il est impossible de recenser avec efficacité les aberrations de type chromosomique comportant un échange symétrique ou égal, cette difficulté n'existe pas pour les aberrations comparables de type chromatidique. Dans le cas de celles-ci, on peut recenser avec une égale efficacité les aberrations asymétriques et les aberrations symétriques en raison de l'étroit appariement des chromatides sœurs. Les études relatives aux aberrations de type chromatidique chez les plantes et les ani-

maux ont montré que les variantes symétriques et asymétriques de n'importe quel type d'aberration ont une fréquence à peu près égale^{17,31}, et il est généralement admis que cette égalité approximative doit se retrouver aussi au niveau du type chromosomique. Cette hypothèse a été récemment confirmée par des études faites sur les grands chromosomes morphologiquement bien marqués de *Vicia faba*, pour laquelle on a montré que les échanges interchromosomiques symétriques (translocations) et asymétriques (aberrations dicentriques) intervenaient avec une fréquence égale³².

38. Les phénomènes d'échange interchromosomique asymétrique et symétrique intervenant probablement avec une fréquence égale dans les cellules humaines irradiées, on voit d'après les études publiées^{10,33-35} qu'on ne parvient sans doute à ne recenser que 20 p. 100 au plus des phénomènes symétriques qui se produisent dans les chromosomes humains. En effet, la fréquence cumulée des aberrations dicentriques et des aberrations centriques-annulaires est nécessairement égale à la fréquence cumulée des translocations réciproques et des inversions péricentriques. Or, dans les données mentionnées, les chromosomes dicentriques et annulaires sont environ cinq fois plus fréquents que les chromosomes monocentriques anormaux. De même, la fréquence cumulée des aberrations acentriques-annulaires et des chromosomes "minute" doit correspondre à la fréquence des inversions paracentriques. Or, comme on l'a vu précédemment, les inversions paracentriques ne peuvent pas être décelées dans les cellules en mitose.

39. Outre les difficultés générales de détection des aberrations symétriques, il faut noter que l'efficacité de cette recherche varie d'un observateur à l'autre. Au contraire, ces problèmes ne se posent pas dans le cas des aberrations asymétriques. C'est pour ces raisons que les cytogénétistes travaillant sur des cellules végétales et animales ont pris depuis longtemps l'habitude de classer les aberrations chromosomiques en délétions terminales, "minutes", anneaux acentriques, anneaux centriques et dicentriques (polycentriques) et d'utiliser dans leurs études quantitatives les chiffres relatifs à ces aberrations, en excluant les données relatives aux inversions péricentriques et aux échanges interchromosomiques symétriques.

40. Il convient de souligner que les aberrations comprises dans les cinq catégories ci-dessus forment la majeure partie des modifications structurales qu'on peut observer. Elles peuvent être recensées avec exactitude et les variations dues à des différences subjectives entre observateurs sont faibles. Si on veut utiliser le rendement en aberrations chromosomiques chez l'homme comme indicateur de la dose, il ne fait guère de doute que c'est cette classification qu'il faut adopter. Mais il importe de noter que les aberrations dont le recensement est le plus simple et le plus net sont souvent de nature à provoquer la mort précoce de la cellule.

41. A l'anaphase de la mitose, par exemple, une partie des aberrations dicentriques forment des ponts de chromatine qui relient les deux groupes en anaphase et entravent la séparation mécanique des deux cellules filles, provoquant ainsi fréquemment la mort des cellules. Il arrive aussi que des fragments de chromosome dépourvus de centromère soient éliminés des noyaux fils résultant de la mitose et que (suivant le nombre de gènes et la quantité de matières perdues) ces noyaux déficients du point de vue génétique ne soient pas viables. En général, une part considérable des aberrations asymétriques constitue donc un risque à court

terme, en ce sens que les cellules qui les portent ont un potentiel de survie très réduit. Mais lorsqu'elles parviennent à survivre, ces cellules sont porteuses de mutation; elles constituent donc un risque à long terme pour le sujet et (si elles sont présentes dans la lignée germinale) pour sa descendance.

42. En revanche, les aberrations symétriques, qui résultent simplement d'un réarrangement du matériel chromosomique, soit à l'intérieur d'un même chromosome, soit entre chromosomes du caryotype, peuvent ne pas provoquer de déficience génétique lorsqu'elles sont induites dans des cellules somatiques. Les cellules porteuses de ces aberrations subiront sans difficulté mécanique le processus de la mitose et peuvent être parfaitement viables. Mais si ces modifications se font dans la lignée germinale, elles peuvent, en raison de l'appariement des chromosomes et de la ségrégation qui s'opère à la méiose, provoquer la stérilité et l'apparition de gamètes déséquilibrés. On connaît, par exemple, l'existence chez l'homme d'un certain nombre de translocations spontanées³; il en résulte tantôt une diminution de la fécondité, tantôt l'apparition de descendants viables qui sont porteurs de caractères nuisibles, tel le syndrome de Down.

43. Il convient donc de souligner une fois encore que pour recenser les aberrations il ne faut pas prendre pour critère leur importance biologique particulière. Ainsi, bien que les aberrations symétriques soient difficiles à recenser objectivement quand elles altèrent peu la morphologie des chromosomes, elles peuvent constituer à long terme un danger sérieux, puisqu'elles donnent des transpositions et des remaniements chromatiques entre chromosomes hétérologues et des duplications ou inversions de matériel génétique. Actuellement, le recensement de ces aberrations symétriques dans les cellules somatiques est à la fois fastidieux et fort peu efficace mais il est très possible qu'on puisse mieux les déceler en appliquant la mécanisation et les ordinateurs à la recherche cytogénétique³⁶⁻⁴².

44. La méthode de classification des aberrations décrites plus haut est celle qu'adoptent en général les spécialistes de la cytogénétique des rayonnements; elle repose sur la structure des aberrations. Cette méthode de recensement est indépendante de toute hypothèse quant au mécanisme de formation de telle ou telle aberration et n'implique pas qu'on doive ranger dans le même groupe des aberrations qui, tout en étant de structures différentes, peuvent avoir des effets mécaniques analogues à la mitose.

45. Dans leurs travaux les plus anciens sur les aberrations chromosomiques dans les cellules végétales, Darlington et Upcott⁴³ ont été les premiers à proposer un autre système qui n'implique pas non plus d'hypothèse quant au mécanisme de formation des aberrations. Mais ce système a été supplanté par la classification descriptive. Récemment, un système plus général de classification a été introduit^{44,45}. Il met l'accent sur les cellules qui portent des aberrations, mais les types de cellules sont définis d'après les genres d'aberration qu'elles contiennent. Les trois principales catégories de cellules qu'on y distingue sont les suivantes :

46. *Cellules du type A.* — Cellules ne présentant en apparence aucune anomalie chromosomique structurale. Elles peuvent se diviser en "cellules A modales", qui ont l'apparence de cellules diploïdes normales et en "cellules A non modales" qui sont aneuploïdes, c'est-à-dire contenant moins ou plus de chromosomes que le nombre diploïde normal.

47. *Cellules du type B.* — Selon leur définition initiale⁴⁴, ces cellules étaient de deux sortes : les cellules possédant une lacune chromatidique ou une lacune isochromatidique (c'est-à-dire une région non colorée dans le chromosome concernant une seule chromatide ou les deux) qui n'est pas une discontinuité et ne se traduit pas par la formation de fragments acentriques et les cellules contenant de simples ruptures chromatidiques (délétions terminales chromatidiques) mais pas d'aberrations isochromatidiques ni sans doute de chromatides "minute". En d'autres termes, selon la définition initiale, les cellules du type B possèdent soit des lacunes non colorées, soit une des nombreuses catégories possibles d'aberration de type chromatidique. Mais, fort heureusement, l'expression "cellule du type B" a été employée par la suite pour désigner des cellules contenant des aberrations de type chromatidique de toute catégorie (voir la référence 33) par opposition aux cellules porteuses d'aberrations de type chromosomique (cellules C).

48. *Cellules du type C.* — Cellules contenant des aberrations de type chromosomique. A l'origine, on distinguait parmi les cellules du type C trois catégories (C_1 , C_2 , C_3 ⁴⁴) qui ont été ensuite⁴⁵ ramenées à deux, que l'on peut appeler les cellules C_i et les cellules C_s . Les cellules C_i sont celles qui contiennent des aberrations asymétriques ou des aberrations symétriques incomplètes, c'est-à-dire des structures dicentriques (polycentriques), des chromosomes en anneau ou des fragments de chromosome. Le suffixe "i" indique que la cellule contient une aberration "instable" qui provoquera des difficultés mécaniques lors de la mitose ou entraînera une perte de matériel chromosomique sous la forme d'un fragment acentrique. Les cellules C_s contiennent des aberrations "stables", c'est-à-dire des aberrations symétriques complètes (échanges interchromosomiques symétriques ou inversions péricentriques) qui ne sont décelables que si les phénomènes d'échange provoquent une modification de la position du centromère ou de la longueur des chromosomes qui subissent le réarrangement (par. 36).

49. Comme on l'a déjà souligné, on ne peut recenser qu'une très petite partie des cellules C_s alors que certains types de cellules C_i (par exemple celles qui contiennent de petites délétions terminales ou intercalaires) peuvent être recensés avec certitude dès la première mitose après l'irradiation; mais leurs descendantes, si elles sont viables, risquent d'être recensées comme des cellules A normales ou comme des cellules C_s à partir de la deuxième mitose après l'irradiation.

50. La classification en cellules stables et cellules instables peut être commode pour avoir un système simplifié, en particulier lorsqu'on envisage le devenir des cellules porteuses d'aberrations pendant une longue période après l'irradiation. En fait, c'est surtout dans ce cas que ce système général de recensement a été employé. Mais il est indubitable qu'on ne peut obtenir le maximum d'information que si les aberrations sont classées d'après les particularités de leur structure. Le Comité recommande donc fortement l'emploi du système de recensement détaillé, en particulier lorsqu'il s'agit d'obtenir des informations sur les relations dose-réponse.

C. — ABERRATIONS DE TYPE CHROMATIDIQUE

51. Des aberrations de type chromatidique se produisent si la lésion est subie soit pendant, soit immé-

diatement après la fissuration longitudinale et la répliation des chromosomes dans les phases tardives G_1 et S du cycle cellulaire^{17,20,30} (par. 19-21). Dans le cas des chromosomes G_1 non divisés, toute lésion radiologique fait l'objet d'une répliation lorsque la cellule entre dans la phase S , si bien que le chromosome entier (les deux chromatides) est impliqué dans une aberration de type chromosomique : les deux chromatides soeurs sont atteintes exactement de la même manière et au même locus. Les aberrations de type chromatidique se distinguent donc ainsi par le fait que l'unité de rupture ou d'échange est une chromatide unique.

52. Les aberrations de type chromatidique se produisent donc dans des cellules irradiées à l'interphase au stade de la synthèse de l'ADN (S) ainsi qu'au stade postérieur à cette synthèse (G_2)^{14,26,27}. Ces aberrations peuvent aussi se produire spontanément, sans doute par suite d'erreurs de répliation. Elles peuvent être induites facilement en exposant des cellules *in vivo* et *in vitro* à des agents chimiques très divers et on a constaté qu'elles étaient très fréquentes dans les leucocytes du sang périphérique de sujets atteints de diverses infections virales ou dans les cultures de cellules fibroblastiques exposées à un virus et à d'autres agents infectieux.

53. Un grand nombre des agents chimiques qui produisent des mutations chez les micro-organismes, les insectes et les plantes provoquent des aberrations de type chromatidique dans des cellules végétales^{46,48} et des cellules de mammifères^{47,49} exposées *in vivo* ou en culture continue *in vitro*. En soumettant des cellules humaines à plusieurs de ces agents, en particulier à ceux qui sont connus pour réagir avec l'ADN ou pour entraver la synthèse de l'ADN (notamment les hydrocarbures cancérogènes tels que le dibenzanthracène)⁵⁰, on a constaté l'apparition d'aberrations de type chromatidique dans des leucocytes du sang périphérique ou dans des cellules fibroblastiques exposés *in vitro*⁵¹⁻⁷⁰. Des aberrations analogues se produisent également dans des leucocytes prélevés sur des sujets qui, à l'occasion de certaines maladies, ont été traités par des agents mutagènes puissants, tels que l'ypérite azotée⁷¹⁻⁷⁵.

54. On s'est récemment demandé avec beaucoup d'intérêt si le produit hallucinogène connu sous le nom de LSD-25 (diéthylamide de l'acide lysergique) a un effet mutagène chez l'homme. Cohen *et al.*⁷⁶ ont été les premiers à présenter des faits indiquant que l'exposition au LSD de leucocytes du sang périphérique en culture produisait des aberrations chromosomiques; en outre, les cultures d'éléments figurés du sang périphérique d'un malade ayant reçu ce produit en quantités importantes pendant quatre ans donnaient un rendement faible, mais significativement accru, d'aberrations.

55. Des études plus récentes sur les preneurs de LSD (qui comprennent souvent des individus absorbant également d'autres drogues) ont donné des résultats contradictoires. Certains auteurs⁷⁷⁻⁷⁹ ont signalé des aberrations en nombre peu élevé mais significativement anormal dans des cultures de leucocytes, tandis que d'autres ne trouvaient aucune modification chez les preneurs de LSD^{80,81} ou chez des malades recevant le LSD à titre de médicament^{81,82}. Des recherches effectuées sur la souris⁸³ donnent de fortes raisons de penser que les doses élevées de LSD ont un léger effet sur les chromosomes en méiose. Au contraire, des études sur la drosophile n'ont fait apparaître aucun effet⁸⁴ à des doses comparables à celles qui avaient été utilisées sur la souris. Pourtant, d'autres études utilisant l'exposition

du même insecte à des doses massives et hautement toxiques ont fait apparaître une augmentation significative du rendement en gènes létaux récessifs⁸⁵.

56. Le fait que plusieurs chercheurs⁸⁰⁻¹⁰⁸ ont pu démontrer que les infections virales produisent parfois des aberrations de type chromatidique dans les cellules humaines et dans les cellules d'autres mammifères, ainsi que les relations possibles entre les infections virales et la cancérogénèse (par. 286-288) sont à l'origine de diverses études sur cet aspect de la production d'aberrations. De nombreux virus à ADN et à ARN seraient responsables de la production d'aberrations chromatidiques dans les leucocytes du sang périphérique chez l'homme et dans des cultures continues de fibroblastes prélevés chez l'homme et chez d'autres mammifères. Les virus capables d'induire des aberrations seraient les suivants : Sendai⁸⁶, varicelle⁸⁷, rougeole^{89,100,102}, fièvre jaune⁹³, vaccine¹⁰⁰, poliomyélite⁸⁸, sarcome de Rous souche Schmidt-Ruppin^{94,99,103}, *herpes simplex*^{104,107}, cytomégalo virus¹⁰⁵, hépatite infectieuse^{87,88,95,96} et divers adénovirus humains et simiens¹⁰⁸.

57. L'étude de cellules embryonnaires humaines exposées au virus de la pseudopeste aviaire a montré que l'infection par des particules viables aboutit à des remaniements structurels des chromosomes, mais que rien de semblable ne se produit lorsque le virus a été inactivé par la chaleur¹¹⁰. On a signalé également des aberrations chromatidiques dans des cultures de fibroblastes humains infectées par *Mycoplasma*^{111,112} et des aberrations analogues ont été observées¹¹³ chez des drosophiles exposés au virus du sarcome de Rous et chez d'autres arthropodes infectés par un organisme du type "rickettsie"¹¹⁴.

58. Malgré des données contradictoires sur la présence ou l'absence d'aberrations dans des cultures de leucocytes du sang périphérique prélevés sur des malades atteints de diverses infections virales^{91,98,108}, il est indubitable que les virus et autres agents infectieux peuvent provoquer, dans certaines conditions, des aberrations de type chromatidique dans les cellules humaines. La conclusion générale à laquelle sont parvenus beaucoup de chercheurs qui ont exploré ce domaine est que les effets produits par ces agents sur les chromosomes sont très analogues à ceux des agents mutagènes chimiques qui entravent la synthèse de l'ADN. Cette conclusion se trouve confirmée par les observations de Nichols *et al.*⁹⁸, qui ont constaté sur des leucocytes humains traités *in vitro* une synergie dans la production d'aberrations de type chromatidique entre la souche Schmidt-Ruppin et la cytidine triphosphate (nucléoside triphosphate qui produit des aberrations de type chromatidique dans les cellules humaines). En outre, les aberrations provoquées par des nucléosides et par des virus sont localisées les unes et les autres dans certains chromosomes et dans certaines régions du chromosome^{87,98} et diffèrent ainsi des aberrations radio-induites, dont la distribution est plus aléatoire.

59. Il importe de noter que Stich et Yohn¹⁰⁸ ont trouvé récemment, du moins pour certains types d'adénovirus, que les aberrations sont produites seulement par des virus qui amorcent sans l'achever un cycle complet de réplication. Il convient d'ajouter à ce propos que les aberrations chromatidiques observées dans les leucocytes du sang périphérique prélevés sur des malades atteints d'infections virales sont produites en fait dans des cellules en culture (des aberrations de type chromatidique produites *in vivo* apparaîtraient,

si les cellules étaient viables, à la première mitose observée en culture comme des modifications de type chromosomique "dérivées"). D'après certains auteurs¹¹⁵, les contradictions relevées dans les résultats des divers chercheurs et des divers laboratoires proviennent peut-être tout simplement de ce qu'on obtient plus souvent des résultats positifs lorsqu'on laisse les cellules accomplir plus d'un cycle cellulaire en culture avant de les observer.

60. Il est à souligner fortement qu'avec les virus, les agents alkoylants et la plupart des autres mutagènes chimiques étudiés, on observe *seulement* des modifications structurales de type chromatidique lors de la première mitose qui suit le traitement. Les aberrations produites par ces agents résultent probablement d'une erreur de réplication^{116,117}; elles ne sont donc pas directement produites dans des cellules exposées au stade G_1 de l'interphase. En revanche, si on irradie des cellules à ce stade, on obtient des aberrations de type chromosomique caractéristiques.

61. Les aberrations de type chromatidique produites dans des cellules aux stades S et G_2 par les rayonnements ionisants et par plusieurs agents mutagènes, notamment les rayons ultraviolets et les agents chimiques et infectieux cités plus haut, sont toutes essentiellement semblables. Mais parce que l'aberration se forme au niveau de la chromatide et que les chromatides soeurs restent étroitement appariées à la mitose, ces aberrations présentent une plus grande diversité et sont décelées plus efficacement à la mitose que les aberrations de type chromosomique correspondantes.

62. Les diverses aberrations de type chromatidique possibles ont été décrites en détail par plusieurs auteurs^{17,118}; on ne trouvera donc ici ni description détaillée ni illustration de ces aberrations. En bref, elles comprennent les délétions terminales, les délétions intercalaires (chromatides "minute"), les anneaux acentriques, les délétions isochromatidiques, les duplications, les inversions, les échanges intrachromosomiques asymétriques d'un bras à l'autre (anneaux centriques), les échanges intrachromosomiques symétriques d'un bras à l'autre (équivalant à des inversions péricentriques) et les échanges interchromosomiques symétriques (translocations) et asymétriques (dicentriques chromatidiques).

63. En dehors de ces modifications structurales de type chromatidique, les cellules irradiées au stade S ou G_2 de l'interphase ou même exposées à des agents infectieux ou à certains agents chimiques mutagènes peuvent aussi contenir des lésions achromatiques qu'on désigne d'ordinaire sous le nom de lacunes ou de zones d'érosion. Ces lacunes ne sont pas des ruptures transversales du filament chromatidique, mais tout simplement des régions non colorées, d'aspect analogue aux constriction secondaires normales ou aux zones d'organisation nucléolaire^{24,119}. Les études faites sur des chromosomes de cellules végétales montrent que ces lacunes sont des lésions réparables qui ne provoquent pas de modifications structurales permanentes du chromosome^{120,121}.

64. Des études sur les leucocytes du sang périphérique ont permis d'obtenir des renseignements sur la fréquence spontanée des aberrations de type chromatidique dans les cellules humaines. Plusieurs auteurs (par. 65 et 66) ont indiqué que la fréquence des aberrations chromatidiques spontanées (et plus particulièrement des délétions chromatidiques) dans ces cellules est assez variable (en moyenne voisine de 0,05 par cellule), mais il est indubitable que cette variabilité est en grande

partie due au fait qu'on a laissé les cellules accomplir plus d'un cycle cellulaire en culture avant de prélever l'échantillon. Il se produit donc des aberrations en culture (probablement à la suite d'erreurs de réplication). Les conditions de culture sont extrêmement importantes à cet égard, d'autant plus que les cellules et les produits cellulaires contribuent eux-mêmes à les modifier.

65. Dans une étude sur 1 000 leucocytes provenant de 90 sujets et cultivés pendant 72 heures avant l'observation, Mouriquand *et al.*¹²² ont trouvé une fréquence de 0,057 par cellule pour les aberrations chromatidiques et de 0,077 par cellule pour les lacunes chromatidiques. Dans une étude un peu plus vaste, Court Brown *et al.*¹²³ ont trouvé une fréquence d'aberrations chromatidiques (y compris les lacunes) voisine de 1 p. 100 dans 12 000 leucocytes cultivés pendant 72 heures. Plus récemment, dans une étude¹²⁴ pour laquelle on avait pris soin de prélever les cellules à leur première mitose en culture, l'examen de 1 200 leucocytes provenant de 400 sujets a montré que la fréquence des aberrations de type chromatidique était très faible (0,033 aberration par cellule) et ne variait pas avec l'âge du donneur. Cette étude a permis également d'établir de façon certaine que la fréquence de ces aberrations augmentait avec la durée de la culture des leucocytes.

66. Plusieurs chercheurs ont constaté la présence d'aberrations de type chromatidique dans des leucocytes du sang périphérique irradiés *in vitro* au stade G_1 et dans des cellules prélevées sur des sujets qui avaient été exposés à des rayonnements ionisants. La fréquence des aberrations de ce genre chez les sujets irradiés est extrêmement faible (0,02 aberration par cellule environ)¹²⁵; elle est d'ordinaire analogue à celle qu'on peut observer dans les cellules sanguines de personnes non irradiées. Des études faites sur des malades ayant subi un traitement radiothérapeutique^{10,126,127} et sur des personnes exposées à une irradiation accidentelle ou professionnelle^{125,127-132} ou irradiées à la suite d'une explosion nucléaire¹³³⁻¹³⁵ n'ont révélé aucune différence significative entre les sujets irradiés et les témoins quant au nombre d'aberrations de type chromatidique.

67. D'autres résultats, en revanche, feraient ressortir une légère augmentation de la proportion d'aberrations de type chromatidique chez les sujets irradiés¹³⁶ et, dans deux cas, on a trouvé des rendements beaucoup plus élevés dans des cellules irradiées *in vitro* et prélevées entre 72 et 96 heures après l'irradiation^{137,138}.

68. Puisqu'il n'est pas possible d'obtenir directement des aberrations de type chromatidique en irradiant les leucocytes sans les stimuler, on admet généralement que leur présence dans ces cellules est vraisemblablement imputable dans une certaine mesure à un effet secondaire qui provoquerait ces aberrations dans les cultures (ce qu'on a pu constater en particulier lors d'expériences d'irradiation *in vitro*) et surtout à des phénomènes qui interviennent en culture et n'ont peut-être aucun rapport avec l'irradiation. Il convient de souligner également que lorsqu'on a observé des rendements relativement élevés en aberrations chromatidiques "spontanées", on a relevé très peu d'aberrations par échange, presque toutes étant de simples délétions¹³⁹. Cette très faible proportion d'échanges permet de supposer que les ruptures chromatidiques observées peuvent fort bien être l'effet des forces mécaniques opérant lors du séchage des cellules au cours du traitement cytologique.

69. Il est possible, bien entendu, d'obtenir des aberrations de type chromatidique radio-induites *in vitro* si l'irradiation est administrée vers la fin de l'interphase^{11,140-146}. On obtient aussi des aberrations de ce type en exposant les cellules à des précurseurs de l'ADN marqués avec un corps radioactif^{147,148}. De même, on peut produire ces aberrations *in vivo* dans des cellules en prolifération rapide au moment de l'irradiation. Mais ces aberrations se perdent avant que les cellules deviennent des leucocytes circulants, ou, s'il s'agit d'aberrations symétriques qui ne créent donc pas d'obstacles mécaniques à la réparation des chromatides pendant l'anaphase, elles passent dans les cellules filles, traversent une phase de réplication et réapparaissent sous forme d'altérations "dérivées" de type chromosomique à la mitose suivante (par. 74 et fig. 3).

70. Puisqu'on ne peut obtenir des aberrations de type chromatidique que dans des cellules irradiées au stade S ou G_2 du cycle cellulaire, il est bien évident qu'elles ne peuvent servir d'indicateur de dose dans des cellules, telles que les leucocytes du sang périphérique humain, irradiées au stade G_1 . Mais elles peuvent servir d'indicateur de dose dans des populations cellulaires proliférant normalement, encore que le rendement en aberrations de type chromatidique à un niveau de dose donné dépende beaucoup du stade exact auquel se trouve la cellule au moment de l'irradiation¹⁴⁹.

71. Des études précises sur des cellules de *Vicia faba*¹²¹ ont montré que le rendement en aberrations de type chromatidique qu'on obtient au moyen de rayons X dans des cellules au milieu du stade G_2 peut être trois à quatre fois plus élevé que lorsque les cellules sont irradiées au début du même stade. En outre, les cellules étaient plus sensibles au stade G_2 qu'au stade S et leur sensibilité variait aussi au cours du stade S . Des variations analogues ont été observées dans des cellules de mammifères, qu'elles soient irradiées *in vivo* ou *in vitro*. Par exemple, le rendement en aberrations de type chromatidique dans des fibroblastes de hamster de Chine exposés *in vitro* à 250 rads de rayonnement gamma de cobalt 60 était trois fois plus élevé lorsque les cellules étaient irradiées au stade G_2 qu'au stade S ¹⁵⁰. De même, les données obtenues en exposant des cellules de moelle osseuse prélevées sur des hamsters de Chine à 100 rads de rayons X¹⁵¹ (240 kV, 15 mA, CDA = 2 mm de Cu) ou 100 rads de rayonnement gamma de cobalt 60¹⁵¹, *in vivo*, montrent également que les cellules sont plus radiosensibles au stade G_2 qu'au début du cycle.

72. Les quelques études qui ont été faites avec des cellules humaines sur les variations du nombre d'aberrations suivant le stade de développement cellulaire confirment toutes les observations déjà faites sur des cellules végétales ou sur d'autres cellules animales : la réponse varie avec le stade de développement. Dans la plupart des recherches sur les aberrations de type chromatidique radio-induites dans des cellules humaines, les échantillons ont été observés après le même intervalle de temps entre l'exposition aux rayons X^{141,143,144} et la fixation ou un grand nombre d'heures après l'irradiation⁸ ou bien il s'agissait d'échantillons fixés à des intervalles non spécifiés après l'irradiation. Les quatre études faites sur des leucocytes du sang périphérique^{142,144,148} et sur des cellules du "type fibroblaste" en culture¹¹, dans lesquelles les échantillons avaient été fixés à différents intervalles après l'irradiation, indiquent que, pour une dose donnée de rayons X, le rendement en aberrations de type chromatidique est

Chromosomes normaux au stade G_2	Exemples d'aberrations chromatidiques à la 1ère métaphase (X_1)	Une des configurations anaphasiques possibles à l'anaphase de X_1	Réplication à l'interphase suivante		Aberration de type chromosomique "dérivée" à la deuxième métaphase (X_2)
					CHROMOSOMES NORMAUX
					CHROMOSOMES NORMAUX
					CHROMOSOMES NORMAUX

Figure 3

DIAGRAMME ILLUSTRANT DES EXEMPLES D'ABERRATIONS DE TYPE CHROMOSOMIQUE "DÉRIVÉES" À LA DEUXIÈME MITOSE (X_2) APRÈS L'IRRADIATION*

* Ces aberrations découlent d'aberrations qui étaient de type chromatidique à la première mitose après l'irradiation. Il est à noter que seul un nombre limité des configurations anaphasiques possibles est montré, et que dans de nombreux cas il se perd un fragment acentrique, que l'on ne trouve pas, pas exemple, associé au chromosome dont il provient.

plus élevé dans les cellules au stade G_2 qu'au stade S. Ces différences dans la réponse tant au cours d'une même phase cellulaire que d'une phase à l'autre au niveau de la chromatide soulignent une des difficultés inhérentes à l'emploi de ce genre d'aberration comme indicateur de dose.

73. On n'a pas constaté pour les aberrations de type chromosomique les variations de sensibilité au cours d'un même stade qu'on a observées pour les aberrations de type chromatidique. Des études sur des cellules végétales^{18,22,153,154} et sur des leucocytes du sang périphérique humain^{34,115,155-157} (par. 124 à 137) ont montré que le rendement en aberrations de type chromosomique est constant pendant tout le stade G_1 . Dans ces études, on a généralement constaté qu'à un niveau de dose donné, on obtient un rendement en aberrations de type chromosomique inférieur à celui des aberrations de type chromatidique. Les quelques comparaisons qu'on a pu faire entre les fréquences de ces deux catégories d'aberrations dans les leucocytes du sang périphérique chez l'homme permettent de supposer une certaine analogie, le maximum de sensibilité étant atteint dans les cellules irradiées au stade G_2 ^{141,142,144}.

74. Il convient de souligner à ce propos que les échanges intrachromosomiques symétriques au niveau de la chromatide (notamment les duplications, les déficiences et les inversions péricentriques), ainsi que les échanges interchromosomiques symétriques, donnent toujours naissance à un chromosome monocentrique anormal dans une des cellules filles produite à la suite de la mitose ou dans les deux s'il s'agit d'un échange interchromosomique. La réplification de ces chromosomes anormaux fera apparaître des aberrations symétriques "dérivées" de type chromosomique lors de la deuxième mitose qui suit leur induction. De même, si des échanges interchromosomiques asymétriques de chromatide et des fragments de chromatide se retrouvent dans les noyaux fils, il en résultera aussi des aberrations de type

chromosomique "dérivées" qui apparaîtront à la deuxième mitose. Il existe une probabilité finie (jusqu'à $p = 0,5$) pour que ces aberrations chromatidiques asymétriques (par exemple, une aberration chromatidique dicentrique) parviennent intactes dans un des noyaux fils; la moitié d'entre elles au maximum donnera donc inévitablement une aberration "dérivée" de type chromosomique (fig. 3).

D. — ABERRATIONS DE TYPE SUBCHROMATIDIQUE

75. Les aberrations subchromatidiques sont des échanges à l'intérieur d'un même chromosome ou entre chromosomes qui semblent porter sur une sous-unité de la chromatide¹⁷. Ces aberrations se produisent spontanément dans les cellules d'un grand nombre d'espèces végétales et animales¹⁴ à la prophase de la méiose mais n'ont encore jamais été observées chez l'homme. Elles peuvent être obtenues au moyen d'agents chimiques, de la lumière ultraviolette et des rayonnements ionisants^{17,46,48} mais seulement dans des cellules exposées au début de la prophase de la mitose ou de la méiose.

76. En raison de la rareté relative des aberrations de type subchromatidique et de l'impossibilité de les obtenir en irradiant des leucocytes du sang périphérique sans les stimuler (ces cellules se trouvant au début du stade G), on ne possède aucun renseignement sur leur fréquence dans les cellules humaines irradiées. Il n'en sera donc plus question ici.

E. — ANEUPLOÏDIE

77. Les préparations cytologiques de cellules provenant de sujets diploïdes normaux montrent que, dans un faible pourcentage de ces cellules, un ou plusieurs chromosomes font défaut (cellules hypodiploïdes) et qu'un pourcentage encore plus faible peut contenir un ou plusieurs chromosomes surnuméraires (cellules hyperdiploïdes). La fréquence de ces cellules aneuploïdes

peut varier d'un sujet à l'autre et d'un échantillon à l'autre dans le cas d'échantillons prélevés au même moment sur un même sujet. La présence d'un certain nombre de cellules aneuploïdes est certainement un artefact dû aux ruptures cellulaires qui se produisent au cours du traitement cytologique. Toutefois, il y a tout lieu de croire que l'aneuploïdie est un phénomène naturel dans les leucocytes du sang périphérique de sujets diploïdes normaux et que sa fréquence peut être en rapport avec l'âge et le sexe du sujet.

78. Des études cytogénétiques de populations humaines^{122,124,168-164} ont montré que l'aneuploïdie était un peu plus fréquente dans les leucocytes de la circulation périphérique chez la femme que chez l'homme. Chez la femme, cette aneuploïdie provient surtout de la perte d'un chromosome du groupe 6 à 12 (peut-être un chromosome X, probablement celui qui est inactif), alors que, chez l'homme, elle est due surtout à la perte du chromosome Y. Dans les leucocytes du nouveau-né, la fréquence de l'aneuploïdie peut être inférieure à 3 p. 100 mais elle peut atteindre 13 p. 100 chez les femmes adultes et 7 p. 100 chez les hommes. Chez l'homme, l'augmentation avec l'âge n'apparaît nettement que vers 65 ans, tandis qu'elle semble se manifester dix ans plus tôt chez la femme. Pour Kerkis *et al.*¹⁶², l'accroissement de fréquence de l'aneuploïdie avec l'âge pourrait venir de différences de réactions des cellules au traitement hypotonique en culture.

79. Certains auteurs ont montré¹²² que la fréquence de l'aneuploïdie dans une culture cellulaire donnée augmentait avec la durée de la culture, par suite des mitoses successives des cellules *in vitro*. Comme on l'a déjà vu, la présence de modifications structurales du chromosome dans les cellules amène fréquemment la perte du chromosome, surtout lorsqu'il s'agit d'aberrations qui peuvent provoquer la formation de ponts à l'anaphase. La présence d'une proportion même faible d'aberrations spontanées ou radio-induites lors de la première division des cellules en culture provoque une fréquence accrue de l'hypodiploïdie dans les cellules filles observées à partir de la deuxième mitose.

80. Non seulement la fréquence de l'hypodiploïdie augmente avec l'âge, mais il arrive, rarement il est vrai, que certains sujets possèdent deux (ou plusieurs) lignées cellulaires n'ayant pas le même nombre de chromosomes à la suite de pertes (ou de gains) de chromosomes subies par le sujet au début de son existence. Ces cas particuliers de mosaïcisme chromosomique ne rentrent pas tout à fait dans le sujet traité ici car ils se rencontrent surtout chez des sujets qui possèdent une lignée cellulaire contenant au moins un chromosome en plus du nombre diploïde normal de chromosomes ou chez des sujets anormaux de sexe féminin possédant une certaine proportion de cellules dans lesquelles un chromosome X fait défaut.

81. Plusieurs auteurs ont signalé une fréquence accrue de l'aneuploïdie (hypodiploïdie) dans les leucocytes de la circulation périphérique chez des sujets irradiés^{44,128,129,165-168} et une constatation analogue a été faite au cours d'études *in vitro*^{136,138,160-172}. Ainsi, deux groupes de chercheurs^{180,138} ont affirmé, en se fondant sur les données qu'ils avaient obtenues *in vitro*, que la fréquence de l'aneuploïdie semblait augmenter proportionnellement à la dose de rayons X, du moins jusqu'à un certain niveau de dose. Mais il convient de signaler que, dans toutes ces études, on a laissé les cellules se multiplier en culture pendant 72 heures au moins, de telle sorte que dans bien des cas les cellules

observées en étaient à leur deuxième et troisième divisions *in vitro* (par. 124 à 137).

82. Les résultats de certaines études anciennes^{12,173,174} et de la plupart des études plus récentes^{16,127,132,133,185} n'ont montré aucune différence de la fréquence de l'aneuploïdie chez les sujets irradiés ou dans les cellules irradiées *in vitro* par rapport aux témoins. Buckton *et al.*¹⁶ indiquent une valeur moyenne de 3,8 p. 100 d'aneuploïdie chez 53 malades traités aux rayons X pour spondylarthrite ankylosante et une valeur de 3,7 p. 100 chez les malades témoins non irradiés. Ishihara et Kumatori¹⁷⁵ ont relevé des valeurs analogues (3 p. 100) chez ceux de leurs malades qui avaient subi un examen au Thorotrast et chez les témoins, alors que Visfeldt¹²⁷ a trouvé des fréquences plus élevées, voisines de 10 p. 100, aussi bien chez les témoins que chez les sujets irradiés.

83. Il est à peu près certain qu'un grand nombre des cellules hypodiploïdes observées lors d'études sur l'irradiation étaient soit des cellules dont les chromosomes avaient subi des modifications structurales (chromosomes dicentriques, par exemple), soit plus probablement des cellules qui avaient contenu des aberrations mais qui, ayant subi plus d'une mitose en culture, avaient perdu des chromosomes aberrants (dicentriques ou anneaux centriques, par exemple) lors de leur première division alors qu'elles n'ont été observées qu'à leur deuxième division en culture ou lors d'une division ultérieure. Il n'est donc pas possible d'établir un rapport simple entre la fréquence de l'aneuploïdie et une exposition antérieure et il faut renoncer à l'utiliser du point de vue quantitatif comme indicateur de la dose de rayonnement absorbée.

84. Du point de vue génétique, lorsque le caryotype perd un chromosome ayant une activité génétique normale, c'est un événement grave; s'il n'en résulte pas la mort de la cellule, il constitue sans aucun doute une mutation. La présence de cellules aneuploïdes dans la lignée germinale conduirait à la formation de zygotes non viables sauf s'il y a perte d'un chromosome sexuel (comme on l'a vu dans le rapport de 1966 du Comité³) ou dans des cas très rares de perte d'un chromosome du groupe G¹⁷⁶⁻¹⁷⁸.

F. — POLYPOÏDIE

85. De nombreux chercheurs ont noté que l'irradiation *in vivo*^{15,44,126,179,180} ou *in vitro*^{136,140,173} pouvait provoquer une fréquence accrue de la polyploïdie dans les leucocytes du sang périphérique. En effet, Kelly et Brown¹³⁶ ont signalé qu'avec des doses de rayons X allant jusqu'à 400 rads *in vitro*, la fréquence de la polyploïdie augmentait proportionnellement au carré de la dose; ces auteurs ont opéré avec des durées de culture de 72 à 96 heures. D'autres auteurs, comme Fischer *et al.*¹⁷⁰ ont constaté dans leurs études sur des malades traités au Thorotrast que la polyploïdie était plus fréquente dans les cellules sanguines des malades irradiés, mais ils n'ont trouvé aucune relation quantitative entre cette fréquence et la dose de rayonnement. En revanche, selon d'autres travaux déjà anciens, faits *in vivo*^{128,129} et *in vitro*¹²⁵, il semble qu'on ne puisse pas associer l'irradiation à une augmentation de la polyploïdie.

86. Des travaux plus récents ont montré qu'on n'observe qu'un petit nombre de cellules polyploïdes ou même, bien souvent, aucune cellule de ce type, à la suite d'une irradiation *in vivo*^{46,181,182} ou *in vitro*^{115,188}

si les cellules ne sont cultivées que pendant 48 à 54 heures. Mais si la durée de culture est plus longue, des cellules polyploïdes apparaissent (même dans des échantillons non irradiés) et leur proportion s'accroît si on prolonge le temps de culture jusqu'à 68 heures⁸⁸.

87. On a constaté^{45,182,183} qu'une très forte proportion des cellules polyploïdes contient des aberrations, en particulier des fragments chromosomiques dicentriques et des anneaux centriques par paires (c'est-à-dire que les aberrations ont subi une duplication). Dans leurs études sur la fréquence de la polyploïdie dans des cultures de leucocytes irradiés *in vitro* et prélevés 72 ou 96 heures plus tard (c'est-à-dire des cellules qui en étaient à leur deuxième, troisième ou quatrième mitose après l'irradiation [par. 124 à 137]), Ishihara et Kunatori¹⁸² ont constaté que les cellules tétraploïdes et octoploïdes contenaient toujours une plus forte proportion d'aberrations chromosomiques que les cellules diploïdes dans ces cultures, c'est-à-dire que le nombre des paires d'aberrations identiques relevées dans les cellules polyploïdes était supérieur au nombre d'aberrations simples trouvées dans un nombre équivalent de cellules diploïdes.

88. Ces mêmes auteurs ont montré que, dans les cultures de leucocytes examinées 96 heures après exposition à une dose de 350 röntgens de rayons gamma toutes les cellules polyploïdes contenaient des aberrations en paires (principalement dicentriques, tricentriques et annulaires), alors qu'il n'en apparaissait — de quelque type que ce fût — que dans un tiers seulement des cellules diploïdes. De telles observations donnent à penser qu'en pareil cas la polyploïdie est dans une large mesure liée à la présence d'aberrations chromosomiques. Les aberrations asymétriques entravent la séparation des chromatides sœurs lors de la mitose et les chromosomes imbriqués et les ponts chromosomiques empêchent la dissociation nette entre les groupes anaphasiques. Il arrive ainsi que le noyau ne puisse accomplir intégralement sa division et qu'il parvienne à l'interphase sans s'être dédoublé, pour reparaitre à l'état de noyau polyploïde lors de la division suivante.

89. Il ressort de ces considérations que l'essentiel de la polyploïdie observée est nécessairement fonction de difficultés mécaniques liées à la présence d'aberrations asymétriques dans les cellules auxquelles on laisse subir un certain nombre de divisions au cours de la culture. La polyploïdie est donc un phénomène secondaire, et comme son incidence varie non seulement avec la dose de rayonnement mais encore avec le nombre de mitoses subies *in vitro*, elle ne peut renseigner qu'imparfaitement sur la dose absorbée. Il est probable que la polyploïdie des cellules somatiques ne représente qu'un faible risque sur le plan somatique (elle existe en tant que phénomène naturel, par exemple, dans un certain pourcentage de cellules hépatiques chez l'adulte normal), mais on ne possède pas de données directes sur ce point. Dans les cellules germinales primitives (méiocytes), elle aboutit toutefois à la formation de gamètes non équilibrés.

G. — ENDORÉPLICATION

90. On a parfois observé dans des cultures de leucocytes périphériques irradiés par les rayons X des cellules contenant des chromosomes qui avaient subi une endoréduplication^{140,146,184,185}. Comme dans le cas de la polyploïdie, on trouve parfois de telles cellules dans des cultures de leucocytes non traités, et il se peut que le processus soit facilité par l'exposition des cellules à

certain inhibiteurs des fuseaux achromatiques comme la colcémide.

91. Aucun rapport n'a pu être établi entre la dose de rayonnement et la fréquence de l'endoréduplication^{140,146,184,185}. En outre, il est évident que ce phénomène exige au moins deux cycles de réplication chromosomique en culture et ne peut donc être observé que rarement dans les leucocytes cultivés pendant 48 heures, mais augmente de fréquence avec la durée de la culture^{140,186}. La fréquence de cette anomalie ne fournit pas un bon indicateur de la dose d'irradiation absorbée.

H. — CONCLUSIONS

92. Nous examinerons les aberrations qui ont été décrites du double point de vue de leur importance sur le plan du risque génétique, en particulier dans les cellules somatiques, et de leur intérêt comme dosimètre. Ces deux aspects feront évidemment l'objet d'une analyse détaillée dans les chapitres suivants, mais il est utile de dégager dès maintenant un certain nombre de conclusions, les unes générales et les autres particulières.

93. Les aberrations, telles que nous les avons décrites, aboutissent toutes à certaines modifications génétiques, dont la plupart sont des déficiences. Lorsqu'elles sont mineures, ces déficiences sont parfois tolérées, à cela près que la quantité de déficit tolérable dépend à la fois de la nature de l'information génétique perdue et du rôle qui revient normalement à la cellule dans l'organisme. Dans les cellules souches, elles sont en général beaucoup plus graves que dans des cellules qui étaient en cours de différenciation.

94. Un grand nombre des aberrations asymétriques sont létales pour la cellule, de sorte que leurs conséquences sont plus ou moins immédiates. La mort de la cellule résulte parfois directement de la perte d'information génétique, c'est-à-dire de fragments acentriques ou même de chromosomes entiers, etc., et parfois indirectement des difficultés mécaniques survenant à la mitose. Les aberrations affectant des cellules au repos ne jouent aucun rôle jusqu'au moment où les cellules reçoivent une excitation qui déclenche la mitose. C'est donc uniquement dans les tissus qui contiennent normalement des cellules en prolifération que les aberrations chromosomiques contribuent de façon importante à la déplétion cellulaire intervenant à très bref délai après irradiation. Toutefois, seules certaines des aberrations aboutissent à la mort rapide de la cellule, étant donné que l'existence de certaines modifications de structure, telles que les aberrations symétriques déjà décrites, n'a pas pour effet d'abaisser rapidement la viabilité de la cellule. Si des aberrations symétriques se produisent dans des précurseurs des cellules germinales, il arrive qu'elles provoquent un déséquilibre génétique des gamètes, qui a pour résultat soit une létalité dominante dans l'embryon, soit des troubles graves dans la descendance qui en résulte. On voit donc que les aberrations qui contribuent à créer un risque à long terme dans les cellules somatiques et dans les cellules germinales sont essentiellement les déficiences mineures et les modifications symétriques (duplications, inversions et translocations réciproques) qui ne sont pas létales pour la cellule et qu'il n'est pas aisé de recenser efficacement.

95. Nous avons déjà vu que, parmi les divers types d'aberrations chromosomiques produites par des rayonnements ionisants (et par d'autres agents), certains

sont plus utiles que d'autres en tant que dosimètre biologique de l'irradiation. Les cellules aneuploïdes et polyploïdes résultant d'une irradiation sont la plupart du temps, comme on l'a vu, une conséquence secondaire de la présence de modifications de structure des chromosomes. En outre, ces types anormaux de cellule n'apparaissent que si la division cellulaire se situe entre le moment de l'irradiation et celui de l'observation. Aussi ces anomalies sont-elles non seulement moins fréquentes que les modifications de structure qui leur donnent naissance, mais aussi quantitativement très variables et il faut les considérer comme des repères biologiques très inférieurs aux modifications de structure.

96. De très nombreuses données ont été rassemblées sur la relation entre la dose d'irradiation et le rendement en modification de structure des deux types (c'est-à-dire du type chromosomique et du type chromatidique) dans un très grand nombre de cellules de plantes et d'animaux. Il ressort^{17,22} que, pour une qualité donnée de rayonnement, il existe une relation étroite entre le rendement en aberrations et la dose absorbée et que, pour certains types d'aberration, le rendement est nettement fonction de l'importance de la dose et du stade de développement de la cellule au moment de l'irradiation. Des études détaillées, en particulier sur du matériel végétal, ont montré que, pour un type cellulaire donné et pour un même délai de prélèvement après l'irradiation, les variations d'un individu à l'autre sont faibles et que différents observateurs trouvent des rendements similaires lorsque le matériel a été irradié dans des conditions semblables. Ainsi, des observateurs expérimentés travaillant sur des microspores de *Tradescantia* et sur des cellules apicales de la racine de *Vicia faba* parviennent, d'après le rendement en aberrations, à fournir des doses estimatives qui ne varient que de quelques centièmes.

97. Les faits connus et les renseignements obtenus au sujet du dommage chromosomique dans des espèces autres que l'homme donnent à penser que l'on devrait retrouver dans les cellules humaines la même relation étroite entre la dose d'irradiation et le rendement en aberrations chromosomiques. Les études *in vitro* confirment nettement l'existence de cette relation. En outre, il est très probable que la variation des réponses au niveau chromosomique d'un individu à l'autre sera chez l'homme de même ordre — c'est-à-dire faible — que chez les plantes, et les études préliminaires confirment qu'il en est bien ainsi.

98. Nous avons souligné que les rayonnements n'induisent des aberrations de type chromatidique que si les cellules sont irradiées aux stades S ou G₂ de l'interphase. Ces aberrations ne peuvent donc guère servir d'indicateurs de dose dans le cas des leucocytes du sang périphérique qui sont normalement au stade G₁, mais elles peuvent être utiles dans le cas des cellules qui prolifèrent normalement. Notons toutefois qu'il y a lieu de faire preuve d'une extrême prudence dans leur utilisation car, même à l'intérieur de la période G₂ (ou S), le rendement en modifications du type chromatidique est très nettement influencé par le degré de développement atteint par la cellule *dans les limites* d'un stade donné de l'interphase. On ne constate aucune variation de ce genre pour les aberrations de type chromosomique dans des cellules au stade G₁.

99. Outre la sensibilité constante qu'offrent les cellules du stade G₁ à leur égard, les aberrations de type chromosomique radio-induites présentent un autre avantage en tant que dosimètres possibles de l'irradia-

tion du fait que leur fréquence spontanée est extrêmement faible. Diverses enquêtes cytogénétiques sur des populations humaines, au cours desquelles l'analyse des chromosomes a été faite à partir de leucocytes du sang périphérique prélevés sur des centaines d'individus, ont attesté que la présence d'aberrations asymétriques de type chromosomique est extrêmement rare. Par exemple (tableau 1), il ressort de l'analyse d'un certain nombre des données disponibles que sur un échantillon d'environ 2 000 cellules on observe au plus un cas d'aberration dicentrique et il est possible que cette fréquence soit même inférieure à 1 p. 8 000.

100. On voit donc que, pour des raisons cytologiques générales, les aberrations de type chromosomique sont supérieures à toutes les autres formes d'aberrations chromosomiques lorsqu'il s'agit d'évaluer la dose absorbée. Il faut également noter que la source la plus simple et la plus accessible de matériel humain qui permette d'étudier le rendement en aberrations après irradiation *in vivo* est constituée par les leucocytes du sang périphérique et que les aberrations induites dans ces cellules par des rayonnements ionisants sont du type chromosomique.

101. Nous sommes déjà parvenus à la conclusion que la fréquence des aberrations du type chromatidique dans des cultures de leucocytes du sang périphérique n'a peut-être aucun rapport avec l'irradiation de l'individu et nous avons indiqué qu'en culture ces aberrations peuvent soit apparaître spontanément, soit résulter d'une attaque virale ou d'une exposition à certains agents chimiques. Il faut souligner ici que les aberrations qui peuvent être induites par une attaque virale sont sans effet sur le rendement en aberrations du type chromosomique à condition que l'on prélève uniquement les cellules de la culture au stade de leur première division. Le fait nous paraît à peu près certain, étant donné que la fréquence des aberrations du type chromosomique dans les cellules sanguines d'individus préalablement exposés à une infection virale n'est pas plus élevée que chez les autres.

102. Le fait que (par. 74) les aberrations du type chromatidique observées lors de la première mitose après irradiation peuvent se traduire par des modifications "dérivées" du type chromosomique lors de la seconde division présente une importance si les cellules subissent plus d'une division au cours de la culture. L'importance relative de ces modifications "dérivées" est nettement fonction de la dose : elle est négligeable lorsque le rendement en aberrations du type chromosomique vrai est élevé, mais elle est considérable lorsque ce rendement est faible.

103. Les complications possibles résultant de la présence du type chromatidique et d'aberrations homologues "dérivées" du type chromosomique sont aplanies si l'on prélève uniquement les cellules au moment de leur première mitose après irradiation (par. 124 à 137), mais il faut noter que l'exposition d'individus (et non de cellules *in vitro*) à certains agents chimiques¹⁸⁷ se traduit vraisemblablement par un accroissement du nombre d'aberrations du type chromosomique dans leurs leucocytes du sang périphérique. Il importe de rappeler ici que les leucocytes (ou petits lymphocytes) porteurs d'aberrations du type chromosomique survivent parfois dans l'organisme durant de longues périodes, qui peuvent aller jusqu'à plusieurs années. Cette complication des effets *in vivo* des agents mutagènes chimiques n'a d'importance que pour des

individus qui ont été traités pour certaines affections cliniques par des agents chimiques à haut pouvoir mutagène^{71,76}, par exemple par l'ypérite azotée.

104. Enfin, nous tenons à signaler que lorsqu'on essaie d'évaluer la dose absorbée en mesurant les rendements en aberrations du type chromosomique, il est indispensable de faire un classement détaillé des aberrations sous la forme décrite aux paragraphes 25 à 34.

III. — Matériels et méthodes d'étude

A. — INTRODUCTION

105. Tous les tissus qui contiennent soit des cellules normalement sujettes à prolifération, soit des cellules qui peuvent être amenées à proliférer par divers moyens, se prêtent à l'analyse des chromosomes. Les études chromosomiques sur les cellules de mammifères ont porté sur des tissus proliférants très divers, dont la peau, l'épithélium intestinal, l'épithélium cornéen, la moelle osseuse, divers ganglions lymphatiques, la rate, le thymus et les gonades (en particulier les testicules). En outre, certaines cellules provenant de tissus qui ne prolifèrent normalement pas chez l'animal adulte peuvent être amenées à la division mitotique : on l'a fait surtout pour le tissu hépatique et le tissu sanguin. Des divisions mitotiques se produisent dans les cellules hépatiques en cas de régénérescence après hépatectomie partielle et l'on peut stimuler les leucocytes sanguins par divers moyens afin de les amener au stade mitotique dans des cultures rapides *in vitro*.

106. Toutes les cellules et tous les tissus qui viennent d'être mentionnés ont été utilisés par divers chercheurs au cours d'études sur les aberrations chromosomiques radio-induites. Chez les mammifères de laboratoire, les principaux tissus utilisés ont été la moelle osseuse, le tissu lymphatique, l'épithélium cornéen, les cellules hépatiques, les leucocytes du sang périphérique et les gonades. Chez l'homme, la grande majorité des études ont été faites sur les leucocytes du sang périphérique et un certain nombre de données ont été obtenues à partir de la moelle osseuse et de la peau.

107. Il est possible de constituer des préparations chromosomiques à partir de cellules proliférant *in vivo* sans qu'il soit nécessaire de faire des cultures *in vitro* et les préparations directes ainsi réalisées excluent la possibilité d'effets adverses intervenant au cours de la culture *in vitro*. Néanmoins, dans le cas de l'homme, le seul tissu à partir duquel on puisse obtenir directement un nombre suffisant de cellules en cours de division sans recourir à la chirurgie est la moelle osseuse. On peut naturellement obtenir des cellules mitotiques à partir de la peau, mais pour obtenir un nombre suffisant de cellules de bonne qualité cytologique à partir de petits prélèvements cutanés, il faut procéder à des cultures *in vitro*.

108. Il existe d'excellentes techniques^{188,189} pour obtenir directement des préparations de chromosomes à partir de cellules de moelle osseuse humaine, mais pour obtenir des étalements de bonne qualité il faut toujours faire subir aux cellules certains traitements de préfixation, notamment à l'aide de colchicine et de solution saline hypotonique, ce qui nécessite certaines manipulations des cellules vivantes *in vitro*. Dans le cas du tégument humain, la technique type (voir référence 190) consiste à faire des cultures primaires, puis des préparations cytologiques à partir des fibroblastes qui en résultent quelques jours après le début de la culture.

109. S'agissant de "dosimétrie par les aberrations", la moelle osseuse et la peau présentent notamment l'inconvénient d'être constituées de populations cellulaires à développement asynchrone. Ainsi, si l'on irradie un sujet, on atteint des cellules de moelle osseuse et de peau à tous les stades de leur évolution au cours du cycle mitotique. En d'autres termes, la nature et le rendement des aberrations chromosomiques évolueront très rapidement avec le temps, et cela dès les premières heures qui suivront l'irradiation.

110. Lorsqu'il s'agit d'évaluer les risques, il est de la plus haute importance d'étudier la sensibilité des cellules humaines en prolifération (cellules du soma et cellules des gonades) au dommage chromosomique radio-induit. Il est évident toutefois que, sauf dans des circonstances tout à fait exceptionnelles (par exemple lorsqu'il est possible de pratiquer sur la moelle, peu après l'irradiation, des biopsies par aspiration en série et lorsque le temps d'irradiation est connu avec exactitude), on ne peut envisager, pour ces systèmes cellulaires particuliers, de se fonder sur le dommage chromosomique pour mesurer la dose absorbée.

111. Etant donné que la réponse à l'irradiation varie selon le stade de développement atteint par la cellule, les cellules que l'on irradie dans une phase de repos et chez lesquelles on provoque ensuite une mitose contrôlée représentent le système cytologique idéal pour une dosimétrie de l'irradiation. Les cellules hépatiques régénérantes entrent dans cette catégorie mais il est évident que leur utilisation est à exclure pour l'homme. Toutefois, la mise au point d'une technique (par. 113 à 123) permettant de cultiver des leucocytes du sang périphérique et de les amener à la mitose dans des cultures rapides a permis de disposer d'un système cytologique très satisfaisant. La technique de culture des leucocytes périphériques est simple et sûre. Elle offre un moyen rapide et indolore d'obtenir de grandes quantités de cellules en mitose active; en outre, on peut prélever s'il y a lieu un grand nombre d'échantillons sur le même sujet sans provoquer ni traumatisme ni souffrance.

112. Chez les individus normaux et bien portants, les leucocytes, en règle générale, ne subissent pas de mitose dans les vaisseaux sanguins périphériques et l'exposition de ces cellules à la thymidine marquée au tritium¹⁹¹⁻¹⁹³ montre que la synthèse de l'ADN ne s'effectue que dans une cellule sur 1000. Il est établi¹⁹³⁻¹⁹⁵ que ces leucocytes sont au repos en début d'interphase (stade G_1), de sorte que les aberrations radio-induites, s'il y en a, sont du type chromosomique. En outre, étant donné que ces cellules en sont toutes au même stade de développement, les variations de réponse de l'une à l'autre sont en théorie minimales. Comme la plupart des études sur les dommages chromosomiques radio-induits chez l'homme ont été faites à partir de ces cellules, et du fait que les résultats accusent certaines différences d'un laboratoire à l'autre, il y a lieu d'examiner ici brièvement le détail des techniques utilisées, ainsi que certaines de leurs variantes.

B. — LES TECHNIQUES DE CULTURE DU SANG PÉRIPHÉRIQUE

113. Un certain nombre d'articles récents^{196,197} exposent en détail les principes fondamentaux de la technique de culture des leucocytes et en décrivent les pre-

mières applications, dues à Osgood et à ses collègues^{198,199} et à Nowell^{200,201}, lesquelles ont permis d'utiliser ce système avec succès en cytogénétique humaine^{14,202}. Dans le bref exposé qui suit, nous nous bornerons donc à indiquer les principes généraux de la méthode, ainsi que certaines de ses adaptations utilisées au cours des études sur le dommage chromosomique radio-induit.

114. Pour la culture, on introduit des leucocytes, soit après les avoir isolés des autres composants du sang, soit en utilisant simplement du sang entier hépariné, dans un milieu de culture tissulaire contenant un stimulant mitotique. Ces milieux sont composés d'un milieu synthétique standard défini (TC 199 par exemple), additionné d'antibiotiques et de sérum (ou de plasma), dans lequel le sérum représente de 10 à 40 p. 100 du volume total (c'est-à-dire ordinairement de 6 à 10 ml environ). Ce sérum peut être du sérum humain autologue ou homologue (habituellement AB) ou du sérum bovin — fœtal ou adulte.

115. Le stimulant mitotique (ou agent mitogène) généralement employé est une mucoprotéine végétale, la phytohémagglutinine (PHA), et il est évident que les cellules qui sont incitées à évoluer en blastocytes sous l'action de la PHA puis à entrer en mitose sont les petits lymphocytes^{192,203,204}. Le mitogène qui a été utilisé dans presque tous les travaux sur l'irradiation est la PHA, mais on a obtenu également de bons résultats avec un autre extrait végétal préparé à partir de *phytolacca americana*²⁰⁵.

116. Le fait que la stimulation par la PHA ait semblé limitée à des cellules immunologiquement compétentes explique en partie pourquoi l'on a découvert que les petits lymphocytes prélevés chez des donneurs sensibles à un antigène donné peuvent être incités à évoluer en blastocytes et à subir une division en présence de cet antigène²⁰⁶⁻²⁰⁸. En réalité, cette transformation blastique se produit également lorsqu'on mélange dans une culture des leucocytes provenant de différents donneurs, en l'absence de tout agent mitogène végétal^{208,209}.

117. Pour une culture unique, la quantité de sang hépariné nécessaire n'est parfois qu'une fraction de millilitre (environ 1/4) si le sang entier est inoculé dans un tube de culture contenant environ 5 ml de milieu, ce qui donne ce qu'on appelle une microculture; on peut aussi isoler les leucocytes dans des échantillons d'environ 5 à 10 ml de sang entier et inoculer quelque 107 cellules dans un flacon de culture contenant 5 à 10 ml de milieu.

118. Dans les cultures contenant de la PHA et mises à l'étude à 37°C, les petits lymphocytes sont incités à synthétiser de l'ARN et des protéines, augmentent de taille, puis passent par la phase de la synthèse de l'ADN et entrent en mitose. Le début de la mitose est atteint par les premières cellules après un temps de culture de 36 à 40 heures. Au terme de 48 heures un nombre considérable de cellules en sont à leur première division en culture (par. 124 à 137). Il faut noter toutefois que la température influe considérablement sur la vitesse du développement cellulaire et que des variations de 1 °C peuvent avoir des effets marqués. En outre, il se peut que d'autres facteurs, encore mal définis, aient également une influence.

119. Les cellules ainsi incitées à entrer en mitose subissent parfois une série de cycles cellulaires, de sorte que le nombre maximal de cellules en division

dans la culture est observé environ 72 heures après l'ensemencement. Les cultures sont toutefois d'une durée toujours réduite et ne peuvent être entretenues indéfiniment, car au bout de quelques jours le nombre de cellules mitotiques viables décroît de manière continue. Dans une grande partie des laboratoires qui font des études de cytogénétique humaine, les cultures de leucocytes périphériques sont entretenues durant 72 heures afin d'obtenir le nombre maximal de divisions. Malheureusement, cette pratique est aussi suivie dans la plupart des études de radiocytogénétique.

120. Un certain temps (allant jusqu'à quatre heures et même plus) avant la fin d'une culture, on ajoute une petite quantité de colchicine ou de diacétylméthylcolchicine ("Colcémide" — environ 0,05 µg ml⁻¹ de milieu) afin de provoquer une accumulation des cellules au stade de la métaphase. Le moment venu, le milieu de culture est rejeté après centrifugation (5 ou 10 minutes) à environ 25 à 100 G et l'on remet les cellules en suspension dans une solution hypotonique (par exemple citrate de sodium à 1 p. 100⁸ ou solution de 0,75 molécule-gramme de KCl par litre) durant quelques minutes avant de les fixer dans l'alcool acétique²¹⁰. On répartit ensuite des gouttes de la suspension sur des lames propres et on laisse sécher⁷ — ce qui provoque un aplatissement des cellules. La plupart des laboratoires ont adapté à leurs propres besoins la technique cytologique générale qui vient d'être indiquée, mais ils obtiennent en fin de compte un certain nombre de lames présentant des cellules en métaphase bien étalées pour chaque culture. On colore habituellement ces cellules à l'orcéine acétique, ou avec d'autres colorants, suivant les préférences.

121. Les divergences entre les laboratoires quant au détail de leur technique cytologique après fixation n'ont pas une grande influence sur la fréquence des aberrations chromosomiques finalement observées dans les cellules de la métaphase. Il faut toutefois souligner qu'un recensement exact ne peut se faire que sur des préparations de première qualité. L'hypothèse a néanmoins été émise^{211,212} que la diversité des techniques de culture (par exemple pour ce qui est du type de sérum utilisé et de l'emploi de sang entier ou de leucocytes séparés par sédimentation ou par centrifugation) n'est pas sans importance, car de très légères variantes de techniques ont donné *in vitro* des rendements en aberrations nettement différents (par. 154 à 170).

122. Dans la plupart des études sur les aberrations chromosomiques radio-induites *in vivo*, on a isolé les globules des échantillons sanguins soit dans la couche leucocytaire, c'est-à-dire après une centrifugation à assez grande vitesse (~ 3 000 tours/mn dans une centrifugeuse de laboratoire classique ou environ 1 800 G), soit par centrifugation lente (< 500 tours/mn ou environ 25 G) et/ou par sédimentation, avec ou sans agent agglutinant. *In vitro*, on a également utilisé dans un grand nombre d'études des leucocytes isolés, alors que dans d'autres travaux on a employé de petits échantillons (~ 0,3 ml) de sang entier, afin de constituer des microcultures²¹³.

123. On ignore encore s'il y a perte sélective de cellules exposées à un dommage radioactifs lorsque l'on utilise une centrifugation à grande vitesse, mais, pour des doses équivalentes, les laboratoires qui utilisent la technique de la microculture après irradiation *in vitro* du sang entier obtiennent des rendements en

aberrations nettement plus élevés que ceux qui utilisent des cellules provenant de la couche leucocytaire après centrifugation (par. 154 à 183). Selon des comparaisons récentes^{214,215}, il semble qu'il n'y ait pas de différence dans le rendement en aberrations entre les leucocytes séparés par sédimentation et les leucocytes cultivés à partir d'un inoculum de sang entier. Il serait certainement nécessaire de comparer directement une à une les techniques utilisées par les différents laboratoires.

C. — DURÉE DE CULTURE DE L'ÉCHANTILLON

124. Les aberrations de types chromosomique dans les leucocytes de la circulation périphérique offrent la meilleure combinaison cytologique si l'on veut utiliser les aberrations à des fins de dosimétrie biologique. Il convient donc d'examiner aussi comment la durée de culture de l'échantillon influe sur le nombre de ces aberrations, les travaux récents ayant clairement montré que ce nombre diminuait, comme on devait bien entendu s'y attendre, lorsqu'on augmentait la durée de culture des leucocytes.

125. La plupart des données publiées sur la fréquence des aberrations de type chromosomique dans des leucocytes humains cultivés *in vitro* concernaient des cellules qu'on avait laissées se multiplier pendant 72 heures avant la fixation et la préparation des lames. Or, nous l'avons déjà signalé, on sait depuis quelque temps qu'un certain nombre de cellules entrent déjà en mitose 36 heures après la mise en culture et qu'on peut observer une forte proportion de cellules en division au bout de 48 heures. La présence de cellules mitotiques dans des cultures de 48 heures avait été notée dans certaines études déjà anciennes par Nowell²⁰¹ ainsi que par Bender et Prescott¹⁹⁶. Des travaux plus récents ont permis d'établir de façon certaine que 72 heures après leur mise en culture, la plupart des cellules mitotiques en sont à leur deuxième ou troisième division *in vitro*; au total, il est maintenant établi que la durée du cycle cellulaire entre deux divisions mitotiques successives en culture est comprise entre 20 et 24 heures^{92,116,210,217}.

126. D'après leurs études sur des malades traités aux rayons X pour spondylarthrite ankylosante, Buckton et Pike^{45,181} ont établi que la fréquence des aberrations de type chromosomique dans les cellules sanguines de ces malades varie suivant le temps pendant lequel on laisse ces cellules se multiplier en culture. Dans des cellules observées au bout de 72 heures, on a trouvé moins d'aberrations que dans des cellules provenant du même échantillon de sang qui ne s'étaient multipliées en culture que pendant 48 heures. On a constaté, dans des cultures fixées au bout de 72 heures, la présence de cellules tétraploïdes contenant des aberrations à l'état double. Ces aberrations doubles n'avaient pas été observées auparavant, les cellules tétraploïdes étant d'ailleurs rares ou absentes dans les cultures de 48 heures.

127. Ishihara et Kumatori¹⁷⁶ ont apporté des observations analogues à celles de Buckton et Pike à la suite de l'étude de cellules sanguines prélevées sur des malades soumis à un examen au Thorotrast et de l'étude *in vitro* d'échantillons de sang irradié aux rayons X provenant de sujets normaux. Les auteurs ont observé que les rendements en aberrations constatés *in vivo* comme *in vitro* étaient deux fois plus élevés dans les cellules examinées après 48 heures de culture que dans

celles qui avaient été cultivées pendant 72 heures et environ quatre fois plus élevés que dans les mêmes populations cellulaires après 96 heures de culture. Les résultats des études qu'ils ont faites par la suite¹⁸² sur la fréquence de la polyploïdie concordent également avec les observations de Buckton et Pike. Nowell²¹⁸ a observé de même que la proportion d'aberrations diminue à mesure qu'augmente la durée de culture, mais dans ses études cette durée était portée à 72 et 120 heures.

128. En résumé, les travaux qui ont été faits à Edimbourg (Royaume-Uni) et à Chiba (Japon) ont montré : i) une diminution du rendement en aberrations de type chromosomique radio-induites lorsque la durée de culture est portée de 48 à 72 heures; ii) l'absence quasi totale de cellules polyploïdes au bout de 48 heures mais leur présence en grand nombre au bout de 72 et 96 heures; et iii) la présence d'aberrations à l'état double dans un grand nombre des cellules polyploïdes. Ces observations conduisent inévitablement à la conclusion qu'une grande partie des cellules observées dans les échantillons cultivés pendant 72 et 96 heures étaient des cellules qui accomplissaient leur deuxième division *in vitro* (X_2) ou une division ultérieure (X_3 , X_4 , etc.) Cette conclusion a été ultérieurement confirmée par des chercheurs soviétiques²¹⁷, qui ont démontré qu'une grande partie des cellules observées à la métaphase après 72 heures de culture à 37 °C en étaient à leur troisième mitose.

129. La diminution de la fréquence des aberrations de type chromosomique lorsque la durée de la culture augmente procède du fait que la structure chromosomique aberrante peut se perdre à l'anaphase de la mitose et qu'une partie des cellules porteuses d'aberrations sont incapables de poursuivre une activité mitotique. Par exemple, les fragments acentriques ont tendance à être éliminés à l'anaphase, de sorte que les deux cellules filles, si elles sont viables, peuvent être difficiles à distinguer des cellules normales lors de la deuxième division *in vitro*, surtout si les fragments étaient très petits.

130. Dans le cas d'aberrations provenant de remaniements de structure, comme les chromosomes dicentriques et les anneaux centriques, il peut se produire des ponts anaphasiques, de sorte que les aberrations et, la plupart du temps, les cellules qui les contiennent seront éliminées de la population en division. Des études faites récemment par Norman et ses collègues^{34,218} sur la fréquence des aberrations dans des cellules cultivées pendant 50 et 72 heures indiquent que la probabilité de perte d'une aberration dicentrique est de 0,5 par division. Si les aberrations et les cellules qui les portent peuvent se perdre, les cellules intactes, par contre, prolifèrent normalement et représentent donc une proportion de plus en plus grande de la population cellulaire à mesure qu'augmente le temps de culture.

131. Nous avons signalé que la grande majorité des auteurs utilisent des cultures de 72 heures pour leurs études *in vivo* et *in vitro* et que la plupart d'entre eux voient dans les données autoradiographiques de Bender et de Prescott¹⁹⁴ la preuve que les cellules observées en mitose après 72 heures de culture en sont à leur première division *in vitro*. Or Bender et Prescott ont dit en fait qu'au bout de 72 heures ces cellules en étaient à leur première division postérieure au marquage, alors qu'elles avaient été exposées 30 minutes à de la thymidine marquée au tritium au bout de 48

heures. Dans leurs expériences, il est question de "nombreuses mitoses accumulées (sous l'action de la colchicine) au bout de 42 à 48 heures de culture" et les auteurs parlent de la "première vague de mitoses" qui se produit à ce moment-là. D'après les nombreuses données obtenues récemment par Sasaki et Norman²¹⁶ et par Heddle, Evans et Scott¹¹⁵, les premières mitoses postérieures au marquage observées au bout de 72 heures devaient correspondre en réalité à la deuxième division des cellules *in vitro*, la plupart des cellules étant exposées au marqueur pendant l'interphase qui suit la première mitose *in vitro*.

132. Dans les études de Sasaki et Norman²¹⁶, des cultures de leucocytes isolés ont été exposées à de la thymidine marquée au tritium à différents moments de la culture, puis des échantillons ont été prélevés et fixés au bout de temps plus ou moins longs afin de déterminer la fréquence des éléments mitotiques marqués et la répartition du marqueur dans les chromosomes. En outre, les cellules ont été irradiées aux rayons X et la fréquence des cellules polyploïdes et des cellules contenant des séries doubles de fragments acentriques a été étudiée après 50 heures ou 72 heures de culture. Les résultats obtenus avec ces quatre paramètres différents ont montré qu'au bout de 72 heures 70 à 80 p. 100 des cellules en étaient à leur deuxième mitose *in vitro*, alors que rien n'indiquait la présence de cellules en deuxième division après 50 heures de culture.

133. Heddle *et al.*¹¹⁵ ont étudié l'incidence mitotique, la fréquence de la polyploïdie et le rendement en aberrations de type chromosomique par la méthode des microcultures de sang entier. Ces trois paramètres ont été étudiés sur une série de cultures d'une durée de 36 à 100 heures. Les cultures ont été interrompues à intervalles successifs de 4 heures pendant toute cette période et les cellules traitées pendant 4 heures à la colchicine avant fixation. Cette méthode a permis un échantillonnage absolument continu de toutes les cellules depuis les premiers phénomènes de mitose *in vitro* jusqu'à 64 heures plus tard. Les résultats ont montré qu'on trouvait des cellules au stade de la première division jusqu'à 52 heures après le début de la culture et qu'il fallait 60 heures environ pour qu'apparaisse une faible proportion de cellules en deuxième division. Environ 64 heures après le début de la culture, une proportion notable des cellules en étaient à leur deuxième division et au bout de 72 à 76 heures la grande majorité des cellules avaient atteint le stade de la deuxième ou même de la troisième division tandis qu'il ne restait qu'un petit nombre de cellules au stade de la première division.

134. Les données fournies par Heddle *et al.*¹¹⁵ montrent que dans des cultures exposées aux rayons X *in vitro* (150 rads) et échantillonnées au bout de 72 heures, le rendement en aberrations dicentriques et annulaires est à peu près la moitié du rendement observé dans des cultures analogues au bout de 56 heures. En outre, on a constaté que ce temps de culture de 72 heures se situait à un point intermédiaire entre un maximum d'activité mitotique (correspondant aux deuxièmes divisions) enregistré au bout de 60 à 64 heures et un nouveau maximum (correspondant aux troisièmes divisions) qui apparaît au bout de 76 heures.

135. On a aussi choisi 72 heures comme temps de culture type parce qu'il est possible que l'accomplissement du cycle cellulaire soit retardé dans le cas des

cellules irradiées. Il est bien connu que l'irradiation peut retarder la mitose dans les cellules en voie de prolifération mais que la durée de ce retard dépend notamment du stade de développement des cellules au moment de l'irradiation. On a signalé²¹⁹, par exemple, que l'irradiation au moyen de rayons X de cellules humaines du type fibroblaste dans des cultures de tissus n'entraîne pratiquement aucun retard lors de la première mitose postérieure à l'irradiation lorsque les cellules sont irradiées au début du stade G_1 , mais que le développement des cellules subit un retard considérable lorsque celles-ci sont irradiées à la fin du stade G_1 , au stade S ou au stade G_2 . Les observations faites récemment par Sasaki et Norman²¹⁰ sur des cellules sanguines ayant reçu *in vitro* une dose de 500 rads de rayons X et par Heddle *et al.*¹¹⁵ sur des microcultures ayant reçu *in vitro* 150 ou 300 rads de rayons X ont indiqué qu'à ces doses le retard de la mitose est nul ou faible.

136. Les observations d'Evans^{155, 156} montrent que la réponse des leucocytes du sang périphérique à un dommage chromosomique induit par irradiation aux rayons X ne varie pas avec le développement des cellules jusqu'à la fin de la phase G_1 *in vitro*. Mais ces indications, obtenues sur des cellules fixées au même moment, n'impliquent pas que la culture n'ait pas pu contenir plusieurs populations cellulaires de radiosensibilité différente. Les observations faites sur ce point sont peu nombreuses, mais les données de Norman³⁴ et de Heddle *et al.*¹¹⁵ indiquent qu'il n'y a pas de différence de rendement en aberrations dans les cellules qui subissent la transformation blastique selon que cette transformation est précoce ou tardive. Il ressort de ces observations que si le rythme moyen de développement *in vitro* des cellules sanguines varie suivant les sujets et si les cellules provenant de certains donneurs paraissent se multiplier plus lentement¹¹⁵, cela ne tire pas à conséquence à condition que les aberrations ne soient dénombrées que dans des échantillons de cellules qui en sont à leur première division.

137. Nous avons insisté sur cette question de la durée du cycle cellulaire car, s'agissant de comparer quantitativement des rendements en aberrations, il est évidemment très important de veiller à ne recenser les aberrations que sur des cellules qui en sont à leur première division. Ce que l'on sait actuellement tend à montrer qu'il faudrait utiliser à cette fin des cultures entretenues environ 48 heures à 37 °C. On notera toutefois qu'un laboratoire⁴⁵ a moins à indiqué que des cultures traitées à la colcémide pendant les trois dernières heures et arrêtées au bout de 44 heures à 52 heures 1/2 contenaient un certain nombre de cellules qui en étaient à leur deuxième mitose. Ce fait a conduit d'autres chercheurs^{216, 219, 221} à traiter des cultures de 50 heures à la colcémide pendant 24 heures avant de les fixer afin d'empêcher les cellules de subir une deuxième mitose. La durée du traitement à la colcémide ou à la colchicine des cultures avant fixation pourrait donc être un facteur additionnel à considérer, compte tenu de la durée des cultures et des autres éléments influant sur les cultures.

D. — CONCLUSIONS

138. Chez l'homme, il est très facile d'étudier les chromosomes dans des cellules provenant de trois sources : la peau, la moelle osseuse et le sang périphérique. Pour des études qualitatives, on peut utiliser des cellules de l'une quelconque de ces trois sources

et un certain nombre d'études ont été faites sur la persistance et la prolifération des cellules contenant des aberrations symétriques dans la moelle osseuse et dans le sang. Dans ces études, on a constaté la présence de clones cellulaires provenant d'une seule cellule initiale contenant une aberration symétrique radio-induite chez des individus examinés un grand nombre d'années après une exposition à des rayonnements ionisants^{134, 222, 224}. On verra plus loin l'importance que peuvent avoir ces aberrations symétriques persistantes du point de vue des risques somatiques à long terme.

139. Sur le plan quantitatif, lorsqu'il s'agit d'utiliser les aberrations produites dans des cellules proliférantes pour évaluer la dose absorbée, il se pose divers problèmes de physique et de biologie générale. Ces problèmes seront examinés plus loin; dans le présent chapitre, il ne sera question que des avantages cytologiques relatifs des divers systèmes cellulaires en prolifération. Il ressort clairement de ce qui précède que, du point de vue cytologique et aussi pour la facilité et la simplicité de la préparation d'échantillons cellulaires uniques ou répétés, les lymphocytes du sang périphérique sont de loin supérieurs aux cellules de la moelle osseuse ou aux cellules cutanées pour des études quantitatives.

140. Ces lymphocytes périphériques existent à un stade uniforme de développement, le stade G_1 ; en les irradiant, on ne peut donc obtenir que des aberrations de type chromosomique. Normalement, on n'y trouve pas les aberrations plus complexes, chromatidiques et subchromatidiques, qu'on peut induire dans un certain nombre de cellules cutanées et de cellules de moelle osseuse. On y observe toutefois certaines aberrations de type chromatidique, mais elles apparaissent au cours du développement cellulaire *in vitro* et leur fréquence relativement faible ne complique pas le recensement des modifications de type chromosomique à condition de dénombrer seulement les cellules qui en sont à leur première mitose postérieure à l'irradiation.

141. Malgré l'apparente simplicité du système des leucocytes du sang périphérique, on constate certaines variations de la réponse *in vitro* d'un laboratoire à l'autre (par. 154 à 183). Certaines de ces variations résultent de l'utilisation de rayonnements de qualités différentes (par. 154 à 177), mais d'après ce qui vient d'être dit des méthodes de culture des leucocytes utilisées dans divers laboratoires, il est évident que deux autres facteurs au moins jouent un rôle important dans ces variations.

142. Tout d'abord, on observe naturellement des différences de fréquence des aberrations si on laisse les cultures se multiplier pendant des temps variables au-delà de 54 heures; ce fait résulte presque certainement de l'apparition de la deuxième mitose et des mitoses suivantes dans des cultures qui contiennent une proportion accrue de cellules intactes. Le délai de 72 heures qu'adoptent d'ordinaire beaucoup de laboratoires est non seulement trop long pour permettre de trouver beaucoup de cellules qui en sont à leur première division, mais il pourrait se situer à la limite entre les vagues de la deuxième et de la troisième mitose *in vitro*, de sorte que de légères différences de temps et de conditions de culture peuvent avoir des effets multipliés sur la fréquence des aberrations. D'après les renseignements qu'on possède sur le taux de diminution du nombre d'aberrations à mesure qu'on augmente la durée de culture, les estimations du rende-

ment en aberrations faites à cette époque tardive de 72 heures risquent d'être deux fois plus faibles que la réalité.

143. On a pensé aussi que les variations du nombre d'aberrations étaient peut-être dues également aux différences entre les méthodes utilisées pour traiter les cellules (et, d'une manière générale, aux différences entre méthodes de culture). Cela mérite d'être vérifié et il faut que les diverses méthodes soient comparées dans les laboratoires. Etant donné que des différences minimales entre les méthodes pourraient avoir des effets difficiles à percevoir, sur lesquels on est encore dans l'ignorance, il est également de la plus haute importance que les chercheurs indiquent clairement les conditions dans lesquelles les cellules sont cultivées, notamment la température, les méthodes de centrifugation ainsi que les procédés cytologiques.

144. Enfin, on ne saurait trop souligner que les laboratoires doivent s'efforcer de standardiser leurs méthodes de dénombrement et la présentation de leurs données, en fournissant chaque fois que possible un maximum de renseignements sur les fréquences des différents types d'aberration de la manière indiquée dans les paragraphes 24 à 34.

IV. — La relation entre le rendement en aberrations et la dose

A. — INTRODUCTION

145. Lorsqu'on considère la relation entre la dose de rayonnement et le rendement en aberrations, ainsi que le risque que ces aberrations peuvent représenter, il importe de relever qu'on observe une augmentation statistiquement significative des aberrations de type chromosomique dans les leucocytes périphériques chez des sujets exposés à de très faibles doses d'irradiation à des fins de diagnostic. Le caryotype humain est donc sensible à l'induction d'aberrations.

146. Il a déjà été question (par. 96) de la relation qui existe entre la dose absorbée et le rendement en aberrations chez un grand nombre d'organismes et de types cellulaires. Il doit exister également pour les cellules humaines une relation définie analogue entre le rendement en aberrations et la dose et c'est cette relation, jointe à la grande sensibilité du caryotype humain, qui constitue le principe d'une éventuelle utilisation dosimétrique du rendement en aberrations.

147. C'est la découverte déjà ancienne d'aberrations chromosomiques dans les leucocytes du sang périphérique de personnes exposées à des rayonnements soit accidentellement, soit à des fins thérapeutiques³, qui est essentiellement à l'origine de l'idée d'utiliser les rendements en aberrations pour mesurer la dose d'irradiation. On a généralement fait valoir qu'en cas d'irradiation accidentelle, la détermination de la fréquence des aberrations chromosomiques radio-induites pouvait constituer une méthode dosimétrique à la fois simple et beaucoup plus précise que les estimations faites à partir de mesures physiques; elle permettrait en outre une sorte d'évaluation directe de l'étendue du dommage biologique subi.

148. Les avantages et les inconvénients possibles de la "dosimétrie par les aberrations chromosomiques" sont examinés dans les paragraphes 326 à 340. Le présent chapitre traite surtout de la nature des données qui ont été obtenues à la suite d'expériences, de

traitements radiothérapeutiques et d'accidents pour lesquels on possédait une certaine estimation physique de la dose. Ces données peuvent se classer en deux catégories : celles qui proviennent d'expériences faites *in vitro*, dans lesquelles on a fait des mesures physiques exactes de la dose, et celles qui ont été recueillies après une irradiation (globale ou partielle) *in vivo*, pour laquelle les estimations physiques de la dose étaient en général plutôt moins exactes.

149. A propos de toute méthode biologique de dosimétrie qui fait intervenir les aberrations produites *in vivo*, il est très important d'étudier les effets de l'irradiation *in vitro*, et cela essentiellement pour les trois raisons ci-après :

a) On ne peut observer facilement le dommage chromosomique subi par les leucocytes *in vivo* qu'après les avoir cultivés *in vitro* pendant une brève période. Comme nous l'avons déjà vu, les études sur les aberrations induites *in vitro* fournissent un moyen de déterminer les conditions optimales de prélèvement des échantillons et de définir les types d'observation voulus, ainsi que les conditions dans lesquelles ces observations doivent être faites ;

b) Etant donné que les caractéristiques fondamentales de l'induction des aberrations, telles que la cinétique de la réponse, l'influence de la qualité du rayonnement et du temps d'exposition, etc., sont analogues d'une espèce à l'autre et, chez les organismes autres que l'homme, dans l'irradiation *in vitro* et *in vivo*, on peut admettre que les cellules humaines ne réagissent pas différemment selon qu'elles sont exposées *in vivo* ou *in vitro* ;

c) Divers auteurs^{180,225} ont conclu que les taux d'aberrations induites *in vitro* par les rayons X dans des cellules de mammifères étaient très semblables à ceux qu'on peut observer *in vivo*. Il est donc très vraisemblable que la sensibilité *in vitro* des leucocytes de la circulation périphérique soit analogue à leur sensibilité *in vivo*.

150. Bender est parvenu à cette conclusion en comparant la réponse des chromosomes de cellules de moelle osseuse¹⁵⁰ et de cellules d'épithélium cornéen²²⁶ prélevées sur des hamsters de Chine et, plus particulièrement, les résultats de l'exposition *in vivo* de cellules de moelle osseuse de singe-araignée (*Ateles* spp.) et de l'exposition *in vitro* de cellules rénales de la même espèce en culture continue¹².

151. Il semble qu'en irradiant *in vitro* du sang humain entier fraîchement prélevé, au lieu d'étudier les effets de l'irradiation sur des cellules humaines en cours de culture, on devrait obtenir des résultats très voisins de ceux que donnerait l'irradiation de ces cellules pendant leur circulation dans les vaisseaux sanguins périphériques. On ne possède encore que peu d'informations directes sur ce point²²⁷.

152. Les résultats préliminaires et non encore publiés des études effectuées par Cleminger²²⁸ sur le lapin vont dans le même sens. Dans ces travaux, le sang prélevé sur les animaux a été exposé à des doses totales de 300 ou 500 rads de rayonnement gamma du ⁶⁰Co, après quoi l'animal lui-même était soumis à l'une ou l'autre de ces doses. A chaque dose, le rendement en aberration était extrêmement voisin dans les cellules exposées *in vitro* et dans les cellules prélevées sur l'animal 10 minutes après l'irradiation du corps entier.

153. Les études sur l'irradiation *in vivo* de l'homme ont permis de réunir une masse considérable de don-

nées sur les aberrations produites dans les lymphocytes de la circulation périphérique chez des sujets exposés à des rayonnements, encore qu'une bonne part de ces données, comme c'est le cas dans les travaux *in vitro*, proviennent d'observations faites sur des cellules cultivées pendant 72 heures ou davantage. Vu la diversité des conditions d'irradiation *in vivo* et des renseignements obtenus, nous examinerons les études *in vivo* en classant les données selon le type d'exposition.

B. — ETUDES *in vitro*

1. — Rayons X et rayons gamma

154. Des données sur la relation dose-réponse ont été obtenues par 14 groupes de chercheurs dans des études sur l'exposition *in vitro* aux rayons X de lymphocytes du sang périphérique. Ces données figurent dans 23 publications différentes^{84,86,126,137,138,140,156,211,229-238} dont 13 contiennent des renseignements sur des cellules cultivées pendant moins de 54 heures. Pour l'évaluation de ces données, il faut tenir compte du fait que les expériences diffèrent au moins sur trois points essentiels : a) la durée de culture n'est pas la même dans les divers cas ; b) on a parfois irradié du sang entier avant de le mettre en culture alors que, parfois, c'est le sang cultivé qui a été irradié ; c) les qualités des rayons X utilisés ne sont pas identiques.

155. Selon les premières observations de Bell et Baker¹⁴⁰, les délétions terminales et les aberrations résultant d'échanges augmenteraient les unes et les autres à peu près proportionnellement à la dose de rayons X et la production d'aberrations par échange varierait avec le débit de dose. Par exemple, à 200 roentgens, on a compté 2,1 échanges par cellule pour un débit de 160 roentgens par minute mais 1,0 échange par cellule seulement pour un débit de 1,6 roentgen par minute. Il est à noter toutefois que dans ces expériences, les cellules avaient été cultivées pendant 100 heures et que, pour certaines d'entre elles, l'irradiation avait eu lieu à des intervalles variables après le début de la culture. Ces données ne permettent donc de tirer aucune conclusion nette sur la relation dose-réponse.

156. Les données publiées par Bender et ses collègues^{126,229} ont été obtenues après irradiation du sang entier (rayons X de 250 kV, CDA 2 mm Cu à des doses allant jusqu'à 200 roentgens) et culture de cellules prélevées dans la couche leucocytaire après centrifugation. Dans le laboratoire de Bender, les échantillons de cellules ont été prélevés au bout de 72 heures ; les rendements en aberrations sont donc peut-être sous-estimés. Les coefficients de production d'aberrations sont exprimés en rendement par cellule-roentgen pour les délétions et en rendement par cellule-roentgen au carré pour les aberrations dicentriques et annulaires. Dans deux expériences, on a obtenu les valeurs de $0,9$ et $1,1 \times 10^{-8}$ délétions par cellule-roentgen et de $5,2$ et $6,0 \times 10^{-6}$ dicentriques et annulaires annulées par cellule-roentgen au carré.

157. Selon certains chercheurs^{156,211}, les données de Bender sur les aberrations dicentriques et annulaires correspondent mieux à la relation $y = kD^{1,4}$ qu'à $y = kD^2$ (y = rendement, k = constante et D = dose). Le grand intérêt de ces données tient à ce que dans la première expérience de Bender et Gooch, des cellules ont été cultivées pendant 54 heures parallèlement à des cultures de 72 heures. Dans la culture de 54 heures, le rendement en aberrations a été supérieur de 50 p. 100 au rendement enregistré dans des cellules

irradiées de façon analogue et cultivées pendant 72 heures. Ce résultat confirme que le coefficient de production d'aberrations calculé à partir d'échantillons de 72 heures est sans doute trop faible.

158. Kelly et Brown¹³⁷ ont irradié du sang entier (rayons X de 200 kV, CDA 1,5 mm Cu) dont ils ont extrait des leucocytes qu'ils ont cultivés pendant 70 à 96 heures après exposition à des doses allant de 100 à 1 600 roentgens. Les résultats ont été analysés suivant l'équation $y = kD^2$ mais ils n'étaient pas uniformes. Sur tout l'intervalle de doses utilisées, on a obtenu un coefficient de rendement en aberrations dicentriques de $0,9 \times 10^{-6}$ par cellule-roentgen au carré, soit très inférieur à celui qu'avaient établi Bender et ses collègues. Toutefois, en faisant abstraction des données obtenues à des doses supérieures à 200 R, on a trouvé un coefficient de $5,6 \times 10^{-6}$ cellule $\times R^2$, c'est-à-dire analogue à celui qu'avait obtenu Bender. Il est évident que la durée de culture a joué un rôle très important dans ces expériences, et les données ne permettent pas de tirer de conclusions nettes sur la relation entre la dose et le rendement.

159. Les premiers résultats publiés par Norman et ses collègues²³⁹ ont été obtenus avec des lymphocytes irradiés dans du sang entier (rayons X de 100 kV à 1,9 MeV) puis cultivés, après séparation par centrifugation, pendant 72 à 90 heures. Les doses de rayons X administrées atteignaient 1 200 rads et le débit de dose était compris entre 10 et 200 rad/mn. On n'a pu observer aucun effet du débit de dose et on a obtenu pour les aberrations dicentriques un coefficient de production de $2,7 \times 10^{-6}$ par cellule roentgen au carré. Ces données s'ajustaient très bien à l'équation $y = kD^2$. Les coefficients ainsi obtenus sont environ deux fois moins élevés que ceux du groupe Bender. On n'a pas observé de différence significative suivant la qualité des rayons X.

160. Dans les toutes dernières publications du groupe Norman^{240,241}, des cellules ont été cultivées pendant 50 heures et 72 heures, les doses administrées allant jusqu'à 5 000 rads. Ces expériences ont permis d'observer des rendements en aberrations plus élevés au bout de 50 heures et le coefficient d'aberrations dicentriques et annulaires dans ces cultures de plus courte durée était de $5,7 \times 10^{-6}$ par cellule-roentgen au carré, résultat presque identique à celui obtenu par Bender et ses collègues. Ces résultats ont été obtenus avec des rayons X provenant d'un accélérateur linéaire donnant une énergie moyenne des photons de 1,9 MeV, ceux de Bender, par contre, avec des rayons X plus efficaces de 240 kVp²⁴¹.

161. Pour ses travaux *in vitro*, Visfeldt²⁴² n'a utilisé que trois niveaux de dose allant jusqu'à un maximum de 200 rads de rayons gamma du cobalt 60 et a obtenu des rendements en aberrations plus élevés que Norman *et al.* et Bender *et al.* Dans ses expériences, il a isolé les leucocytes sans recourir à la centrifugation et ce sont les cultures qui ont été soumises à l'irradiation et non pas des échantillons de sang entier. Les échantillons de cellules ont été prélevés après 48 heures de culture et il est intéressant de noter que les données ainsi obtenues par exposition de cultures à des rayons gamma se rapprochent des rendements élevés observés dans les microcultures de sang entier soumises aux rayons X. Il est à noter également que, pour la production d'aberrations chromosomiques, l'EBR du rayonnement gamma du cobalt 60 est d'environ 80 p. 100 de celle des rayons X de 250 kV^{243,244}.

162. Mouriquand *et al.*¹³⁸ ont irradié des leucocytes isolés (par sédimentation) dans du sérum autologue avec des rayons X (160 kV, 7,5 mA, 100 r/mn) avant de les mettre en culture; les échantillons à analyser étaient prélevés 72 heures plus tard. Ces chercheurs ont trouvé des rendements en aberrations dicentriques plus élevés (coefficient de $8,2 \times 10^{-6}$ cellule-R²) que ceux qu'ont obtenus d'autres auteurs en irradiant du sang entier. Ces données ont très probablement été obtenues par Mouriquand *et al.* dans un mélange de cellules en première et en deuxième division; les rendements sont très voisins de ceux qu'on obtient en irradiant avec des rayons X des microcultures échantillonnées au bout de 72 heures¹¹⁵ et sont inférieurs de 25 p. 100 environ aux rendements obtenus dans des microcultures échantillonnées au bout de 54 heures.

163. Evans^{156,211,212} a publié des données (résultats de cinq expériences) obtenues avec du sang entier irradié aux rayons X (250 kV, CDA 1,2 mm Cu) avant ou pendant la culture avec des doses allant jusqu'à 460 rads et des débits de dose de 17,5 à 230,5 rads par minute. Ces expériences diffèrent des autres en ce qu'elles ont été faites avec des microcultures de sang entier. Les cellules ont été prélevées au bout de 54 heures et il n'y avait aucune différence en fonction du débit de dose. Dans ces expériences, le nombre d'aberrations dicentriques et annulaires n'augmentait pas proportionnellement au carré de la dose, mais s'ajustait au mieux à l'équation $y = kD^{1,2}$. Si l'on représente l'ensemble des résultats de toutes les expériences par une équation du second degré, c'est-à-dire $y = k + \alpha D + \beta D^2$, on obtient $\alpha = 3,42 \times 10^{-8}$ et $\beta = 3,5 \times 10^{-6}$.

164. Bajerska et Liniecki²⁸¹ ont récemment fait des expériences sur des cultures exposées à des rayons X (180 kV, traversant 1,05 ou 1,8 mm Cu) et ont obtenu des résultats assez semblables à ceux dont Evans a fait état. Dans ces expériences, où des doses allant jusqu'à 415 rads avec des débits de dose avoisinant 100 rads par minute ont été utilisés, les rendements en aberrations dicentriques s'ajustent au mieux avec l'équation $y = kD^{1,3}$ et les rendements totaux sont analogues à ceux dont il est fait état dans les autres publications traitant de cultures exposées à des rayons X (fig. 4).

165. Jusqu'à une date très récente, les données relatives à l'exposition *in vitro* à des rayons X ne semblaient pas contribuer, bien au contraire, à éclaircir la question. Des résultats cohérents, confirmés par des expériences ultérieures, ont été obtenus par chaque laboratoire pris isolément, mais d'un laboratoire à l'autre les relations entre le rendement en aberrations et la dose étaient loin d'être uniformes. Toutefois, des expériences récentes ont notablement éclairci la situation, en particulier si l'on examine séparément les données obtenues en utilisant des techniques différentes et des rayonnements de qualité différente.

166. Les études effectuées par un certain nombre de chercheurs ont maintenant clairement montré que les rayons X de 2 MeV sont moins efficaces que les rayons X de 180 à 300 kVp, l'EBR étant de 0,8^{282,284-286} lorsque l'on compare des prélèvements traités de la même façon en ce qui concerne la technique d'irradiation et la durée de culture. Les données de Sasaki²⁸⁴ sur la relation dose-réponse en aberrations dicentriques et annulaires annulées pour différentes qualités de rayonnements sont représentées dans la figure 5. Ces données ont été obtenues en utilisant du sang entier irradié cultivé pendant 50 heures avant prélèvement et les constantes et exposants de la dose pour les lignes

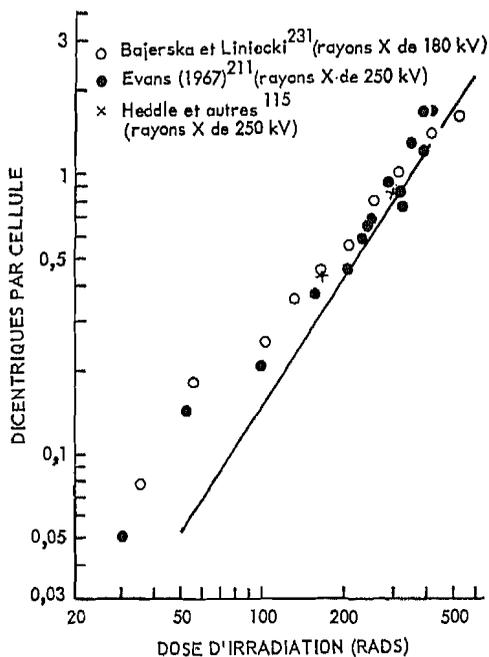


Figure 4

RENDEMENT EN ABERRATIONS DICENTRIQUES
(irradiation par rayons X de 189 kV
et de 250 kV après stimulation par la PHA)^a

^a Sang entier irradié par rayons X *in vitro*. Cultures obtenues en 50 à 54 heures à 37°C. Ligne de régression, tracée selon les données obtenues à partir de cellules du sang irradiées, avant la culture, par des rayons X de 180 kV à 300 kV (fig. 8).

correspondantes sont les suivants : rayons X de 1,9 MeV et de 1,5 MeV, $\gamma = 8,50 \cdot 10^{-6} D^{1,04}$; rayonnement gamma du cobalt 60, $\gamma = 25,5 \cdot 10^{-6} D^{1,78}$; rayons X de 200 kV (CDA 1 mm Cu), $\gamma = 81,14 \cdot 10^{-6} D^{1,66}$; neutrons rapides de 14,1 MeV T (d, n), $\gamma = 1039 \cdot 10^{-6} D^{1,24}$. La relation avec le carré de la dose pour les rayons X de 1,9 MeV confirme les études antérieures^{84,240} utilisant cette qualité de rayonnements.

167. Les données obtenues par Sasaki avec le rayonnement gamma du cobalt 60 sont très semblables, à la fois aux points de vue du rendement absolu en aberrations dicentriques et de la cinétique de la production d'aberrations, aux données récemment obtenues avec ce rayonnement, dans des conditions de culture analogues, par Sevankayev et Bochkov²³⁷ (fig. 6). Ces deux séries de données diffèrent toutefois des résultats obtenus par Visfeldt²⁴² et de certaines données obtenues récemment par Scott *et al.*²³⁴. Dans ces dernières études, les cellules ont été prélevées après avoir été cultivées pendant une période de 48 à 54 heures, mais ce sont les cultures elles-mêmes (cellules stimulées) qui ont été irradiées et non le sang entier fraîchement prélevé (cellules non stimulées). A ce propos, il est intéressant de noter qu'avec toutes les données rassemblées à partir de cultures exposées à des rayons X ou à des rayons gamma, on obtient des exposants de la dose plus faibles qu'avec les données rassemblées à partir de sang entier irradié, l'écart étant dans une large mesure imputable au fait que de faibles doses produisent des rendements élevés dans les cultures irradiées (fig. 4 et 7).

168. Les résultats obtenus récemment par cinq laboratoires différents sur les rendements en aberrations dicentriques dans les cellules irradiées par exposition de sang entier cultivé ensuite pendant une période

allant jusqu'à 54 heures, avec des rayons X de kilovoltage maximum allant de 180 kV à 300 kV, sont tous très cohérents. Ces résultats sont représentés dans la figure 8 et la pente de la ligne correspondante indique que l'exposant de la dose est de 1,53. Les rendements en aberrations que font apparaître ces cinq séries de données sont plus élevés que ceux dont font état d'autres auteurs utilisant des temps de culture plus longs; pour permettre une comparaison, certaines de ces dernières données sont reportées sur la figure 9.

169. Il semblerait donc que dans le cas de sang entier irradié prélevé après avoir été cultivé pendant 54 heures au maximum, les aberrations résultant d'échanges induites par des rayons X à haute énergie découlent principalement de l'interaction entre deux lésions produites par des trajectoires indépendantes. Toutefois, tout au long de la même gamme de rendements en aberrations (rendement inférieur ou, tout au plus, égal à 2 dicentriques environ par cellule), une fraction importante des aberrations résultant d'échanges induites par les rayons X classiques (de 150 à 300 kVp) découlent de l'interaction entre deux lésions produites par une seule trajectoire. Bien entendu, l'importance de la contribution de cette pénétration par une seule trajectoire diminue à mesure que la dose augmente.

170. Bien que les séries de données obtenues récemment dans différents laboratoires conduisant des expériences tout à fait indépendantes les unes des autres se révèlent très concordantes, il convient de poursuivre les recherches sur la différence entre les réactions que l'on observe, particulièrement à faible dose, suivant que l'on a irradié des cultures ou du sang entier.

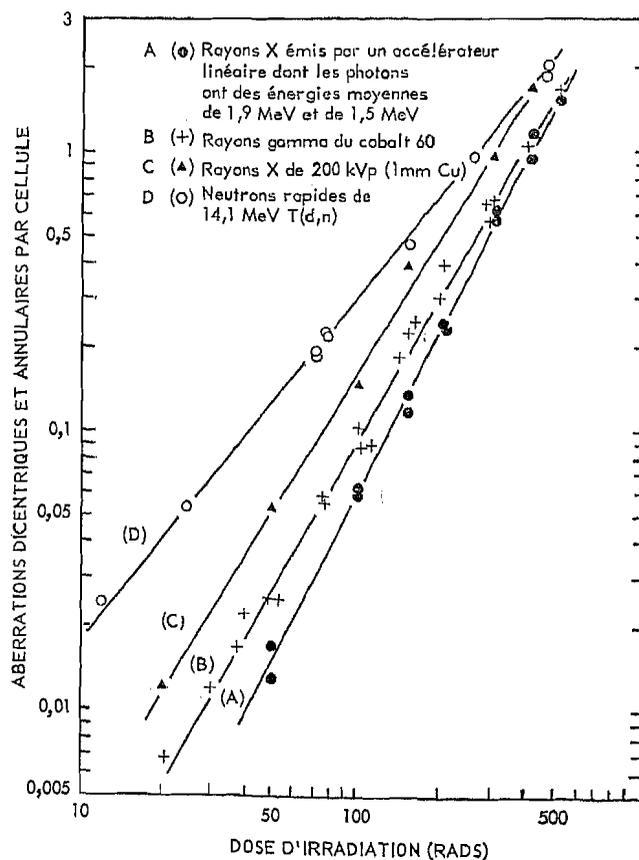


Figure 5

RENDEMENT EN ABERRATIONS DICENTRIQUES ET ANNULAIRES
POUR DIFFÉRENTS TYPES DE RADIATIONS^a

^a Cellules irradiées avant la culture, puis cultivées pendant 50 heures²³⁴.

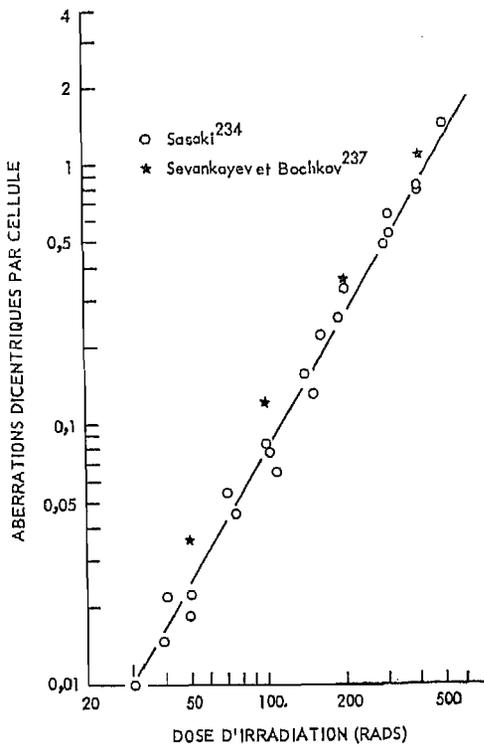


Figure 6

RENDEMENT EN ABERRATIONS DICENTRIQUES
(irradiation par rayons gamma du cobalt 60
avant stimulation par la PHA)^a

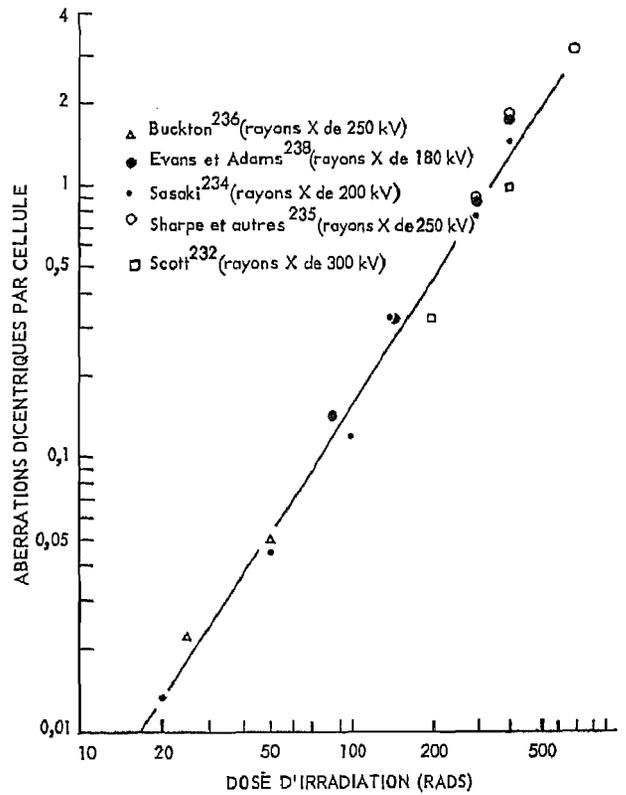


Figure 8

RENDEMENT EN ABERRATIONS DICENTRIQUES
(irradiation par rayons X de 180 à 300 kV)
avant stimulation par la PHA)^a

^a Sang entier irradié avant la culture, puis cultivé pendant 50 à 54 heures.

^a Sang entier irradié par rayons X avant la culture puis cultivé pendant 50 à 54 heures.

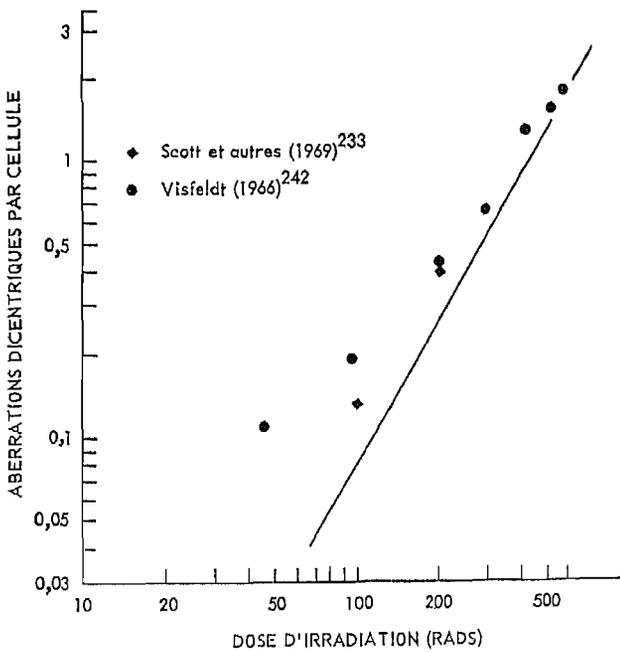


Figure 7

RENDEMENT EN ABERRATIONS DICENTRIQUES
(irradiation par rayons gamma du cobalt 60
après stimulation par la PHA)^a

^a Sang entier irradié *in vitro*, Cultures obtenues en 48 à 50 heures à 37°C. Ligne de régression tracée selon les données obtenues à partir de cellules du sang irradiées avant la culture par des rayons gamma du cobalt 60 (fig. 6).

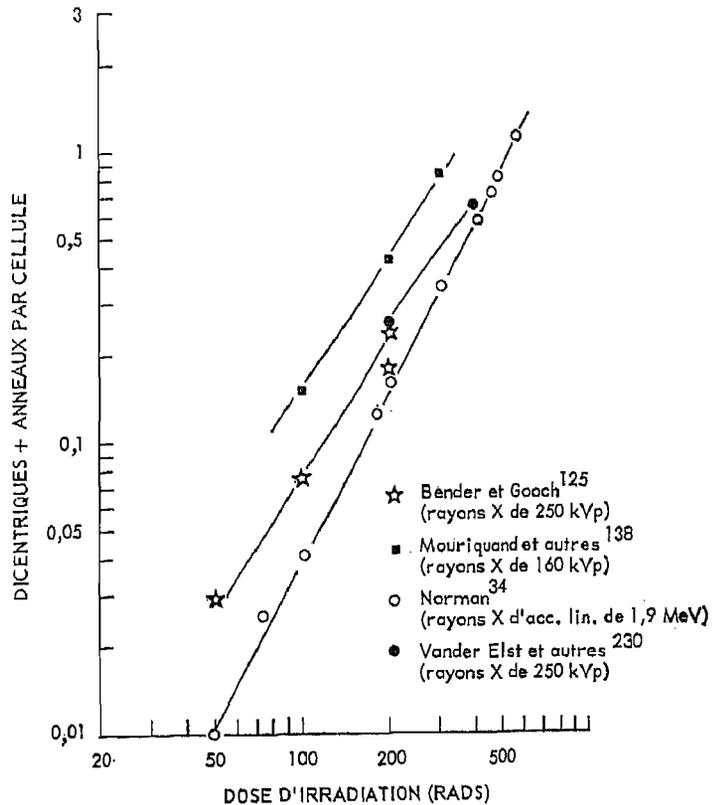


Figure 9

RENDEMENT EN ABERRATIONS DICENTRIQUES ET ANNULAIRES^a

^a Cellules irradiées par des doses variables de rayons X avant la culture, puis cultivées à 37°C pendant 72 heures.

2. — Neutrons rapides

171. Trois groupes de chercheurs, travaillant respectivement aux États-Unis d'Amérique, au Japon et au Royaume-Uni, ont publié des données sur la relation dose-réponse dans le cas de leucocytes du sang périphérique irradié *in vitro* avec des neutrons rapides.

172. Aux États-Unis d'Amérique, Gooch *et al.*²²⁹ ont irradié du sang entier avec des neutrons rapides DT de 14,1 MeV et DD de 2,5 MeV, les doses allant jusqu'à 200 rads. Le nombre d'aberrations radio-induites a été déterminé sur des leucocytes isolés qui avaient été cultivés pendant 72 heures. Avec la dose de neutrons de 14,1 MeV administrés à 6 rads par minute, on a constaté que les "cassures chromosomiques" (délétions terminales + délétions intercalaires?) augmentaient proportionnellement à un facteur légèrement supérieur à la première puissance de la dose et que les aberrations dicentriques et annulaires cumulées augmentaient à peu près comme le carré de la dose (l'équation $y = kD^n$ correspondait le mieux au total des aberrations dicentriques et annulaires pour $n = 1,42$)²⁴⁵. Pour les délétions, le coefficient de production d'aberrations était de $2,0 \times 10^{-3}$ délétion par cellule-rad et pour les aberrations dicentriques et annulaires de $12,1 \times 10^{-6}$ aberrations par cellule-rad au carré.

173. On a soutenu^{160,211} que la curvilinéarité des résultats correspondant aux aberrations dicentriques et annulaires ainsi produites par des neutrons de 14,1 MeV tenait peut-être à ce que, pour les doses faibles, l'échantillon comprenait surtout des cellules qui en étaient à leur deuxième ou à leur troisième division et que la proportion de cellules de première division croissait avec la dose en raison du retard de la mitose. On ne dispose d'aucun renseignement direct sur cette éventualité mais des expériences effectuées antérieurement avec cette qualité de rayonnement sur les aberrations chromosomiques induites dans des cellules végétales ont montré que le rendement, pour tous les types d'aberration, était une fonction à peu près linéaire de la dose²⁴⁶⁻²⁴⁹. Toutefois, il est important de noter que dans les dernières études effectuées au Japon par Sasaki²⁸⁴, avec des neutrons de 14,1 MeV et, en revanche,

des cellules prélevées après 50 heures de culture, l'exposant de la dose obtenu pour les aberrations dicentriques est de 1,24.

174. Gooch *et al.*²²⁹, comparant les résultats qu'ils avaient obtenus avec des neutrons rapides de 14 MeV et avec des rayons X de 250 kV, ont trouvé pour ces neutrons une EBR voisine de 2. Les résultats préliminaires obtenus avec des neutrons DD de 2,5 MeV ont fait apparaître une relation linéaire pour tous les types d'aberrations et une EBR voisine de 4 à 5 pour les délétions. Il est intéressant de noter ici que ces auteurs ont estimé l'EBR à la suite de l'exposition *in vivo* de trois hommes aux neutrons d'un spectre de fission lors d'un accident de criticité. Ils sont parvenus à ces estimations après avoir formulé certaines hypothèses et ont obtenu pour l'EBR une valeur voisine de 5 (fig. 10).

175. Au Royaume-Uni, Scott *et al.*²⁴⁵ ont irradié du sang entier avec des neutrons rapides d'une énergie moyenne de 0,7 MeV, à des doses atteignant jusqu'à 150 rads. Les cellules ont été irradiées avant ou après leur introduction dans des microcultures de sang entier. Des irradiations chroniques ont été administrées pendant des périodes allant jusqu'à 24 heures, à des débits de dose de 6,75 rad/h et 3,41 rad/h; les auteurs ont également pratiqué de brèves irradiations au débit de dose environ 1000 fois supérieur de 50 rads par minute. Ils n'ont trouvé aucune différence d'efficacité entre les irradiations chroniques et les brèves irradiations et dans les deux cas tous les types d'aberrations augmentaient proportionnellement à la dose de neutrons. Par comparaison avec des rayons X de 250 kV (les doses administrées allant jusqu'à 500 rads), ces neutrons de fission de 0,7 MeV avaient une EBR voisine de 3 (fig. 10).

176. Deux des cinq séries de données concernant la relation dose-réponse dans le cas des neutrons de 0,7 MeV ont fait ressortir que le rendement en aberrations tendait à plafonner lorsque la dose dépassait 100 rads dans les expériences d'irradiation chronique à faible débit de dose. Dans les deux expériences en question, les données indiquaient aussi un rendement

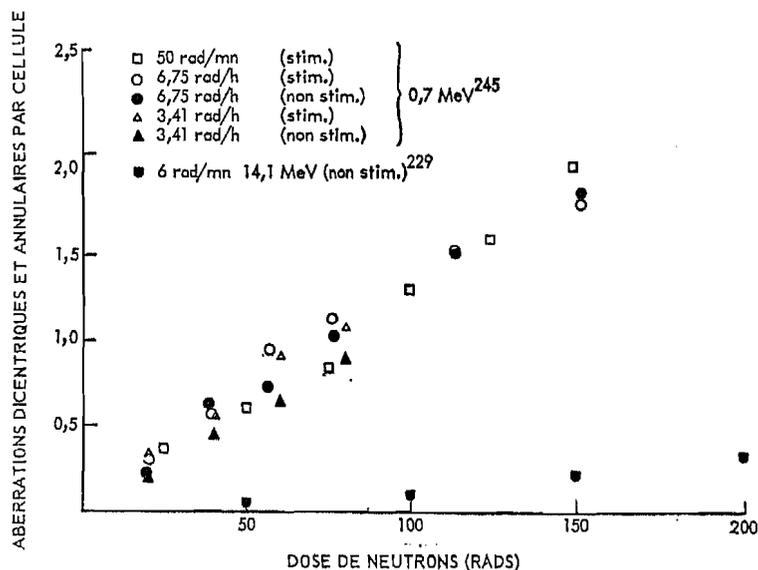


Figure 10

RENDEMENT EN ABERRATIONS DICENTRIQUES ET ANNULAIRES APRÈS UNE IRRADIATION *in vitro* PAR DES NEUTRONS RAPIDES²⁴⁵

supérieur (de 20 p. 100 au maximum) dans les cellules qui avaient été irradiées en culture pendant la phase G_1 (mitose stimulée par la PHA), par rapport aux cellules irradiées avant leur mise en culture (non stimulées). On a formulé ci-dessus (par. 171) des observations sur l'existence possible de différences entre la réaction à l'irradiation des cellules stimulées d'une part et des cellules non stimulées d'autre part.

177. On a expliqué l'effet de plafonnement par une perte préférentielle des cellules endommagées résultant d'une "mort à l'interphase" lorsqu'une culture est maintenue sous irradiation continue. Cette possibilité pose de nouveau la question de la perte préférentielle de cellules à la fois avant et pendant la culture. Il est intéressant de noter ici que, tout comme Scott *et al.* avaient observé un plus grand nombre d'aberrations induites par les rayons X que Gooch *et al.*, les données relatives aux neutrons font apparaître une différence dans le même sens, mais encore plus nette. Evidemment, cet écart doit s'expliquer en partie par les différences dans la durée de culture et en partie par les différences dans la qualité des rayonnements. Cependant, il est considérable à des niveaux de dose équivalents : avec les neutrons de 0,7 MeV, les aberrations dicentriques et annulaires sont environ 10 fois plus fréquentes qu'avec les neutrons de 14,1 MeV (fig. 10). Il y a donc manifestement matière à nouvelles recherches.

3. — Variations de la réponse entre échantillons de sang provenant de donneurs différents

178. Le seul point sur lequel les résultats des études *in vitro* faites par les divers laboratoires concordent est peut-être que la réponse *in vitro* des cellules sanguines semble peu varier d'un donneur à l'autre, lorsqu'il s'agit d'adultes des deux sexes^{125,131,143,229,250}. Le groupe d'Oak Ridge a eu recours à cinq donneurs et les résultats sont rapportés dans deux publications^{126,229}. Dans aucun cas on n'a constaté de différences significatives entre les réponses de cellules provenant de donneurs différents pour une même dose d'irradiation.

179. Dans les études faites à Harwell²⁵⁰ avec le sang de sept donneurs, toutes les expériences donnaient des rendements en aberrations très voisins pour des doses analogues. En outre, comme on a surtout utilisé les cellules d'un même donneur pour étudier la relation dose-réponse dans le cas des irradiations aux rayons X, les cellules ont été prélevées à divers moments au cours d'une période de trois ans. Pendant tout ce temps, le rendement en aberrations n'a pas changé pour un même niveau de dose²¹¹.

180. Des travaux récents effectués en Union soviétique^{251,252} indiquent que le rendement en aberrations chromosomiques produites *in vitro* par les rayons X dans les lymphocytes du sang périphérique pourrait être légèrement plus élevé dans les cellules provenant de nourrissons et de personnes âgées que dans celles qui ont été prises sur des adultes dans la force de l'âge. Toutefois, Migeon et Merz²⁵³ n'avaient antérieurement signalé aucune différence significative entre la réaction de lymphocytes provenant de nourrissons et celle de lymphocytes provenant d'adultes. Dans une étude portant sur 59 sujets, Bochkov *et al.*²⁵⁴ ont signalé une influence de l'âge sur la fréquence des remaniements structurels spontanés. Manifestement, il convient de procéder à de nouvelles études pour déterminer si l'âge du donneur peut avoir une influence sur la réaction à l'irradiation.

181. Les études faites sur des cellules végétales et animales (voir par. 17 et 255) ont montré que, dans une espèce donnée, la présence d'un ou de plusieurs chromosomes en plus du nombre diploïde normal provoque une fréquence d'aberrations accrue dans ces cellules. La fréquence des aberrations induites à un niveau de dose donné est donc en relation étroite avec le nombre chromosomique ainsi qu'avec la taille des chromosomes et leur morphologie²⁵⁵.

182. Étant donné que chez l'homme le chromosome X et le chromosome Y sont de dimensions différentes²⁵⁶, on pourrait penser qu'à une dose donnée la fréquence des aberrations chromosomiques chez les femmes normales devrait être un peu supérieure à ce qu'elle est chez les hommes normaux. Cette différence minime entre les sexes n'a pas encore été démontrée, mais, ce qui paraît confirmer cette supposition, trois groupes de chercheurs^{143,146,257} ont signalé qu'en irradiant *in vitro* au moyen de rayons X des leucocytes prélevés sur des sujets présentant une trisomie 21 (syndrome de Down) ils avaient obtenu un rendement en aberrations un peu plus élevé qu'avec les leucocytes de sujets normaux.

183. Il est encourageant d'avoir pu observer cette constance de la réponse des cellules sanguines à une irradiation *in vitro* d'un sujet à un autre et chez un même sujet sur une période de quelques années. Toutefois, il faut souligner que les comparaisons ont porté jusqu'ici sur un très petit nombre de donneurs. Étant donné l'influence de l'âge et du sexe sur l'aneuploïdie (voir par. 78), il est évident qu'il faudrait avoir des renseignements plus complets faisant intervenir un plus grand nombre de donneurs des deux sexes appartenant aux divers groupes d'âge. Des études de ce genre sont en cours dans plusieurs laboratoires.

C. — ÉTUDES *in vivo*

184. L'étude quantitative des aberrations provoquées *in vivo* se heurte à un certain nombre de difficultés qui viennent s'ajouter à celles que l'on a vues à propos des expériences *in vitro*. Nous les examinerons de manière assez détaillée dans le présent chapitre, ainsi que les paragraphes 341 à 343. Cependant, on ne saurait aborder ce sujet sans souligner que la dosimétrie physique et l'échantillonnage biologique présentent en toutes circonstances des difficultés inhérentes lorsque l'on travaille sur le vivant. Par exemple, de nombreuses études portent sur des irradiations partielles par des rayonnements de qualités diverses. En pareil cas, l'estimation de la dose absorbée n'est pas toujours très convaincante; même dans les prétendues "irradiations uniformes du corps entier", l'uniformité de l'absorption est d'ailleurs sujette à caution. Les problèmes d'échantillonnage se posent en raison de la distribution corporelle de la longévité et de la mobilité des petits lymphocytes. L'exposé qui suit doit donc être lu sous le bénéfice de ces observations.

1. — Irradiation clinique

185. Dans plusieurs cas, on a observé un accroissement de la fréquence des aberrations de type chromosomique dans les leucocytes du sang périphérique chez des sujets irradiés aux rayons X à des fins de diagnostic. Jusqu'à présent, toutes les observations ont été faites sur des cellules cultivées pendant 72 heures ou davantage (par conséquent, certaines des aberrations de type chromosomique observées pourraient provenir

de la duplication d'aberrations de type chromatidique produites en culture [par. 67 et 93]) mais les données témoins, lorsqu'il y en a, ont été obtenues aussi avec des cultures d'une durée analogue. Il est donc probable que l'accroissement constaté est une conséquence réelle de l'irradiation.

186. Stewart et Sanderson²⁵⁸ ont, les premiers, signalé que le diagnostic radiologique pouvait induire des aberrations après avoir observé la présence de deux cellules contenant un chromosome dicentrique sur un total de 31 cellules dénombrées chez un malade présentant le syndrome de Klinefelter. Ce malade avait, au cours d'un examen du squelette, reçu une dose à la peau inférieure à deux rads de rayons X de 60 kV et les échantillons de sang avaient été prélevés huit heures après l'irradiation. Des données non publiées^{259,260} sur les aberrations spontanées chez cette catégorie de malades non irradiés récemment montrent que ces aberrations ne sont pas plus fréquentes que chez les sujets normaux (tableau I).

187. Des observations analogues à celles de Stewart ont été faites par Conen *et al.*^{261,262}, qui ont trouvé deux aberrations dicentriques dans 121 cellules sanguines prélevées sur un nourrisson une semaine après qu'il eut subi une série d'examens représentant une dose totale de 0,8 rads de rayons X. Bloom et Tjio²⁶³ n'ont trouvé aucune aberration dicentrique dans les cellules sanguines de six malades qui avaient été exposés à une irradiation de 20 à 80 milliroentgens lors d'une radiographie thoracique, mais quatre aberrations dicentriques ont été observées sur un total de 300 cellules provenant de cinq malades soumis à un examen fluoroscopique du tractus gastro-intestinal. Ces cinq malades avaient été exposés à des doses de 12 à 35 roentgens, et dans tous les cas les échantillons de sang avaient été prélevés 30 minutes après l'irradiation.

188. Les données rassemblées par Court Brown²⁶⁴ lors d'examens diagnostiques aux rayons X de malades atteints de spondylarthrite ankylosante (colonnes *b* et *c* du tableau I) paraissent confirmer que ces examens entraînent une augmentation significative du nombre d'aberrations. En outre, Sasaki *et al.*²⁶⁵ ont signalé qu'en examinant plus de 7 000 cellules prélevées sur 11 sujets au total, ils n'avaient trouvé d'aberrations dicentriques que chez un homme qui avait subi quelque cinq ans auparavant plusieurs examens aux rayons X de la colonne lombaire.

189. Ces observations semblent indiquer qu'une irradiation partielle de l'organisme avec une très faible dose de rayons X de faible énergie (pour le diagnostic) est capable de produire des aberrations de type chromosomique d'une fréquence décelable. Le fait qu'il est possible de détecter les effets d'aussi petites doses de rayons X résulte premièrement de la sensibilité relativement élevée des leucocytes périphériques humains aux dommages chromosomiques radio-induits et, deuxièmement, de la très grande rareté des aberrations de type chromosomique chez les sujets qui n'ont pas été exposés à des rayonnements ionisants.

190. Plus récemment, on a obtenu des renseignements sur des malades traités au Thorotrast, suspension colloïdale stabilisée de dioxyde de thorium 232. Le Thorotrast est absorbé par les cellules réticulo-endothéliales et se dépose dans le foie et la rate et, en quantité moindre, dans la moelle osseuse et les ganglions lyn-

phatiques. Il n'est excrété qu'en quantités infimes; les tissus sont donc soumis à une irradiation continue, en grande partie par des particules alpha qui produisent une ionisation dense.

191. Ishihara et Kumatori^{182,266} ont trouvé un rendement significatif en aberrations dans les leucocytes de sujets qui avaient reçu des injections de Thorotrast quelque 25 ans avant l'observation. La charge corporelle résiduelle de ces personnes a été estimée par un comptage portant sur l'organisme entier mais on n'a pas trouvé de corrélation nette entre charge corporelle et rendement en aberrations²⁶⁷. De même, Buckton *et al.*²²⁴, dans une étude cytogénétique portant sur 36 malades auxquels on avait administré du Thorotrast en injections intra-artérielles de 11 à 31 ans avant l'étude, ont signalé une augmentation sensible du rendement en aberrations dans les leucocytes de ces malades par rapport à ceux de sujets témoins. Dans cette dernière étude, les cellules avaient été cultivées pendant 48 à 52 heures; 9,2 p. 100 d'entre elles contenaient des aberrations instables (asymétriques) et 5,7 p. 100 des aberrations stables (symétriques). Il est intéressant de noter que, dans ces travaux, on a observé une fréquence très élevée d'aberrations tricentriques (33,8 par 100 cellules) et que de nombreuses cellules contenaient plus d'une aberration. Cette fréquence élevée des aberrations dans les cellules endommagées est caractéristique du dommage produit par un rayonnement à TLE élevé, tel que celui des particules alpha du thorium.

192. Burkton *et al.*²²⁰ ont observé chez leurs malades traités au Thorotrast des rendements en aberrations beaucoup plus élevés que ceux qu'ils avaient trouvés¹⁶ chez des malades qui avaient subi une irradiation du corps entier à une dose de 50 rads de rayons X ou une irradiation partielle à une dose de 300 rads. Mais, bien que dans les études sur le Thorotrast on ait connu le volume de Thorotrast administré et l'intervalle écoulé entre le traitement et l'observation, il n'a pas été possible d'établir une relation entre ces paramètres et le rendement en aberrations.

193. Fischer *et al.*^{179,268} ont examiné des cellules sanguines prises sur 20 sujets qui avaient reçu du Thorotrast 19 à 27 ans avant le prélèvement et ils ont estimé la charge corporelle résiduelle par un comptage sur l'organisme entier. Chez 19 de ces sujets, on a constaté une augmentation significative de la fréquence des aberrations par rapport au taux naturel; s'il n'en était pas de même pour le vingtième sujet, c'est qu'on lui avait fait une pyélographie rétrograde et qu'il n'avait donc conservé que peu de radioactivité, comme l'a confirmé la charge corporelle extrêmement faible enregistrée par l'anthroporadiomètre.

194. Ces auteurs ont montré dans leur étude que le dommage chromosomique augmentait avec la quantité de Thorotrast (estimée par anthroporadiométrie gamma); il y avait une corrélation linéaire significative entre les deux variables lorsque les données étaient pondérées par l'intervalle de temps écoulé entre l'administration et l'observation. Toutefois, il est difficile d'évaluer ces relations dose-réponse étant donné les variations considérables qu'accuse la répartition du Thorotrast dans le système réticulo-endothélial²²⁴; en outre, pour estimer la dose provenant du thorium et de ses produits de désintégration d'après la mesure du rayonnement gamma, il faut tenir compte de l'auto-absorption des rayons alpha, facteur qui présente une importance toute particulière si la répartition du thorium n'est pas

uniforme. En raison des problèmes que soulève la dosimétrie physique et étant donné que Fisher *et al.*¹⁷⁰ ont observé des leucocytes cultivés pendant 72 heures, il est difficile d'obtenir des coefficients valables de production d'aberrations.

195. Depuis que Tough *et al.*¹⁵ ont décrit pour la première fois un dommage chromosomique considérable dans des cellules provenant de cultures de sang prélevé sur deux malades traités aux rayons X pour spondylarthrite ankylosante, il a paru plusieurs publications traitant des aberrations induites chez des malades à la suite d'un traitement radiothérapeutique. Malheureusement, la majeure partie de ces travaux portent sur des aspects de l'induction d'aberrations (par exemple, la longévité des petits lymphocytes [par. 252 à 263]) autres que la relation quantitative entre le dommage chromosomique induit et la dose absorbée. On possède néanmoins quelques données sur la relation dose-réponse *in vivo* et il devrait y en avoir davantage dans un proche avenir.

196. Norman *et al.*²³⁰ ont recueilli quelques données sur deux malades qui ont reçu des doses de 300 rads de rayons X de 250 kV, en étudiant des échantillons de sang prélevés immédiatement après l'irradiation. Ils n'ont pas donné de détails sur la méthode d'irradiation, mais la moyenne géométrique des rendements en aberrations dans ces deux échantillons assez dissemblables était presque exactement la même que le rendement obtenu dans du sang normal irradié *in vitro* et recevant une dose de 300 rads. Dans toutes ces expériences, la durée de culture a été de 72 heures.

197. Dans une publication plus récente⁸⁴, on trouve des données sur le rendement en aberrations obtenu chez six malades soumis à un traitement radiothérapeutique (irradiation partielle?) pour des affections malignes, avec des cultures de 50 et 72 heures, mais sans estimation de la dose. La question qui se pose est évidemment celle de la signification qu'il faut accorder à une dose, si cette dose est indiquée, lorsqu'elle a été appliquée en irradiation partielle.

198. Le nombre d'aberrations observées dans les leucocytes du sang périphérique prélevés après une irradiation partielle est nécessairement fonction de plusieurs variables, parmi lesquelles il faut citer : les caractéristiques physiques de rayonnement ; la partie du corps et le volume des tissus exposés ; la dose absorbée par ces tissus et la durée de l'exposition ; la proportion des lymphocytes totaux qui se trouvaient "en résidence" dans ce territoire durant l'irradiation ; la proportion des lymphocytes sanguins qui ont traversé ce territoire durant l'irradiation ; le taux d'échange de lymphocytes entre les tissus lymphoïdes et le sang périphérique ; et enfin le temps écoulé entre l'irradiation et le prélèvement.

199. La question de la dosimétrie dans les cas d'irradiation partielle est donc complexe et sera examinée plus loin d'une manière assez détaillée (par. 264 à 273). Mais il convient de signaler ici les études récentes de Winkelstein *et al.*²²⁷ sur les aberrations chromosomiques observées dans les leucocytes de trois malades dont le sang avait été exposé à une irradiation extracorporelle (IEC) avant une greffe rénale.

200. Dans cette opération, on a fait passer le sang du malade dans une boucle de téflon à l'extérieur du corps, par une dérivation classique de Quinton-Scribner, et on l'a exposé aux rayons bêta de ⁹⁰Sr-⁹⁰Y. La

durée de l'exposition a été de 4 à 8 heures, et, dès la fin de l'IEC, on a déterminé la fréquence des aberrations dicentriques dans les leucocytes cultivés avec de la PHA. On a aussi déterminé la fréquence des aberrations dicentriques dans des études *in vitro* sur du sang qu'on avait fait passer une seule fois dans l'irradiateur.

201. Dans ces études sur l'IEC, l'estimation physique de la dose aux cellules sanguines a été faite d'après le volume du sang, son débit dans l'irradiateur et la durée de l'irradiation. Aucun détail n'a été donné sur les rendements en aberrations, mais on a comparé les rapports entre les doses physiques calculées (intégrées sur le volume sanguin total) et les doses estimées d'après le nombre d'aberrations dicentriques dans les leucocytes. Pour estimer ces dernières, on a utilisé la constante de proportionnalité (voir par. 160) de $5,7 \pm 0,5 \times 10^{-9}$ cellule-rad au carré déterminée lors d'études *in vitro* antérieures^{84,240}. On a trouvé une correspondance très étroite entre l'estimation physique et l'estimation biologique de la dose (tableau II), à condition que les échantillons ne soient pas prélevés après une IEC de plus de quatre à huit heures, de manière que les leucocytes du sang n'aient pas été remplacés par des populations de leucocytes provenant de tissus lymphoïdes non irradiés.

202. Dans une étude d'IEC faite par Sharpe *et al.*²⁴³ sur un cas de réticulosarcome, les valeurs de la dose estimées d'après le débit sanguin et le volume total du sang du malade et les estimations faites d'après le rendement en aberrations dicentriques étaient entre elles dans un rapport de 2,7. Les données obtenues montraient qu'au cours d'un traitement de trois heures et demie, plusieurs cellules avaient traversé plusieurs fois l'irradiateur et il y avait un échange assez rapide entre les leucocytes de la circulation périphérique et ceux qui se trouvent en masse beaucoup plus considérable dans des espaces extravasculaires.

203. Sharpe *et al.*²⁶⁰ ont publié récemment de nouvelles études d'IEC effectuées sur un cas de maladie de Hodgkin. Ces travaux ont confirmé et considérablement développé les constatations antérieures des mêmes auteurs ; les résultats diffèrent quelque peu des conclusions de Winkelstein *et al.*²²⁷. Dans cette étude récente²⁶⁰ il est apparu, comme l'avaient précédemment relevé d'autres auteurs²²⁷, que le rendement en aberration dicentriques (0,83 par cellule) dans un échantillon de sang prélevé sur le malade avant l'IEC et exposé *in vitro* à une dose de 300 rads de rayons X de 2 MeV était très voisin du rendement (0,87 par cellule) constaté dans le sang après un passage de quatre secondes dans l'irradiateur (320 rads provenant d'une source de césium-137). Toutefois, dans des échantillons de sang prélevés après une heure et demie, trois heures et 24 heures d'IEC, les rendements en aberrations dicentriques étaient inférieurs à 0,09 par cellule.

204. De ces chiffres et d'études de la distribution des aberrations entre les cellules, Sharpe *et al.*²⁶⁰ concluent qu'il se produit un échange rapide de lymphocytes entre le sang et la réserve extravasculaire. Ils estiment que le sang périphérique contient 3 grammes de lymphocytes alors que la réserve extravasculaire en contient de 800 à 1 070 grammes. Deux évaluations indépendantes de la durée moyenne de séjour des lymphocytes dans le sang ont donné des valeurs de 4,7 et 7,5 minutes.

205. Bien qu'assez contradictoires, les résultats des études faites par ces deux groupes de chercheurs sur l'IEC sont des plus intéressants et la poursuite des travaux dans ce domaine sera particulièrement utile, à la fois pour obtenir des informations sur la structure des populations de leucocytes et leurs mouvements et sur la possibilité d'utiliser les aberrations chromosomiques en dosimétrie.

206. Poursuivant leurs études initiales¹⁵ sur les aberrations induites par les rayons X chez les malades atteints de spondylarthrite, les chercheurs du groupe d'Edimbourg ont publié récemment¹⁶ des données sur la relation entre la fréquence des aberrations et la dose de rayonnement chez ces malades et chez des malades atteints d'affections néoplasiques. Les premiers avaient reçu des doses uniques en irradiation partielle de 100 à 700 rads (rayons X de 250 kV, CDA = 2,7 mm de Cu) et leurs cellules ont été cultivées pendant 42 à 50 heures. A toutes les doses, les échantillons de sang ont été prélevés 24 heures après l'irradiation mais, dans certains cas, des échantillons ont également été recueillis plus tôt et plus tard. Les chiffres indiquent un rendement légèrement plus faible dans les cellules mises en culture immédiatement après l'exposition que dans les cellules prélevées pour culture 24 heures plus tard. Les données obtenues sont récapitulées au tableau III.

207. Il n'est pas possible de déterminer les doses absorbées dans les cas visés au tableau III, mais il est évident qu'il existe une nette relation entre la dose à la peau et le rendement en aberrations. Ces données varient quelque peu, et pour les aberrations dicentriques et annulaires l'augmentation semble proportionnelle à la puissance 1,5 à 2,4 de la dose, du moins pour des doses de 300 rads au maximum. Si on fait entrer dans l'analyse cinétique les données obtenues sur un malade auquel a été administrée une dose d'irradiation partielle de 700 rads, ce rendement à haute dose réduit considérablement la composante dose au carré. Une extrapolation à partir des données indiquées au tableau III montre que ces rendements sont supérieurs à ceux que Millard¹²⁶ a obtenus chez des malades exposés à une irradiation partielle (partie inférieure de l'abdomen) après orchidectomie. Dans les expériences de Millard (avec des rayons X de 2 MeV produits par un accélérateur Van der Graff), 20 p. 100 des cellules présentaient des aberrations après des doses de 925 à 1 550 rads et 32 p. 100 après des doses de 3 100 à 4 330 rads. Toutefois, ces dernières données ont été obtenues avec des cellules sanguines de la circulation périphérique qui s'étaient multipliées pendant 72 heures, et en outre le traitement par irradiation s'étalait sur une période de 36 à 74 jours.

208. Des observations analogues à celles de Millard ont été faites par Dubrova²⁷⁰ sur deux malades pris en radiothérapie pour myélome. Ces sujets ont reçu en irradiation partielle une dose cumulée de 9 000 roentgens et, dans les leucocytes cultivés pendant 48 heures, l'auteur a trouvé jusqu'à 42 p. 100 d'aberrations chromosomiques. Des rendements élevés ont également été observés dans les cellules sanguines prélevées 32 mois après un traitement analogue chez un troisième malade.

209. Des malades atteints de spondylarthrite ont été également traités par irradiation partielle aux rayons X (10 fractions de 150 rads) pendant 12 à 14 jours¹⁶; des échantillons de sang ont été prélevés immédiatement après chaque irradiation. Là encore, on a constaté une relation nette entre la dose d'irradiation et

le rendement en aberrations, les données correspondant très bien à une relation linéaire (fig. 11). Chaque fraction de 150 rads (dose d'irradiation partielle) a produit en moyenne 3,6 aberrations dicentriques et annulaires pour 100 cellules analysées.

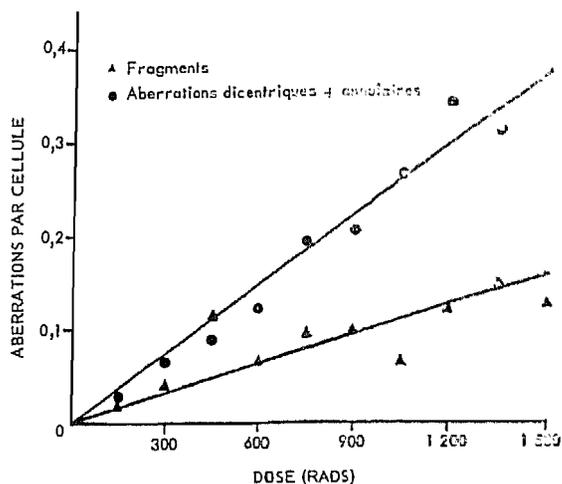


Figure 11

RENDEMENT EN FRAGMENTS ET EN ABERRATIONS DICENTRIQUES ET ANNULAIRES CHEZ DES MALADES ATTEINTS DE SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE ET EXPOSÉS À DES DOSES ALLANT JUSQU'À 1 500 RADS (RAYONS X DE 250 kV) ADMINISTRÉS PAR FRACTIONS DE 150 rads¹⁶

210. Buckton *et al.*¹⁶ ont publié également des données préliminaires (voir tableau IV) sur le rendement en aberrations observé chez sept hommes souffrant de carcinome des bronches, qui ont été exposés à de faibles doses (25 ou 50 rads) d'irradiation du corps entier aux rayons X (2 MeV, Van der Graff). Contrairement à ce qu'on a pu observer chez des malades exposés à une irradiation partielle (tableau III), on n'a constaté aucune différence dans le rendement en aberrations entre des échantillons de sang prélevés immédiatement après l'irradiation et ceux qui étaient pris 24 heures plus tard (voir toutefois par. 211). En outre, on a trouvé pour les aberrations dicentriques et annulaires résultant d'une irradiation du corps entier une relation dose-réponse linéaire (étant dans l'équation $y = c + aD^n$, égal à 0,92 avec des limites de confiance à 90 p. 100 de 0,5 à 1,4). D'après les données présentées, il semblerait que le rendement en aberrations obtenu chez les cancéreux auxquels une dose de 50 rads a été administrée par irradiation globale soit équivalent au rendement obtenu chez les malades atteints de spondylarthrite auxquels une dose de 250 rads a été administrée par irradiation partielle.

211. Le groupe d'Edimbourg a récemment étendu ses études sur l'irradiation du corps entier de malades atteints de carcinome des bronches et a publié²⁷¹ les résultats obtenus sur neuf nouveaux sujets irradiés dans l'intervalle de doses 17-50 rads. Le tableau V résume, pour chacun des 16 malades, les chiffres obtenus pour la fréquence des aberrations dicentriques et annulaires dans des cultures de 53 heures de cellules sanguines prélevées immédiatement après l'irradiation et 24 heures plus tard.

212. Ces chiffres montrent que, chez les sujets auxquels on a administré une dose de 50 rads, le rendement est significativement plus élevé dans les échan-

tillons de 24 heures que dans le sang prélevé immédiatement après l'irradiation. Ces faits confirment les observations antérieures du même groupe à propos de cas de spondylarthrite ankylosante traités par irradiation partielle (par. 206 et 210).

213. L'analyse de ces résultats obtenus par l'irradiation du corps entier montre que le rendement en aberrations dicentriques et annulaires dans le sang prélevé immédiatement après l'irradiation augmente comme la puissance 1,13 de la dose ($n = 1,13$, avec des limites de confiance à 95 p. 100 de 0,52 et 1,74). Au contraire, dans le sang prélevé après un délai de 24 heures, le rendement est proportionnel à la puissance 1,88 de la dose ($n = 1,88$, avec des limites de confiance à 95 p. 100 de 1,24 et 2,50). Ces résultats sont représentés dans les figures 12 et 13.

214. Il est intéressant de comparer les résultats de l'irradiation du corps entier à 25 rads et à 50 rads avec les chiffres obtenus au moyen de doses analogues (mais avec des rayonnements de qualités diverses) par d'autres auteurs travaillant *in vitro*. Tel est l'objet du tableau VI, où l'on voit que les fréquences observées *in vivo* se situent à un niveau intermédiaire entre les chiffres les plus faibles et les chiffres les plus forts obtenus *in vitro* dans les mêmes conditions d'absorption de dose. Il est décevant de constater que, dans la seule étude *in vitro* où l'on a employé un rayonnement de qualité analogue à celui qui a servi *in vivo*, et où les cellules ont été cultivées pendant 50 heures, le rendement en aberrations à la dose de 50 rads est quatre fois plus faible que dans les études *in vivo*. Toutefois, ces deux séries d'observations ont été faites dans des laboratoires différents dont les techniques ne sont pas entièrement comparables.

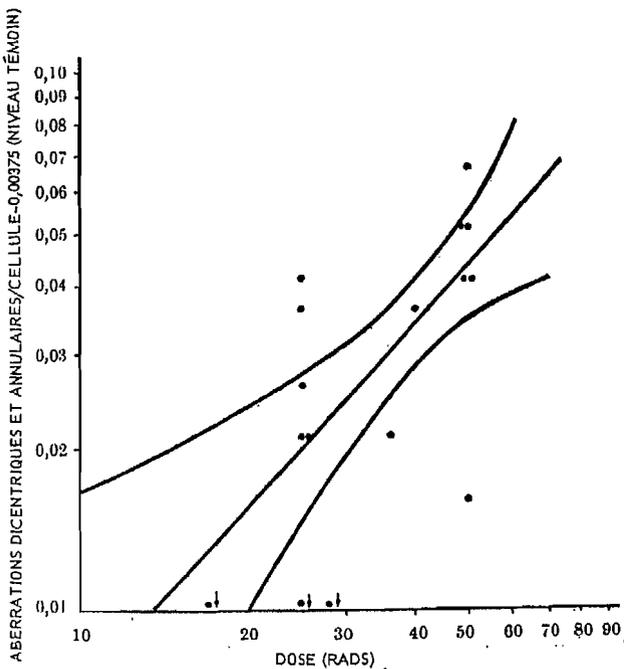


Figure 12

RELATION ENTRE LE RENDEMENT EN ABERRATIONS DICENTRIQUES ET ANNULAIRES PAR CELLULE ET LA DOSE D'IRRADIATION UNIFORME DU CORPS ENTIER CHEZ DES MALADES EXPOSÉS À DES RAYONS X DE 2 MeV^{271a}

* Echantillons de sang prélevés immédiatement après l'irradiation. Les points représentent les chiffres donnés dans le tableau V et les courbes figurent les limites de confiance à 95 p. 100 de la ligne de régression.

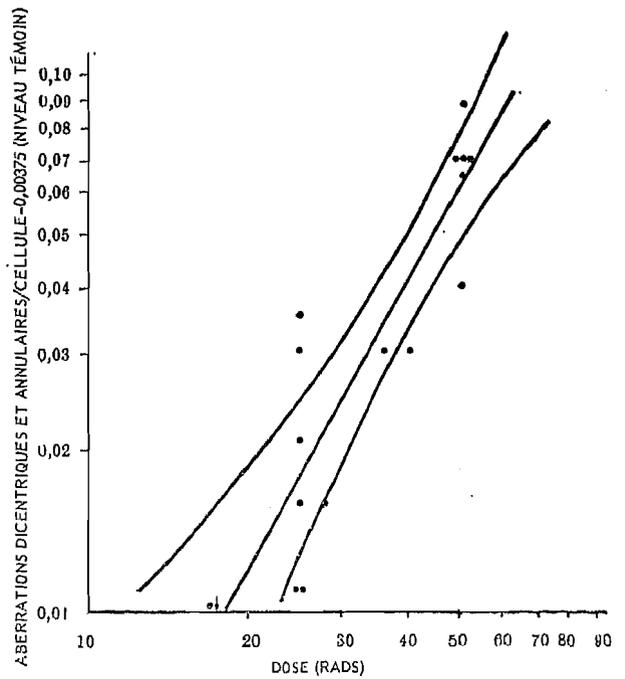


Figure 13

RELATION ENTRE LE RENDEMENT EN ABERRATIONS DICENTRIQUES ET ANNULAIRES PAR CELLULE ET LA DOSE D'IRRADIATION UNIFORME DU CORPS ENTIER CHEZ DES MALADES EXPOSÉS À DES RAYONS X DE 2 MeV^{271a}

* Echantillons de sang prélevés 24 heures après l'irradiation. Les points représentent les chiffres donnés dans le tableau V et les courbes figurent les limites de confiance à 95 p. 100 de la ligne de régression.

215. Outre les données relatives aux irradiations thérapeutiques par des sources externes, on possède quelques renseignements sur les aberrations produites chez des malades exposés à des émetteurs internes. Boyd *et al.*²⁷² ont indiqué dans leurs premières publications qu'on trouvait dans les cellules sanguines de malades traités à l'iode radioactif des dommages chromosomiques de type analogue à ceux qu'ont signalés Tough *et al.*¹⁵. En termes quantitatifs, les effets de 100 millicuries d'iode radioactif seraient analogues aux effets d'une irradiation partielle avec une dose de rayons X de 250 rads, et une dose de 10 millicuries d'iode radioactif suffirait probablement pour produire un dommage chromosomique identifiable. D'autres auteurs^{172,273,275} ont fait des constatations analogues avec l'iode radioactif et une publication²⁷⁴ signale qu'une proportion significative d'aberrations a été observée 14 ans après la fin du traitement.

2. — Irradiation professionnelle

216. Un certain nombre d'auteurs ont signalé la présence d'aberrations de type chromosomique chez des sujets exposés à une irradiation chronique à faible dose provenant de sources externes^{127,132,136,166,168,289,293,295,298,270-280}. Norman et ses collègues²⁹⁵ ont observé sept aberrations dicentriques dans 5 138 cellules prélevées sur dix personnes travaillant dans le service radiologique d'un hôpital, qui avaient reçu, au taux moyen de 1 à 3 rems par an, une dose cumulée allant jusqu'à 88 rems, alors qu'ils n'ont trouvé aucune aberration dicentrique dans 4 219 cellules prélevées sur 10 témoins. Des études ont été faites ultérieurement¹⁰⁵ sur 36 personnes affectées à des travaux sous rayonnements qui avaient reçu des doses cumulées de 10 à 98

rads à un débit de dose médian de 1,45 rad par an. Dans ces dernières études, on a observé 14 aberrations dicentriques sur 14839 cellules, alors qu'il n'y en avait aucune dans les 5784 cellules provenant de 23 sujets témoins. Lisco et Lisco²⁷⁷ et Gorizontova²⁷⁸ ont fait récemment des observations analogues.

217. Court Brown *et al.*²⁷⁶ et Buckton *et al.*¹³² ont publié des études assez analogues à celles de Norman et de ses collègues. Ces auteurs ont étudié 67 hommes adultes travaillant dans des établissements atomiques; ils ont divisé leur échantillon en cinq groupes : a) un groupe témoin où chaque sujet avait reçu une dose cumulée inférieure à 1 rad, b) un groupe où chaque sujet avait reçu une dose allant de 1 à 10 rads (dose cumulée moyenne par sujet : 3,8 rads), c) un groupe où chaque sujet avait reçu une dose allant de 23 à 34 rads (dose cumulée moyenne par sujet : 27 rads), d) un groupe où chaque sujet avait reçu une dose allant de 15 à 37 rads (dose cumulée moyenne par sujet : 24 rads), e) un groupe où chaque sujet avait reçu une dose allant de 75 à 78 rads (dose cumulée moyenne par sujet : 84 rads). Les groupes irradiés différaient non seulement sur le plan des doses reçues mais aussi sur celui de la durée des périodes d'exposition. Le groupe témoin ne présentait pas de différence cytologique avec une population témoin composée de personnes étrangères à des établissements atomiques, mais tous les groupes irradiés présentaient un accroissement hautement significatif des aberrations. On a observé des rendements en aberrations dicentriques et annulaires allant jusqu'à 8 pour 1000 cellules, mais on n'a pu établir aucune corrélation avec la dose.

218. Visfeldt¹²⁷ a étudié les rendements en aberrations dans des cellules du sang périphérique chez 10 membres du personnel de l'Institut du radium de Copenhague qui avaient reçu des doses cumulées de 1 à 116 rads sur une période de 10 ans. Là encore, on a observé une nette augmentation du nombre d'aberrations chez les sujets irradiés (13 aberrations dicentriques et annulaires cumulées pour 950 cellules) par rapport aux sujets témoins (aucune aberration dicentrique ou annulaire pour 300 cellules), mais les données sont dans ce cas aussi trop limitées pour faire ressortir une corrélation avec la dose reçue.

219. El-Alfi *et al.*²⁷⁹ ont analysé les cellules sanguines de douze personnes travaillant sous rayonnement, exposées pendant des périodes allant jusqu'à quatre ans et ayant reçu au total des doses équivalentes à un maximum de 1110 mrem de rayons X, gamma ou bêta, ou à un maximum de 9722 mrem de neutrons. Les auteurs ne donnent pas de détails sur la qualité des rayonnements ou les conditions d'exposition, mais rapportent des fréquences d'aberrations significativement plus élevées chez les six sujets exposés à des neutrons que chez neuf témoins.

220. Wald *et al.*¹³⁰ ont publié récemment des données assez analogues à celles de Visfeldt. Ces auteurs ont étudié les aberrations chez six travailleurs de l'industrie nucléaire qui avaient reçu des doses externes variant de 25 à 55 rems à un taux d'accumulation moyen de 4,3 rems par an. Ils ont observé une augmentation significative de la fréquence des aberrations stables et instables par rapport aux témoins, mais n'ont pu trouver aucune relation avec les divers niveaux de dose. Ils n'ont pas fourni de données cytogénétiques détaillées.

221. Plusieurs études ont été faites sur des personnes ayant travaillé dans l'industrie des matières luminescentes et dont l'organisme contenait, en conséquence, des quantités élevées de radium 226. Ces études ont permis elles aussi de constater un excédent significatif d'aberrations par rapport aux témoins non exposés et cela même chez des sujets dont la charge corporelle était bien inférieure au niveau maximal admissible^{107,281}. Il y a des raisons de penser que, dans le cas de ces émetteurs internes, le rendement en aberrations augmente avec la charge de radium dans l'organisme selon un gradient régulier²⁸². Boyd *et al.*²⁸² ont trouvé que 3,2 p. 100 environ des cellules de sujets qui avaient accumulé des charges corporelles comprises entre 0,10 et 0,56 microcuries de radium 226, 18 ans avant l'étude, étaient "instables" et contenaient des aberrations asymétriques. Dans ces cas, la dose totale de rayons gamma d'origine externe reçus dans l'exercice de la profession était en moyenne voisine de 90 rems. Il n'y avait aucune relation entre ces faibles irradiations externes et le rendement en aberrations.

222. Ces données relatives aux personnes travaillant sous rayonnement font clairement ressortir que le rendement en aberrations augmente de manière significative chez les personnes qui ont été exposées à de très faibles niveaux de dose. Cette conclusion concorde avec les observations faites précédemment sur les effets des faibles doses résultant d'expositions à des fins de diagnostic. Il faut souligner en outre que, dans les cas où des mesures physiques précises des doses ont été effectuées, il est possible de mentionner que des rendements significatifs en aberrations ont été constatés chez des sujets ayant reçu des doses inférieures au niveau maximal admissible.

3. — Irradiation accidentelle

223. Bender et Gooch^{128,129} ont étudié les rendements en aberrations dans les cellules du sang périphérique chez huit hommes exposés accidentellement à des doses (comprises, d'après les estimations, entre 23 et 365 rads) d'un mélange de rayons gamma et de neutrons rapides, la composante neutronique représentant 26 p. 100 environ de la dose totale. Ils n'ont trouvé aucune aberration de type chromosomique chez cinq témoins (sur un total de 458 cellules) mais ont observé des aberrations dicentriques et annulaires chez les cinq sujets exposés à des doses calculées supérieures à 200 rads. Les premiers échantillons de sang ont été recueillis 29 mois après l'irradiation, puis un an et demi plus tard. On a trouvé des aberrations chez tous les sujets sauf celui qui avait reçu la plus faible dose. Chez un sujet qui avait reçu une dose estimée à 339 rads, la fréquence des aberrations dicentriques et annulaires était de 0,166 par cellule (tableau VII). La durée de culture était de 72 heures pour tous les cas étudiés. Goh²⁸³ a poursuivi ces observations en examinant des cellules provenant d'échantillons de sang cultivés pendant 72 heures et prélevés sur six de ces hommes sept ans après l'accident. Des prélèvements de moelle osseuse ont également été effectués. Des aberrations étaient présentes dans les deux types de cellules, mais les cellules médullaires ne contenaient pas d'aberrations dicentriques. Bien que la fréquence globale des aberrations dans les cellules du sang périphérique ait décliné avec le temps, il restait encore des proportions significatives d'aberrations dicentriques et annulaires dans chacun des trois prélèvements successifs qui ont été faits. Les données publiées

sur les aberrations dicentriques et annulaires ainsi observées sont résumées dans le tableau VII.

224. Dans un accident de criticité survenu ultérieurement^{131,220}, trois hommes ont été exposés à des doses, évaluées à 12, 22,5 et 47 rads, d'un mélange de rayons gamma et de neutrons de fission, la composante neutronique représentant chez les différents sujets entre 25 et 50 p. 100 de la dose totale. Le sang a été prélevé entre quatre heures et deux ans après l'irradiation et le temps de culture a été de 72 heures. On a trouvé des aberrations dicentriques chez les trois sujets, leur fréquence augmentant nettement avec la dose. Une bonne corrélation a été observée entre la dose physique estimative et le rendement en aberrations, avec 3 p. 100 environ de cellules atteintes dans le cas de la dose la plus élevée. Sur la base de ces données, de renseignements antérieurs provenant d'études *in vitro* et de certaines hypothèses, les auteurs pensent que l'EBR des neutrons du spectre de fission, par rapport à celui des rayons gamma, était de l'ordre de 5 contre 1.

225. Biola et Le Go²⁸⁴ ont étudié des échantillons de sang prélevés sur un sujet quatre jours après une exposition très peu uniforme à des rayonnements gamma et à des neutrons au cours d'un incident survenu à Mol (Belgique). Les estimations physiques indiquaient que la dose reçue au milieu du corps était d'environ 500 rads. En parallèle avec l'analyse d'échantillons de sang de ce sujet, les auteurs ont examiné des cellules sanguines prélevées sur un sujet normal, puis exposées à des doses de 400 à 600 rads de rayons gamma du cobalt 60. Toutes les cultures ont été récoltées après 72 ou 96 heures pour assurer la comparabilité avec les données de Gooch et Bender²²⁴ bien qu'au moins 10 p. 100 des cellules en aient été très évidemment à leur seconde mitose en culture au bout de 72 heures. Les fréquences d'aberrations observées sont donc certainement entachées d'une erreur par défaut, mais, puisque les prélèvements pris sur les deux sujets ont été traités de manière identique, des comparaisons valables sont possibles. Les rendements effectifs observés *in vitro* sont analogues à ceux que Gooch et Bender²²⁴ avaient enregistrés aux niveaux de dose les plus faibles et à ceux que Kelly et Brown¹³⁸ avaient obtenus aux doses supérieures. A la dose de 450 rads, le rendement *in vitro* était équivalent à celui des cultures provenant du sujet irradié : il y a donc une bonne corrélation entre l'estimation physique et l'estimation biologique de la dose.

226. Plus récemment, Buckton *et al.*¹³² ont analysé des cellules prélevées sur deux hommes exposés accidentellement à des doses d'irradiation globale de 17 et 18 rads et qui avaient en outre accumulé des doses d'irradiation professionnelle de 10 et 9 rads respectivement au cours de plusieurs années d'emploi. On a constaté la présence d'aberrations dicentriques et annulaires dans les cellules sanguines de ces deux hommes ; la fréquence variait jusqu'à 3 p. 100 au maximum, selon que le sang avait été prélevé 48 heures après l'irradiation ou un ou trois mois après. Un des deux témoins, qui avait reçu des doses d'irradiation professionnelle voisines de 2 à 3 roentgens, présentait une fréquence d'aberrations dicentriques et annulaires de 1 p. 100 environ dans deux ou trois échantillons de sang qui furent prélevés. Ces données sont insuffisantes pour qu'on puisse en tirer une conclusion sur la relation avec la dose.

227. Sugahara *et al.*²⁸⁵ ont publié des données obtenues sur deux hommes étudiés respectivement 10 et 12 mois après exposition externe aux rayons X (250 kV) et à des rayons gamma du cobalt 60, à des doses estimées respectivement à 66 roentgens et 40 roentgens. En outre, des mesures ont été faites sur les cellules sanguines de trois autres hommes qui avaient inhalé du fluorure d'uranyle 40 jours auparavant. Dans ce dernier cas, les quantités absorbées, estimées d'après l'excrétion urinaire, allaient de 2,2 milligrammes à 3,9 milligrammes, soit une dose se situant entre 2,6 et 4,6 $\times 10^{-3}$ microcuries.

228. Chez les cinq hommes ainsi examinés²⁸⁵, les cellules sanguines contenaient une proportion significativement plus élevée d'aberrations que les cellules de témoins. Des aberrations dicentriques et annulaires étaient présentes dans les cultures provenant de quatre de ces sujets. Les auteurs soulignent que la fréquence des aberrations chez les deux premiers se situait dans l'intervalle prévisible sur la base des observations antérieures d'autres chercheurs^{128,131} mais que des rendements presque équivalents ont été enregistrés sur deux des trois sujets qui avaient inhalé de l'uranium (enrichi à 3,2 p. 100). L'irradiation totale, d'origine professionnelle et externe, de ces ouvriers était faible, se situant entre 128 et 936 millirems. Les constatations faites sur ces trois sujets sont comparables aux résultats obtenus par Boyd *et al.*²⁸² sur des ouvriers manipulant des peintures lumineuses (par. 219).

229. Wald *et al.*¹³⁰ ont fait des études cytogénétiques sur un groupe de sept travailleurs qui avaient inhalé accidentellement de l'iode 125 et dont la charge corporelle a été déterminée par des méthodes de comptage direct. Les charges allaient de 1,2 à 111 microcuries. Ces sujets avaient également accumulé des doses allant de 1 à 18,8 rems à raison de 1,4 rem par an en moyenne. Les auteurs n'ont pas donné d'indications sur la qualité de ces rayonnements externes. Les données font clairement ressortir un accroissement significatif de la fréquence des cellules comportant des aberrations instables par rapport à des témoins, mais on ne connaît pas le détail des aberrations.

230. Des observations analogues ont été faites par Lejeune et ses collaborateurs²⁸⁰ sur quatre sujets, dont l'un avait reçu, à la suite d'une exposition accidentelle à un faisceau de protons, une dose évaluée au maximum à 33 rads de neutrons et de rayons gamma, et les autres avaient reçu des quantités inconnues de rayons gamma, encore que l'irradiation de l'un d'eux ait pu être située entre 35 et 50 rads. Dans des échantillons prélevés à divers intervalles jusqu'à un an après l'accident, la fréquence des aberrations était significativement plus élevée que chez les témoins. Il y avait des aberrations dicentriques et annulaires, ainsi qu'un certain nombre d'altérations symétriques. Les cellules ont été cultivées pendant 72 heures avant la préparation histologique. Chez les sujets dont la dose d'irradiation avait pu être estimée par des méthodes physiques, il est apparu que les rendements en aberrations étaient en bonne concordance avec ce que laissait prévoir le coefficient donné par Bender et Gooch²²⁰ (par. 156). Les auteurs prennent toutefois soin de relever que leurs données sont insuffisantes pour autoriser des conclusions catégoriques sur la relation chez ces individus entre le rendement en aberrations et la dose.

231. Lisco et Lisco²⁸⁷ ont examiné récemment des leucocytes de la circulation périphérique (cultures de 48 et 72 heures) chez deux personnes affectées à des

travaux sous rayonnements dont la main droite avait été exposée à un mélange de rayons gamma et bêta émis par une source d'iridium 192. L'irradiation avait duré dix minutes et la dose à la main avait été estimée par des méthodes physiques à 3 000 rads, dont 10 p. 100 de rayonnement gamma. Onze jours après l'exposition, le rendement en aberrations dicentriques et annulaires chez les deux sujets était voisin de 0,05 par cellule (c'est-à-dire équivalant au rendement observé après une irradiation globale avec une dose de rayons X de 50 rads) et l'on a observé des rendements en aberrations élevés lors de chacun des examens effectués pendant les trois années suivant l'accident. On n'a pas trouvé d'aberrations dans les cellules de la moelle osseuse.

232. Les données assez limitées qu'on a pu obtenir lors d'accidents, heureusement peu fréquents, viennent à l'appui de ce que nous avons dit précédemment, à savoir qu'il est toujours difficile, en cas d'irradiation accidentelle, d'obtenir de bonnes estimations physiques de la dose, en particulier lorsqu'il s'agit d'une exposition à un rayonnement mixte. D'une manière générale, les données cytologiques obtenues sont assez concordantes mais encore trop rares pour qu'on puisse en tirer des conclusions précises sur l'utilité de cette forme de dosimétrie biologique dans ces cas particuliers.

4. — Explosions nucléaires

233. Plusieurs études^{138-186,108,176,282,221} ont été faites sur les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki irradiés lors de l'explosion nucléaire de 1945. Les données recueillies par Ishibara et Kumatori^{186,176} sur les cellules sanguines de personnes qui se trouvaient à une distance comprise entre 500 et 2 000 mètres de l'hypocentre et qui ont été examinées 19 ans plus tard font ressortir une augmentation significative du rendement en aberrations asymétriques et symétriques par rapport à des sujets témoins.

234. Dans les travaux de Bloom *et al.*^{133,184,288,280} on trouve des études sur des survivants appartenant à divers groupes d'âge. Dans la première étude¹³³, qui porte sur 94 sujets irradiés et 94 témoins assortis, tous les sujets composant l'échantillon avaient moins de 30 ans à l'époque des bombardements de 1945. On a trouvé des aberrations chromosomiques dans 0,6 p. 100 des leucocytes de la circulation périphérique chez les sujets irradiés, contre seulement 0,01 p. 100 chez les sujets témoins. On n'a trouvé aucune aberration dicentrique dans les 8 847 cellules prélevées chez les témoins, mais on en a trouvé 9 dans 8 283 cellules prélevées vingt ans après l'irradiation chez les sujets exposés.

235. Dans la deuxième étude de Bloom *et al.*¹³⁴, des observations ont été faites sur 77 survivants fortement irradiés (dose estimative de plus de 200 rads d'un mélange de rayons gamma et de neutrons) et 80 témoins; tous avaient plus de 30 ans à l'époque des bombardements. Chez 61 p. 100 des survivants fortement irradiés et chez 16 p. 100 des témoins, on a trouvé une fréquence d'aberrations de 1,5 p. 100 dans les cellules des premiers et de 0,3 p. 100 dans les cellules des seconds. Dans les 7 188 cellules prélevées sur les témoins, on a trouvé une seule aberration dicentrique chez un homme âgé de 80 ans. Chez les sujets irradiés, on a trouvé huit aberrations dicentriques dans les 6 778 cellules étudiées.

236. Les fréquences relatives des aberrations dicentriques asymétriques, des aberrations annulaires et des fragments étaient à peu près les mêmes chez les sur-

vivants des deux groupes d'âge. Mais chez les survivants irradiés, les translocations symétriques et les inversions étaient plus fréquentes chez les personnes âgées que chez les jeunes. Parallèlement à cette observation, on a constaté que les aberrations symétriques étaient également plus fréquentes dans le groupe témoin le plus âgé. Ces observations soulèvent une fois de plus la question d'un rapport entre l'âge du sujet et sa sensibilité aux aberrations radio-induites, problème qui demande à être examiné d'urgence.

237. Les aberrations observées le plus fréquemment par Bloom *et al.*¹³⁴ chez les survivant irradiés les plus âgés étaient des translocations: ils en ont trouvé dans 72 des 6 778 cellules examinées. Mais 20 des cellules contenant une translocation ont été trouvées chez quatre sujets et il s'agissait de cinq types de translocations différents on de cinq clones cellulaires possibles.

238. La dose reçue par les survivants les plus âgés était comprise, selon les estimations, entre 204 et 991 rads d'un mélange de rayons gamma et de neutrons. On a cherché à établir une corrélation entre la fréquence des aberrations et la dose estimée par des méthodes physiques; les résultats préliminaires semblent indiquer que, dans l'intervalle de dose étudié, la fréquence des aberrations augmentait à peu près suivant une fonction linéaire, la fréquence globale étant d'environ 1 p. 100 à 200 rads et augmentant approximativement de 0,5 p. 100 pour chaque tranche de 100 rads supplémentaire. Toutefois, il convient de relever que dans ces travaux les leucocytes avaient été cultivés pendant 66 à 70 heures et que, bien entendu, les échantillons étaient étudiés 20 ans après l'irradiation initiale.

239. Des chercheurs de la Commission d'étude des victimes des bombes atomiques²⁸⁰ ont analysé les caryotypes de 128 sujets nés après qu'au moins un de leurs parents eut été exposé à une dose minimale de 100 rads par suite des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki. Cinquante-sept personnes apparentées à ces sujets et nées avant l'époque des bombardements ont été utilisées comme témoins. On a étudié avec une attention particulière le cas de 103 sujets nés dans les cinq années qui ont suivi immédiatement l'irradiation de leurs parents mais on n'a détecté aucune augmentation significative du nombre d'individus présentant des anomalies chromosomiques. Toutefois, une étude détaillée de 38 survivants dont, à l'époque des bombardements, les mères avaient été exposées, au moment où elles les portaient, à des doses supérieures à 100 rads (dose estimée allant de 104 à 477 rads), a révélé chez ces sujets une augmentation faible mais significative de la fréquence des lymphocytes présentant des remaniements chromosomiques complexes (0,52 p. 100 contre 0,04 p. 100 chez les témoins correspondants).

240. Sasaki et Miyata²²¹ ont rouvert la question des rapports entre le rendement en aberrations et la dose estimée par des méthodes physiques chez les survivants des bombardements atomiques. Ils ont publié une documentation très détaillée provenant du recensement de plus de 80 000 cellules prélevées sur des sujets exposés et sur des témoins. Une analyse chromosomique a été effectuée sur 51 survivants d'Hiroshima et sur 11 témoins 22 ans après l'événement. Les auteurs ont pris soin de n'examiner que des cellules se trouvant à leur première division en culture, celle-ci ne se prolongeant pas au-delà de 50 heures. Les aberrations ont été classées conformément au schéma donné dans les paragraphes 24 à 34. Il apparaît que le

nombre moyen des aberrations dicentriques et annulaires chez les sujets exposés (201 sur 73 996 cellules) était de 0,0024 par cellule, contre 0,0002 par cellule (2 pour 9 510 cellules) chez les témoins. En outre, la fréquence des cellules porteuses de remaniements symétriques stables (surtout des translocations réciproques) était de 0,40 p. 100 chez les sujets exposés, contre 0,7 p. 100 chez les témoins.

241. Une fréquence significative d'aberrations a été constatée chez 19 survivants qui se trouvaient à plus de 2,4 km de l'hypocentre et dont l'irradiation, estimée d'après des facteurs physiques, avait dû être de l'ordre de 1 rad. Parmi ces sujets, 11 avaient pénétré dans la zone bombardée moins de trois jours après l'explosion. Ils présentaient une fréquence des aberrations dicentriques et annulaires s'élevant à 0,0013 par cellule, contre 0,0006 par cellule chez les huit autres qui n'étaient pas entrés dans cette zone.

242. Les sujets exposés ont été divisés en quatre groupes d'après leur distance à l'hypocentre au moment de l'explosion et suivant qu'ils avaient été exposés directement ou protégés par un abri de bois ou de béton. Plus la distance à l'hypocentre était faible et plus les aberrations étaient proportionnellement nombreuses. Pour une même distance, la fréquence maximale a été enregistrée chez les sujets directement exposés, la fréquence minimale chez les sujets protégés par du béton et une fréquence intermédiaire chez les sujets abrités derrière un écran de bois.

243. Les observations ayant été faites 22 ans après l'événement, Sasaki et Miyata²²¹ ont utilisé deux méthodes différentes pour tenter d'estimer les doses. Les travaux d'autres chercheurs^{33,44,200} ont montré que la proportion des lymphocytes du sang périphérique atteints de remaniements chromosomiques stables ne varie pas avec le temps écoulé depuis l'irradiation. Il était donc possible d'utiliser comme indicateur chez ces survivants d'Hiroshima le rapport entre le nombre de cellules à remaniements stables et le nombre de cellules normales. La relation qui s'établit entre ce rapport et la distance à l'hypocentre est représentée dans la figure 14.

244. Il y avait évidemment lieu de penser que la plupart des aberrations asymétriques avaient disparu après un pareil délai, si bien que la fréquence combinée des

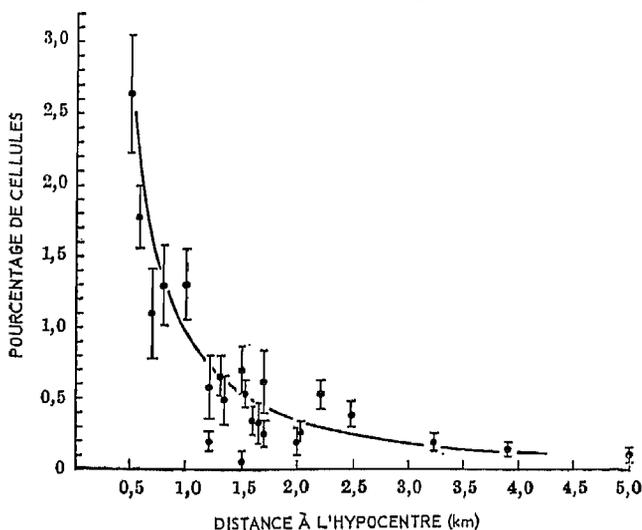


Figure 14

FRÉQUENCE DES CELLULES "STABLES" PAR RAPPORT AU TOTAL DIMINUÉ DU NOMBRE DES CELLULES "INSTABLES", EN FONCTION DE LA DISTANCE À L'HYPOCENTRE²²¹

aberrations dicentriques et annulaires ne devait pas fournir un bon moyen de rapporter le rendement en aberrations à la dose absorbée par des individus qui se trouvaient à des distances différentes de l'hypocentre. Toutefois, la distribution des aberrations chromosomiques dans les cellules X_1 "instables" qui n'avaient pas subi de division depuis l'événement devait être la même qu'immédiatement après l'irradiation. La figure 15 représente la relation entre la distance à l'hypocentre et le nombre d'aberrations dicentriques et annulaires dans les cellules "instables".

245. Sur la base du rapport entre le nombre de cellules "stables" et le nombre de cellules normales, et d'après le nombre cumulé d'aberrations dicentriques et annulaires dans les cellules "instables", Sasaki et Miyata²²¹ ont obtenu très simplement des estimations de la dose absorbée en rapportant les valeurs données dans les figures 14 et 15 aux rendements équivalents obtenus *in vitro* avec des doses mesurées de rayons X et 2 MeV. La figure 16 représente ces estimations de la dose (sans corrections pour tenir compte des écrans interposés, de la qualité des rayonnements, etc.) en fonction de la distance à l'hypocentre. La ligne pointillée représente une récente estimation physique indirecte²⁰¹ de la dose aérienne, aux fins de comparaison avec la dose obtenue par des méthodes biologiques.

246. Par rapport aux estimations physiques (fig. 16), les estimations reposant sur les rendements en aberrations chromosomiques sont faibles à proximité de l'hypocentre et élevées à plus grande distance. Les auteurs²²¹ supposent que ces différences sont dues à une mortalité sélective ayant frappé pendant cette longue période la population exposée à proximité de l'hypocentre et que les individus éloignés de plus de 2,4 km ont pu être irradiés par d'autres sources que les rayonnements primaires.

247. Trois publications décrivent les observations faites sur les chromosomes du sang périphérique chez des sujets qui ont été exposés accidentellement à la retombée radioactive résultant de l'explosion d'un engin thermonucléaire à Bikini en 1954.

248. Ishihara et Kumatori^{136,202,203} ont étudié des cellules prélevées sur 18 des 22 pêcheurs qui avaient reçu des doses externes estimées à 220-660 rads et une dose inconnue d'irradiation interne. Les échantillons ont été prélevés la première fois dix ans après l'exposition et on a continué à effectuer des prélèvements depuis lors. Au cours de l'étude initiale¹³⁶, on a observé que le rendement en aberrations était nettement plus élevé chez les pêcheurs irradiés que chez les témoins et on a relevé chez ces pêcheurs la présence d'aberrations dicentriques, mais il n'a pas été possible d'établir une corrélation entre le rendement en aberrations et les doses estimées par mesures physiques. Toutefois, lorsque les sujets ont été divisés en trois groupes suivant l'importance des dommages indiqués par les niveaux de neutrophilie les plus faibles atteints peu après l'exposition, on a trouvé qu'il existait une corrélation entre la fréquence moyenne, dans ces trois groupes, des cellules présentant des aberrations et l'importance du dommage dont témoignaient les résultats des examens hématologiques effectués initialement. Des études ultérieures ont permis de déceler, dans la moelle osseuse de trois de ces sujets, des clones de cellules présentant des anomalies chromosomiques et on a noté que ces trois personnes appartenaient, en fait, au groupe présentant la plus faible neutrophilie lors d'un comptage effectué peu après l'exposition.

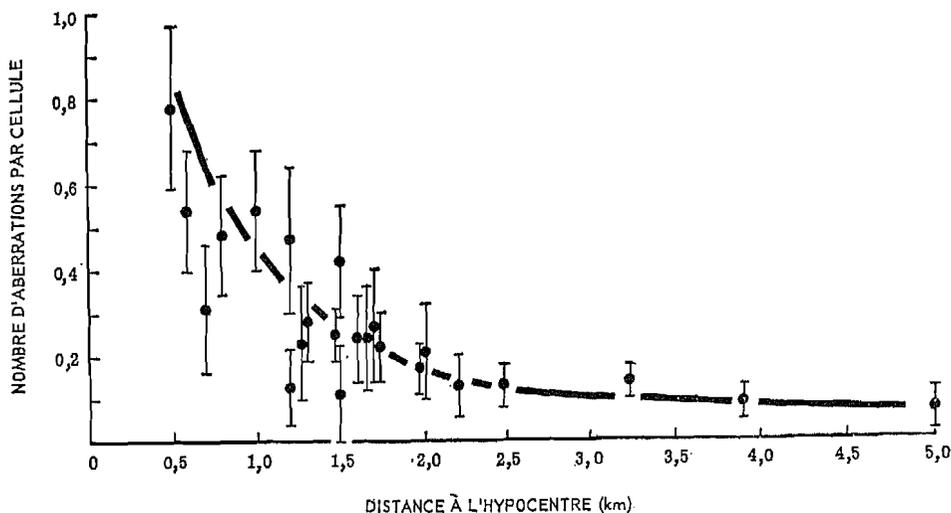


Figure 15

NOMBRE D'ABERRATIONS DICENTRIQUES ET ANNULAIRES PAR CELLULE "INSTABLE" EN PREMIÈRE DIVISION EN FONCTION DE LA DISTANCE À L'HYPOCENTRE²²¹

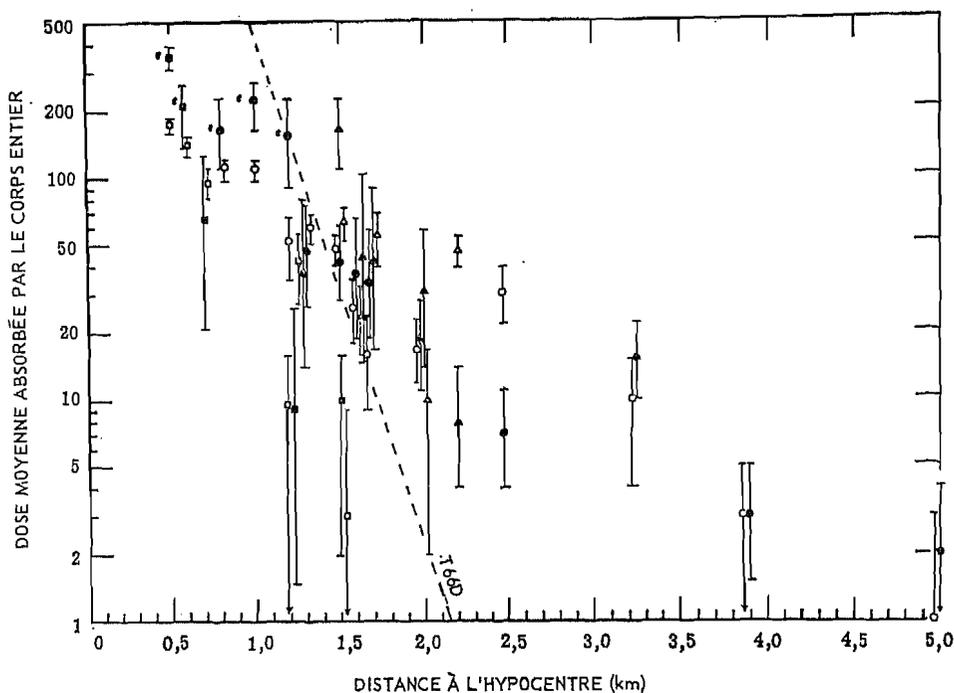


Figure 16

DOSE MOYENNE ABSORBÉE PAR LE CORPS ENTIER ESTIMÉE D'APRÈS LA FRÉQUENCE DES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES CHEZ DES SURVIVANTS D'HIROSHIMA^{221a}

^a Les verticales passant par chaque point représentent les limites de confiance à 50 p. 100; et la ligne pointillée marquée T66D donne l'estimation de la dose aérienne d'après des considérations physiques. Les estimations de la dose absorbée d'après le nombre des cellules "stables" (voir fig. 14) sont représentées par les signes à partie centrale blanche. Les signes pleins représentent les estimations reposant sur la fréquence des aberrations dicentriques et annulaires dans les cellules "instables" en première division (voir fig. 15). Les triangles, les cercles et les carrés représentent respectivement les sujets exposés directement, les sujets abrités derrière du bois et les sujets abrités derrière du béton. La lettre *e* indique les survivants qui ont subi une épilation.

249. Lisco et Conard²⁰⁴ ont étudié récemment des cellules sanguines prélevées sur 51 habitants des îles Marshall, dont 30 avaient subi une irradiation gamma du corps entier estimée à 175 rads et 13 une dose d'environ 70 rads, tandis que 8, qui n'avaient pas été irradiés, servaient de témoins. Chose curieuse, on a trouvé plus de fragments acentriques chez les témoins que chez les sujets irradiés. Toutefois, en ne considérant que les aberrations dicentriques et annulaires, on relève une différence entre sujets irradiés et non irradiés.

Chez les témoins, on n'a trouvé aucune aberration par échange asymétrique dans les 400 cellules analysées, mais on a observé trois aberrations dicentriques et annulaires dans 650 cellules provenant du groupe qui avait reçu une dose de 70 rads et six dans 1 500 cellules provenant du groupe exposé à 175 rads. On a constaté une différence analogue entre les témoins et les sujets irradiés dans le cas des aberrations par échange symétrique.

250. Tous ces renseignements provenant d'individus irradiés à la suite d'explosions nucléaires font ressortir

une fréquence significative des aberrations. En outre, ces observations confirment des études antérieures sur les irradiations cliniques, d'où il résulte que des aberrations chromosomiques radio-induites peuvent être décelées dans les leucocytes jusqu'à 22 ans après l'événement. La plupart de ces études antérieures ne permettaient pas de tirer de conclusions quantitatives sur les rapports entre le rendement en aberrations et la dose absorbée, mais les données abondantes et les analyses détaillées qui ont été récemment publiées au sujet des survivants d'Hiroshima inclinent à penser qu'il existe une assez bonne concordance entre, d'une part, les estimations de la dose reposant sur le rendement en aberrations chromosomiques et, d'autre part, les estimations indirectes de la dose aérienne obtenues par des méthodes physiques.

251. Les indications que nous venons de donner montrent à l'évidence que le rendement en aberrations diminue nécessairement à mesure qu'augmente l'intervalle entre l'irradiation et le prélèvement de sang. Il convient donc maintenant d'examiner l'influence du facteur temps.

5. — Temps écoulé entre l'irradiation et le prélèvement de l'échantillon

252. Les premières observations^{14,128} qui établissaient la présence d'une proportion significative d'aberrations dans les cellules sanguines de sujets dont l'irradiation remontait à de nombreuses années ont été confirmées par presque toutes les données publiées depuis au sujet d'irradiations *in vivo*.

253. Dans leurs premiers travaux, Buckton *et al.*⁴⁴ ont montré que la fréquence des cellules porteuses d'aberrations asymétriques (cellules "instables") diminuait suivant une fonction quasi exponentielle du temps écoulé depuis l'irradiation, alors que les altérations symétriques (cellules "stables") conservaient une fréquence pratiquement indépendante du temps (par. 243). Certains indices cytologiques montrant qu'au moment du prélèvement un grand nombre des cellules à aberrations asymétriques en étaient à leur première mitose postérieure à l'irradiation, les données obtenues offraient un moyen de déterminer la durée de vie moyenne *in vivo* des leucocytes au repos qui ne se divisent pas (petits lymphocytes). Dans d'autres études, Buckton *et al.*^{33,295} et Norman *et al.*^{290,421}, développant et poussant plus avant l'analyse, ont conclu que la longévité moyenne de ce type de cellule était comprise entre 500 et 1 500 jours. Cette conclusion correspond aux données obtenues par Little *et al.*¹⁹³ en marquant ce même type de cellules avec de la thymidine tritiée.

254. Goh²⁸³ estime que toutes les aberrations observées dans les leucocytes de la circulation périphérique de nombreuses années après l'irradiation ne remontent pas nécessairement à cette date. Malheureusement, les preuves fournies sont maigres et se prêtent à d'autres interprétations. On sait cependant que des aberrations de type chromatidique²⁹⁶ peuvent être provoquées dans les fibroblastes humains par exposition à des extraits de lymphocytes allogéniques et Goh a mis en évidence²⁹⁷ un effet, faible mais significatif, du plasma humain irradié sur la production d'aberrations dans les leucocytes du sang périphérique. Cette observation est confirmée par des travaux effectués indépendamment dans le laboratoire de Hollowell et Littlefield²⁹⁸. Dans les expériences de Goh, les cultures ont été mises à l'étuve pendant 72 heures et, d'après les chiffres publiés,

il est évident que la plupart des aberrations observées étaient du type chromatidique avec quelques fragments "dérivés" du type chromosomique (par. 74). Il n'y a pas eu d'aberrations dicentriques ou annulaires de type chromosomique. Hollowell et Littlefield²⁹⁸ ont utilisé le plasma provenant de sujets exposés à des doses de rayons X et 2 MeV allant jusqu'à 4 500 rads et ont observé des altérations de type chromatidique et de type chromosomique dans les cellules sanguines d'individus normaux cultivées en présence de plasma ainsi traité. Ils ont relevé cinq aberrations dicentriques et annulaires sur 476 cellules, mais il s'agissait sans doute d'altérations de type "dérivé". Les observations non publiées d'autres auteurs²⁹⁹⁻³⁰¹ n'ont fait apparaître aucun effet décelable ou n'ont mis en évidence que de faibles rendements en aberrations chromatidiques dans des cultures de cellules en première division exposées à du plasma irradié.

255. Il est intéressant de noter ici certains rapports^{302,303} d'où il résulte que la longue survie des lymphocytes porteurs de dommages chromosomiques, qui a été si clairement mise en évidence chez l'homme et chez le singe rhésus, ne se retrouve peut-être pas dans certaines autres espèces de mammifères. Des études sur des cellules sanguines prélevées chez le singe, le rat, le cobaye et le porc et stimulées par la PHA, ont montré que les aberrations chromosomiques instables ne s'observent que quelques heures après l'irradiation, sauf chez le singe, où on en a trouvé pendant toute la période d'observation (sept mois). Cette disparition rapide des cellules "instables" est d'un intérêt particulier, étant donné que, au cours d'études *in vivo*, du moins chez le rat, le marquage à la thymidine tritiée^{304,305} a nettement fait apparaître la présence de lymphocytes longévites chez les animaux non irradiés.

256. Des échantillons de cellules sanguines prélevés un grand nombre d'années après l'irradiation ne présenteraient sans doute aucun intérêt pour la dosimétrie biologique. Mais il est, bien entendu, important de suivre les sujets irradiés pour étudier les risques somatiques qui pourraient être associés à la présence d'aberrations; à cet égard, des études chromosomiques sur les cellules de la moelle osseuse peuvent avoir un très grand intérêt pour la recherche des risques de leucémie. La composition de la population de leucocytes (petits lymphocytes) dans la circulation périphérique (ainsi que dans les espaces extravasculaires) change en effet avec le temps, de par le rôle même que jouent ces cellules dans la réaction immunologique³⁰⁶. D'ailleurs, les travaux de Nowell^{218,302} montrent que les rendements en aberrations observés dans les leucocytes un grand nombre de semaines, de mois ou d'années après l'irradiation dépendent du nombre et du type de stimuli antigéniques reçus par le sujet entre le moment de l'irradiation et le prélèvement de l'échantillon.

257. Bien que ces petits lymphocytes participent à la réponse immunitaire, ils ne sont pas normalement en division, de telle sorte que, chez l'homme, il ne devrait pas y avoir d'élimination préférentielle des cellules porteuses de dommages chromosomiques dans les échantillons prélevés plusieurs heures, jours et même semaines après l'exposition, à condition qu'il n'y ait pas eu dans l'intervalle de stimulation immunologique. Cette théorie est confirmée par les études *in vitro* de Scott *et al.*²⁴⁶ et de Kozlov³⁰⁷, qui ont comparé les rendements en aberrations, d'une part dans des leucocytes du sang périphérique placés dans un milieu de culture contenant de la PHA immédiatement après l'irradiation et, d'autre part, des cellules entretenues en milieu de

culture exempt de PHA pendant un maximum de 24 heures après l'irradiation. Ces deux groupes de chercheurs, qui ont utilisé des neutrons rapides²⁴⁶ (par. 176 et 177) et des rayons gamma du cobalt 60³⁰⁷, ont constaté d'une façon générale que le délai écoulé entre l'irradiation et la stimulation de la mitose n'avait pratiquement pas d'influence sur le rendement en aberrations.

258. On possède peu de renseignements tant sur les variations de la durée de vie des petits lymphocytes que sur la multiplicité des populations qui existent dans l'organisme. Mais d'après ce qu'on sait il semble que, dans une sous-population donnée, le rendement en aberrations devrait rester constant jusqu'à ce que cette population intervienne dans une réaction immunologique. Mais il est difficile de définir une sous-population ou d'isoler un groupe dans une population mixte composée de cellules morphologiquement identiques mais fonctionnellement différentes qui migrent dans tout l'organisme.

259. Du point de vue de la dosimétrie biologique, le problème de la localisation, de la distribution et de la densité de population des lymphocytes dans l'organisme est sans importance si le sujet reçoit une irradiation globale uniforme par un rayonnement très pénétrant. Mais ce problème pourrait devenir très important dans le cas d'un sujet exposé à une irradiation partielle ou à un rayonnement peu pénétrant ou mixte. Bien entendu, le problème sera moindre s'il se produit dans la population cellulaire un brassage suffisant entre l'irradiation et le prélèvement.

260. Lorsque l'échantillon de sang est prélevé *immédiatement* après une irradiation aiguë, on peut admettre que la population échantillonnée comprend uniquement les leucocytes qui se trouvaient dans les vaisseaux sanguins périphériques au moment de l'irradiation. Mais si le prélèvement de l'échantillon est différé pendant un temps suffisamment long, que l'on ne connaît pas, les leucocytes qui étaient dans les divers centres lymphopoiétiques au moment de l'irradiation pourront avoir été mobilisés dans la circulation sanguine. D'après les résultats d'études extracorporelles^{227, 243, 244}, ce délai serait tout au plus de huit heures, peut-être même de quelques minutes (par. 199 à 204). Si les échantillons sont prélevés encore plus tard, certains des leucocytes présents dans le sang périphérique n'auront pas été directement exposés aux rayonnements mais seront issus de cellules souches irradiées.

261. Jusqu'à présent, on ne possède pas beaucoup de renseignements concernant les variations que subit le rendement en aberrations dans le sang prélevé à intervalles rapprochés au cours des deux ou trois premiers jours qui suivent l'irradiation. D'après les données obtenues par Bender et Gooch¹⁸¹ sur trois hommes ayant reçu lors d'un accident de criticité jusqu'à 47 rads d'un mélange de rayonnements gamma et neutronique, la proportion d'aberrations différerait peu entre des échantillons prélevés quatre heures, deux semaines et quatre semaines après l'irradiation.

262. Dans des travaux plus récents sur des malades traités avec des doses variables de rayons X pour une spondylarthrite ankylosante, Buckton *et al.*¹⁶ ont observé plus d'aberrations dans des échantillons de sang prélevés 24 heures après l'irradiation que dans des échantillons pris immédiatement après l'irradiation (tableau III). Ces auteurs ont par la suite étudié plus en détail des malades qui avaient reçu une dose d'irradiation partielle de 300 röntgens. Dans cette étude

détaillée, les échantillons ont été prélevés 0, 3, 6, 12, 24 et 48 heures après l'irradiation. On a constaté que le rendement en aberrations augmentait avec le temps écoulé entre l'irradiation et le prélèvement de l'échantillon jusqu'à 24 heures puis diminuait au bout de 48 heures. Dans les échantillons pris à 0 heure et à 48 heures, la fréquence des cellules "instables" était à peu près égale à la moitié du rendement maximal observé dans les échantillons prélevés au bout de 24 heures. On n'a pas noté de différence significative dans le rendement entre les échantillons prélevés à 6, 12 et 24 heures.

263. Les données très limitées dont on dispose sur l'irradiation du corps entier dans des accidents de criticité donnant souvent une exposition inégale ne permettent guère de se prononcer sur l'évolution du rendement en aberrations au cours des quelques heures suivantes. Le peu que l'on sait n'infirmes pas l'hypothèse théorique d'une indépendance par rapport au temps dans cette forme d'exposition. Les études récentes²⁷¹ sur l'application de rayons X au corps entier confirment toutefois les observations antérieures sur les effets des rayons X en irradiation partielle (par. 212 et tableau V). Quant au cas d'une exposition partielle ou d'une irradiation extracorporelle du sang, il est établi que le rendement en aberrations varie avec le temps, même au cours des premières 24 heures. On ne possède que peu de renseignements sur l'étendue et la rapidité de cette variation, et aucun sur l'influence que peuvent avoir sur ces deux paramètres la dose, le siège de l'irradiation ou l'âge et l'état de santé du sujet exposé.

D. — CONCLUSIONS

264. Il ressort des études portant sur des malades auxquels on administre à des fins diagnostiques de petites doses de rayons X, ainsi que sur des sujets exposés en raison de leur profession à une faible irradiation chronique, que des doses de l'ordre de quelques rads de rayons X ou gamma provoquent un accroissement significatif du rendement en aberrations dans les leucocytes sanguins. Cet accroissement est particulièrement frappant pour les aberrations dicentriques et annulaires, qui sont extrêmement rares dans les cellules sanguines des individus non irradiés. Ce système constitue donc un détecteur très sensible pour la dosimétrie biologique.

265. Il est indispensable de connaître la forme de la relation existant entre le rendement en aberrations et la dose d'irradiation si l'on veut extrapoler d'un paramètre à l'autre. Jusqu'à une époque très récente, les données obtenues *in vitro* semblaient assez décevantes, car la comparaison entre les résultats des divers laboratoires faisait apparaître des divergences considérables. Néanmoins, lorsque les mêmes techniques étaient utilisées dans un laboratoire donné, les résultats étaient cohérents et nettement confirmés par des expériences ultérieures (par. 178 et 179). Les données obtenues plus récemment sur la réponse à des rayonnements de qualité différente révèlent que les résultats obtenus par les divers laboratoires sont très cohérents lorsque les conditions d'irradiation sont analogues et la durée de culture identique.

266. Les divergences d'un laboratoire à l'autre sont principalement dues *a)* à l'utilisation de durées de culture différentes, *b)* au fait qu'on irradie parfois du sang entier avant de le mettre en culture et parfois du sang préalablement cultivé et *c)* à l'emploi de rayon-

nements de qualité différente. Il est évident que les rendements en aberrations obtenus dans des cultures conservées de 48 à 54 heures sont en général plus élevés que dans les cellules irradiées et cultivées dans les mêmes conditions mais conservées avant prélèvement pendant 72 heures. On signale aussi que les rendements en aberrations sont plus élevés, particulièrement avec des doses de rayons X ou de rayons gamma inférieures à 150 rads environ, si l'on irradie des cellules sanguines préalablement cultivées et non du sang entier mis ensuite en culture. Il en résulte que les exposants de la dose obtenue à la suite d'expériences effectuées avec des cultures irradiées sont un peu plus faibles que ceux obtenus à la suite d'expériences où l'on a utilisé des cellules irradiées d'abord et cultivées ensuite. La raison de ces divergences n'apparaît pas clairement et il est sans nul doute nécessaire de continuer les travaux dans ce domaine. On constate que les réponses à des rayonnements de qualité différente sont très nettement divergentes, l'EBR des rayons X de 2 MeV, par rapport à celui des rayons X de 250 kVp étant de 0,8 contre 1.

267. Les études des rendements en aberrations dicentriques dans du sang entier irradié avec des rayons X de 2 MeV, des rayons gamma du cobalt 60 ou des rayons X de 150 à 300 kVp et cultivé de 48 à 54 heures montrent que dans l'équation $y = kD^n$, l'exposant de la dose n'est respectivement de 1,9 à 2, de 1,7 à 1,8 et de 1,5 à 1,6. S'agissant de cellules sanguines irradiées en culture avec des rayons X de 180 à 250 kVp et des rayons gamma du cobalt 60, l'exposant de la dose n'est plus que de 1,2 à 1,3 environ. Ces résultats indiquent que les aberrations résultant d'échanges induites *in vitro* par des rayons X de 2 MeV sont principalement la conséquence de phénomènes produits par deux trajectoires d'électrons distinctes. Toutefois, avec les rayons X classiques (150 à 300 kVp), pour les doses dont le rendement est inférieur à 2 aberrations dicentriques par cellule, une proportion notable des aberrations résultant d'échanges est due à des phénomènes produits par une seule trajectoire. Les études effectuées avec des neutrons DD de 2 à 5 MeV et des neutrons de fission de 0,7 MeV (énergie moyenne) montrent qu'avec ces rayonnements il existe, pour une large gamme de doses, une relation linéaire entre la dose et le rendement en aberrations. Si l'on utilise des neutrons de 14,1 MeV, la relation n'est pas linéaire, l'exposant de la dose variant entre 1,2 et 1,4. Il est nécessaire de rassembler d'autres renseignements sur les effets des neutrons rapides, en particulier compte tenu de l'influence des conditions et des techniques d'irradiation et de culture.

268. Au cours des études *in vivo* sur la relation entre le rendement en aberrations et la dose, bon nombre des données ont été obtenues à partir de sujets exposés à une irradiation partielle. En pareil cas, les choses se compliquent, et la plupart des résultats indiquent que le rendement commence à varier avec le temps dès le premier jour suivant l'exposition. Ces modifications traduisent des changements dans le nombre, la distribution et la mobilité des différents leucocytes à l'intérieur des régions irradiées et non irradiées de l'organisme et entre les unes et les autres et reflètent le mélange plus ou moins grand survenu entre le moment de l'irradiation et celui du prélèvement de sang périphérique. Dans ces conditions, il est manifestement difficile de parvenir à une estimation de la dose absorbée en utilisant cette relation.

269. Etant donné ces complications, il ne peut y avoir de relation dose-réponse uniforme et simple dans le cas d'irradiation partielle. Lorsqu'il y a eu irradiation thérapeutique de régions circonscrites de l'organisme et que l'on prélève systématiquement des échantillons sanguins à intervalles définis et rapprochés après l'irradiation, on constate que le rendement en aberrations croît avec la dose à la peau. En pareil cas, la relation entre le rendement en aberrations dicentriques et annulaires et la "dose à la peau" est parfois presque linéaire ($y = kD^{1,2}$) ou avoisine le second degré ($y = kD^2$).

270. Chez des malades qui avaient reçu en irradiation du corps entier des rayons X de 2 MeV à des doses variant de 17 à 50 rads, le rendement en aberrations dicentriques et annulaires augmentait à peu près proportionnellement à la dose dans les échantillons de sang prélevés immédiatement après l'exposition ($y = kD^{1,13}$) mais se rapprochait d'une relation du second degré dans les échantillons prélevés 24 heures plus tard ($y = kD^{1,88}$). Cette élévation de l'exposant de la dose est due à des augmentations significatives du rendement obtenu chez deux malades auxquels on avait administré une dose de 50 rads.

271. Dans certains laboratoires, on étudie maintenant les rendements en aberrations chez des malades exposés à une irradiation uniforme du corps entier, si bien qu'on devrait pouvoir disposer dans un proche avenir d'un nombre plus grand de renseignements sur la relation entre rendement en aberrations, d'une part, et dose et qualité de rayonnement, d'autre part.

272. Pour les accidents de criticité au cours desquels les sujets n'ont pas été uniformément exposés à un rayonnement mixte gamma-neutrons (par. 225), il est évidemment difficile d'apprécier la valeur des données en raison des complexités introduites par la distribution de la dose et par la composition de l'EBR du rayonnement. On a observé néanmoins que chez un sujet ayant reçu une dose estimée physiquement à 47 rads (dont vraisemblablement 47 p. 100 de rayons gamma), le rendement en aberrations dicentriques et annulaires était de 0,033 par cellule dans les échantillons prélevés entre quatre heures et quatre semaines après l'irradiation et cultivés pendant 72 heures. Ce rendement est quelque peu inférieur à celui (0,056 aberrations dicentriques et annulaires par cellule) observé après 48 heures de culture dans des échantillons sanguins prélevés sur des sujets exposés à une irradiation globale de 50 rads de rayons X de 2 MeV (par. 210 à 213 et tableau V).

273. Les données limitées réunies sur les cas d'irradiation du corps entier permettent de penser que le rendement en aberrations qui en résulte pourrait être utile pour la dosimétrie, mais il faudrait certainement plus de renseignements. Nous avons signalé à ce sujet que les résultats obtenus avec des échantillons prélevés peu de temps (dans un délai de quelques heures ou jours) après une irradiation globale uniforme ne semblent pas influencés par la distribution, etc., des leucocytes au moment de l'irradiation ou du prélèvement. Par contre, dans le cas d'études suivies ou bien lorsque les premiers prélèvements se font de nombreuses semaines ou de nombreux mois après l'irradiation initiale, les aberrations sont nécessairement étudiées dans une population sélectionnée, composée de cellules à grande longévité. Les rendements en aberrations constatés dans ces cellules endommagées varient cependant avec la

dose initialement reçue (voir les données relatives à Hiroshima, par. 240 à 246), et il peut encore être possible d'estimer la dose sur cette base. Mais il reste indispensable d'accumuler beaucoup plus de données sur la vitesse de diminution du rendement, et de préférence dans des conditions diverses, au cours des mois (ou des années) consécutifs à l'irradiation.

V. — Conséquences biologiques possibles des aberrations

A. — INTRODUCTION

274. Les conséquences biologiques possibles des aberrations chromosomiques, surtout lorsqu'elles se produisent dans les cellules germinales, n'ont pas cessé de retenir l'attention du Comité^{2,3}. On ne possède pas de renseignements directs sur les effets génétiques des aberrations chromosomiques radio-induites dans les cellules germinales de l'homme. Cependant, des données de cette nature ont été recueillies sur des mammifères de laboratoire et il existe une littérature abondante sur les anomalies chromosomiques constitutionnelles de l'homme. L'essentiel des connaissances ainsi accumulées a été passé en revue dans le rapport de 1963⁸, ce qui nous permettra de limiter le présent exposé à une très brève analyse des quelques éléments nouveaux acquis depuis lors.

275. Le rôle des aberrations chromosomiques présentes dans les cellules somatiques a fait l'objet de nombreuses hypothèses. On s'est notamment demandé si elles ne seraient pas à l'origine de certaines maladies. Cette voie a été ouverte par Boveri³⁰⁸, qui a pensé pouvoir attribuer aux anomalies de la garniture chromosomique un rôle important dans l'étiologie des néoplasmes. De fait, on constate que des cancers peuvent être provoqués expérimentalement par les rayons ultraviolets, les rayonnements ionisants et diverses substances chimiques, que ces agents font apparaître des aberrations chromosomiques et que de telles aberrations sont présentes dans beaucoup de cellules tumorales. Il y a donc là d'intéressantes relations à étudier. Dans le même sens, des études récentes ont porté parallèlement sur les cancers d'origine virale chez les mammifères et sur les aberrations chromosomiques provoquées par des virus. On a découvert aussi une altération chromosomique spécifique dans les cellules de la moelle osseuse de malades humains atteints d'une forme particulière de leucémie.

276. Dans le présent chapitre, nous nous efforçons donc d'examiner l'importance des aberrations chromosomiques dans leurs rapports avec les mutations somatiques, la mort cellulaire, les néoplasmes, les déficiences immunologiques et la diminution de la longévité, tous effets que divers auteurs attribuent, au moins en partie, à des déséquilibres génétiques.

B. — ABERRATIONS DANS LES CELLULES GERMINALES

277. Les formes et la fréquence de l'aneuploïdie constitutionnelle chez l'homme ont été examinées en détail dans le rapport de 1966 du Comité⁸ et il y a peu d'éléments nouveaux à apporter. Le rapport de 1966 mentionnait deux syndromes bien caractérisés, dus à la perte d'éléments autosomiques, le syndrome du "cri du chat" (perte d'une partie du bras court d'un chromosome 5)³⁰⁹ et une anomalie congénitale résultant d'une déficience du bras long du chromosome 18

(18q —)^{310,311}. Un autre syndrome de délétion, initialement rapporté par Lejeune *et al.* en 1964³¹², s'est révélé lié à une délétion du chromosome 21 (donnant une monosomie partielle); ce syndrome se caractérise par de nombreux signes inverses de ceux qui constituent le syndrome de Down. Depuis lors, on a signalé plusieurs cas d'un syndrome³¹³ caractérisé par le fait que les individus atteints sont complètement monosomiques pour un chromosome du groupe G¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ (on estime généralement qu'il s'agit du chromosome 21). Il paraît de mieux en mieux établi que certaines déficiences atteignant certains chromosomes, et même la perte d'un chromosome du groupe G (sans doute le chromosome 21), ne sont pas incompatibles avec la vie, encore qu'elles s'accompagnent d'anomalies physiques et mentales majeures.

278. Le rapport de 1966⁸ examinait aussi la fréquence des anomalies chromosomiques dans les produits d'avortement spontané et chez les enfants mort-nés et mentionnait à ce propos les travaux de Carr^{314,315}. Cet auteur a montré que les zygotes à 45 chromosomes, dont un X, se produisent à une fréquence d'environ 8,3 p. 1 000 conceptions, et que la majorité de ces sujets XO avortent³¹⁶; selon une estimation, ils n'arrivent à terme que dans la proportion de 1 sur 40. Chez la souris, les sujets XO sont des femelles viables et fécondes, que l'on trouve en moyenne avec une fréquence de 7 p. 1 000 naissances^{318,319} (annexe C, tableau VI du rapport de 1966⁸). La probabilité d'apparition de l'état XO au moment de la conception est donc sans doute très voisine chez l'homme et chez la souris, et il est intéressant de noter que chez cette dernière, suivant le stade de développement des cellules germinales au moment de l'irradiation, une dose de 100 roentgens de rayons X peut augmenter de trois à quatre fois la fréquence des descendants XO³¹⁸ à ³²¹.

279. Depuis trois ans, les sujets porteurs d'une garniture chromosomique XYY ont suscité un intérêt considérable, car on les a rencontrés avec une fréquence relativement élevée parmi des individus présentant "des propensions dangereuses, violentes et criminelles" traités dans des hôpitaux publics³²² ou incarcérés dans des prisons^{323,324}. Jacobs *et al.*³²² ont constaté que, sur 314 pensionnaires d'un hôpital écossais pour déficients mentaux, 3 p. 100 présentaient la formule XYY, et que leur taille moyenne était significativement supérieure à celle des autres pensionnaires de formule XY. On a déjà signalé que les sujets XYY sont féconds³²⁵.

280. Le rapport entre le chromosome Y supplémentaire et les conduites délictueuses n'est pas encore bien net, car des constatations contradictoires^{326,327} ont été faites depuis la première mention de l'éventualité d'une telle association³²². A vrai dire, on commence à peine à disposer de données valables sur la fréquence des mâles XYY dans les populations "normales". Dans une enquête³²⁸ qui a précédé l'examen des populations de déficients mentaux et de détenus en Ecosse, on n'a trouvé qu'un seul homme de génotype XYY parmi 2 000 habitants d'Edimbourg. Des études récemment effectuées au Canada³²⁹ indiquent une fréquence de deux mâles XYY sur 1 000 naissances et une enquête récemment conduite en France³³⁰ laisse penser que, dans l'ensemble de la population, la fréquence serait de 1 à 2 sur 1 000.

281. On a signalé³³¹⁻³³⁴ que cinq malades présentant des anomalies sexuelles étaient porteurs d'un chromosome Y dicentrique et l'on a pu voir³³⁵ un

dicentrisme dans certains isochromosomes formés par duplication du bras long du chromosome X. Nous mentionnons ces observations dans le seul but de faire remarquer que, dans les rares cas où les deux centromères d'un chromosome dicentrique sont très clairement juxtaposés, le comportement fonctionnel de ce chromosome dicentrique peut être analogue à celui d'un chromosome monocentrique normal à l'anaphase de la mitose, c'est-à-dire que l'anomalie peut se transmettre à toutes les cellules filles.

282. Le rapport de 1966³ concluait que les anomalies chromosomiques se rencontrent dans les cellules somatiques d'environ 10 p. 1 000 nouveau-nés vivants et que la moitié d'entre elles sont des translocations. Cette fréquence de cinq translocations pour 1 000 nouveau-nés vivants est certainement un minimum, mais il faudra de longues recherches sur la méiose pour obtenir des estimations plus précises. Il paraît donc intéressant d'examiner ici certaines indications récentes³³¹ obtenues sur une population fortement sélectionnée de 50 hommes vus dans une consultation nuptiale pour des problèmes de fécondité.

283. Ces individus étaient chromatine-négatifs, tous avaient une numération spermatozoïdaire inférieure à 20×10^6 par millilitre, et certains étaient même azoospermiques. Le fait intéressant est que quatre de ces hommes étaient des hétérozygotes transloqués, comme en témoignait l'examen de la méiose, mais que les translocations n'ont pu être discernées dans les cellules somatiques en mitose que chez deux d'entre eux. Ce résultat confirme le mauvais rendement des méthodes de détection des translocations dans les cellules somatiques (nous avons déjà vu au paragraphe 38 qu'environ 20 p. 100 seulement des translocations radio-induites peuvent être mises en évidence dans des cellules somatiques) et donne à penser que l'hétérozygotisme des translocations est très fréquent chez les hommes de fécondité inférieure. Cette observation est intéressante en elle-même, puisque l'on admet généralement que la semi-stérilité observée chez les insectes ou les mammifères de laboratoire porteurs hétérozygotes d'une translocation n'est pas de nature à avoir de grandes conséquences lorsqu'elle se produit chez l'homme, du fait que l'effectif des familles reste toujours en dessous de la fertilité biologique.

284. Dans une étude récemment publiée³³⁸ sur la fréquence des anomalies chromosomiques constitutionnelles dans la descendance de mères exposées à des irradiations diagnostiques de l'abdomen (dose-gonades maximale évaluée à 7 rads) avant la conception, les auteurs interprètent leurs résultats comme indiquant une augmentation du risque. Toutefois, la fréquence des enfants trisomiques issus de mères témoins appareillées et non irradiées était d'une faiblesse inattendue. En outre, la mortalité de ce groupe témoin était significativement supérieure à celle du groupe irradié. Le Comité conserve ce problème à l'étude, mais les nouvelles données ne modifient pas les opinions exposées dans les rapports de 1962 et 1966^{2,3}, à savoir qu'une augmentation de la fréquence des malformations congénitales pourrait résulter de l'exposition à des rayonnements ionisants, mais que, pour le moment, on ne pouvait quantifier ce phénomène.

C. — ABERRATIONS DANS LES CELLULES SOMATIQUES

285. La relation possible entre les aberrations chromosomiques radio-induites dans les cellules somatiques

et diverses maladies de l'homme a fait l'objet de nombreuses conjectures. Cependant, on ne possède encore que très peu de données de fait permettant de rattacher avec précision une aberration chromosomique déterminée à une lésion donnée, ou un rendement donné d'aberrations radio-induites à une fréquence prévisible d'une maladie donnée chez l'homme ou chez d'autres mammifères. Néanmoins, il vaut la peine de passer en revue les hypothèses qui ont été faites au sujet des rapports entre les altérations chromosomiques et des phénomènes comme la transformation néoplasique, les maladies auto-immunes et le vieillissement non spécifique, ne serait-ce que pour encourager la poursuite des travaux.

1. — Mutation somatique et métabolisme

286. Une première hypothèse, de portée générale, voit dans les aberrations chromosomiques radio-induites un important mécanisme de mutation par lequel les populations cellulaires des organes des mammifères subiraient des altérations ou des réductions d'effectif de plus en plus importantes avec l'âge, aboutissant à la maladie ou à la mort. Cependant, les faits n'apportent guère de confirmation^{339,340}. Les altérations métaboliques délétères des cellules parenchymateuses de mammifères ayant survécu à des radiolésions n'ont pu être rattachées directement à des remaniements chromosomiques induits. On trouverait peut-être du matériel pour des études de cette nature dans les clones de cellules porteuses d'aberrations chromosomiques qui repeuplent le sang périphérique et les tissus hématopoïétiques des hommes et des rongeurs survivant à de fortes doses d'irradiation^{131,135,222,341-344}, mais on n'a pas encore comparé les altérations de la capacité fonctionnelle spécifique de l'activité enzymatique de ces cellules anormales avec celles de populations non irradiées. Tout ce qu'on peut dire est qu'il semble, au moins superficiellement, que leur fonctionnement soit normal.

287. Dans la leucémie granulocytaire chronique humaine, y compris les cas présumés radio-induits, les taux de phosphatase alcaline sont toujours réduits dans les leucocytes leucémiques, qui portent également un chromosome 21 anormal (le chromosome Philadelphie)³⁴⁵. On ignore si cette carence enzymatique a un effet nuisible sur les cellules atteintes.

288. On ne possède que des données très schématiques sur les altérations enzymatiques associées aux anomalies chromosomiques constitutionnelles de l'homme (voir le rapport de 1966)³. La trisomie 21 (syndrome de Down ou mongolisme) s'accompagne d'une production accrue de certains enzymes leucocytaires³⁴⁶⁻³⁴⁸, et d'altérations du métabolisme du tryptophane³⁴⁹, mais il s'agit peut-être d'une altération générale des mécanismes régissant la synthèse de l'ARN ou des protéines, plutôt que d'un trouble structuralement localisé³⁵⁰. On a signalé des anomalies de la synthèse de l'hémoglobine et de l'haptoglobine chez des sujets constitutionnellement porteurs de chromosomes anormaux du groupe D (n^{os} 13 à 15) mais, là encore, rien ne permet d'affirmer qu'il ne s'agit pas d'une simple dysfonction d'un mécanisme régulateur³⁵¹⁻³⁵³. Dans les anomalies du chromosome X de l'homme, aucune altération métabolique spécifique des cellules atteintes n'a pu être mise en évidence; il semble que le chromosome X anormal n'a pas d'activité génétique dans ces cellules³⁵⁴. On ignore donc presque tout des effets métaboliques des anomalies chromosomiques des cellules humaines.

2. — Mutation somatique et mort cellulaire

289. Quant aux rapports entre les aberrations chromosomiques radio-induites et la mort cellulaire, les renseignements sont plus abondants. Ils portent en grande partie sur la mort dite reproductive *in vitro* (par exemple inaptitude à subir une mitose complète ou à proliférer suffisamment pour produire un clone viable), par opposition à la mort en interphase (par exemple la mort de cellules non proliférantes), et ce fait peut être important lorsqu'on cherche à apprécier l'intérêt de telles recherches pour l'étude des effets des rayonnements sur le corps humain. D'une façon générale, les courbes dose-réponse aux rayons X sont analogues lorsque les réponses mesurées sont la survie reproductive et la production d'anomalies chromosomiques dans certains systèmes cellulaires^{140,355} et il y a de bonnes raisons de penser que certaines formes d'aberrations chromosomiques peuvent aboutir à la mort cellulaire (par. 24 à 50).

290. Cependant, certaines expériences ont fait apparaître des contradictions, tant dans la forme des courbes, ce qui fait penser à des mécanismes de guérison et de réparation, que dans l'effet de diverses variables. Ainsi, dans certains cas, des mécanismes sans rapport avec les aberrations chromosomiques peuvent apparemment provoquer la mort reproductive à la suite d'une radio-lésion^{140,197}. Mutation somatique et mort cellulaire sont peut-être à la base de divers effets somatiques des rayonnements ionisants sur l'organisme des mammifères, l'altération chromosomique étant l'indice visible du siège de la lésion primaire; mais toute quantification fondée sur les faits actuellement connus et visant à exprimer une relation entre ces phénomènes pourrait sembler bien simpliste dans quelque temps.

3. — Mutation somatique et réduction de la longévité

291. On s'est beaucoup demandé si les aberrations chromosomiques ne joueraient pas un rôle de médiateur dans le processus de vieillissement. L'expérimentation animale a montré depuis longtemps que l'irradiation abrège la vie et on a étudié de ce point de vue divers paramètres radiologiques³⁵⁰, mais il reste à savoir si cet effet s'exerce par l'intermédiaire d'une fréquence accrue de maladies déterminées ou s'il traduit une accélération d'un processus général et non spécifique de vieillissement. Lorsque le phénomène est nettement en rapport avec une fréquence accrue des tumeurs, on peut lui appliquer les considérations qui seront développées sous la rubrique 4 suivante. D'autre part, si l'on admet l'existence d'un phénomène non spécifique de vieillissement, le rôle des aberrations chromosomiques dépend de la nature théorique de cette sénescence. Ainsi, si l'on considère que le vieillissement radio-induit des tissus et des organes résulte de mutations aboutissant à la mort ou à la dysfonction de cellules irremplaçables ou à la mort reproductive de cellules nécessaires au renouvellement tissulaire, il est évident que les aberrations chromosomiques pourraient jouer un rôle central. De même, si l'on attribue le vieillissement à des mécanismes auto-immunitaires médiatisés par des "clones interdits" résultant de mutations somatiques (par. 317), une base chromosomique est envisageable³⁵⁷⁻³⁵⁹. A l'inverse, les théories du vieillissement qui font appel à des processus dégénératifs extracellulaires comme la multiplication des liaisons transversales du collagène³⁶⁰ sembleraient exclure toute participation chromosomique.

292. Relativement peu de chercheurs se sont attaqués expérimentalement à ces questions. Développant les idées et les techniques de ses prédécesseurs^{339,361,362}, Curtis a démontré dans une série d'études sur la souris³⁴⁰ l'existence d'une corrélation directe entre la diminution de la longévité et la fréquence des aberrations chromosomiques dans les cellules hépatiques. Ce rapport a été observé après des irradiations de nature et d'intensité diverses, ainsi que sur des lignées de souris dont la longévité naturelle était différente. Curtis a réuni ces données pour appuyer la théorie du vieillissement par mutations somatiques, qui admet que la diminution radio-induite de la durée de vie est le résultat direct des aberrations chromosomiques provoquées par l'irradiation. Cette conclusion a été contestée pour diverses raisons, dont l'absence de corrélation entre les remaniements chromosomiques et la dysfonction hépatique et la préservation d'une longévité normale chez des souris auxquelles on avait administré des produits chimiques provoquant des aberrations chromosomiques dans les cellules hépatiques³⁶³. Kohn³⁶⁰ estime que les aberrations observées sont peut-être la conséquence plutôt que la cause des altérations métaboliques ou des maladies associées à la mortalité prématurée.

293. On ne possède pas de données analogues obtenues sur l'homme, encore qu'on ait constaté, dans une population humaine nombreuse, une fréquence accrue de l'aneuploïdie dans les cultures de lymphocytes périphériques des sujets les plus âgés (par. 78). Cependant, cet accroissement porte sur des fréquences toujours faibles et il ne s'accompagne pas d'une multiplication des aberrations structurales. Faute d'une définition généralement acceptée du vieillissement, les rapports entre la diminution radio-induite de la longévité des animaux d'expérience et les processus liés à l'âge dans les populations humaines sont difficiles à apprécier. Même si l'on admet l'existence de tels rapports, il importe d'en donner des preuves expérimentales plus nombreuses permettant de mettre en relation spécifique le vieillissement radio-induit et les aberrations chromosomiques, par opposition avec d'autres mécanismes concevables.

4. — Mutation somatique et cancérisation

294. C'est dans le domaine de la transformation maligne que l'on possède le plus de renseignements sur les effets biologiques provoqués chez l'homme par les altérations chromosomiques radio-induites des cellules somatiques. On sait depuis longtemps que les rayonnements ionisants provoquent des aberrations chromosomiques et qu'ils donnent naissance à des tumeurs chez l'homme et chez l'animal. Comme, d'autre part, des altérations chromosomiques ont été mises en évidence dans presque toutes les tumeurs étudiées à l'aide des techniques cytogénétiques modernes, d'anciennes conceptions sur le rôle étiologique des aberrations chromosomiques³⁶⁸ ont repris consistance et il paraissait tout indiqué de supposer que les tumeurs radio-induites sont la conséquence directe des aberrations chromosomiques radio-induites. De nombreux faits apportent une confirmation au moins indirecte à cette hypothèse, mais il s'est révélé extrêmement difficile d'établir des relations quantitatives précises entre la fréquence des aberrations et la fréquence des tumeurs chez les sujets irradiés. Dans les paragraphes qui suivent, nous résumerons brièvement les faits qui tendent à prouver l'existence d'une relation, tout en soulignant certaines insuffisances des données et de leur interprétation.

295. Il est bien établi que de nombreux agents et états qui provoquent des aberrations chromosomiques sont également tumorigènes. Non seulement les rayonnements ionisants, mais aussi la lumière ultraviolette, un certain nombre de virus oncogènes et plusieurs produits chimiques cancérigènes possèdent cette double propriété (par. 53 et 56).

296. Des virus tumoraux à ADN et à ARN, y compris le virus de Rous, des adénovirus, le SV40 et le polyome^{92,98,101,304} produisent des aberrations chromatidiques dans les cultures de cellules humaines et animales (par. 56). Il est intéressant de noter que, si la souche Schmidt-Ruppin du virus de Rous provoque de telles anomalies dans les cultures de leucocytes humains et produit des tumeurs chez l'animal d'expérience, la souche Bryan du même virus, utilisée dans les mêmes circonstances, ne donne ni l'un ni l'autre résultat¹⁰³.

297. Le benzène, qui est sans doute le mieux étudié des produits chimiques leucérogènes pour l'homme, semble également capable de causer des remaniements chromosomiques dans les cellules humaines³⁰⁵⁻³⁰⁷. Le tétrachlorure de carbone et d'autres cancérigènes hépatiques provoquent dans le foie des rongeurs à la fois des tumeurs et des aberrations chromosomiques³⁰⁸⁻³¹⁰. En revanche, plusieurs autres produits chimiques mutagènes, qui déclenchent des aberrations chromatidiques dans les cellules humaines (par. 53), n'ont pas de propriétés cancérigènes démontrées.

298. On sait maintenant que, dans plusieurs maladies humaines rares (syndrome de Bloom, syndrome de Toni-Debré-Fanconi, et peut-être ataxie-télangiectasie et xeroderma pigmentosum), qui se caractérisent par une propension constitutionnelle aux aberrations chromosomiques spontanées se manifestant sous forme d'altérations chromatidiques dans les cultures de leucocytes, on observe parallèlement une fréquence accrue des leucémies et des lymphomes^{340,371,372}. Ces faits, observés avec divers agents et états morbides, semblent indiquer que le dommage génétique traduit par les aberrations chromosomiques pourrait être un mécanisme commun par lequel la plupart, sinon la totalité, des agents cancérigènes exercent leur effet.

299. La fréquence des anomalies chromosomiques dans les tumeurs a été invoquée à l'appui de cette thèse. Il est certain que la plupart des néoplasmes, radio-induits ou non, présentent de telles aberrations. C'est ce que confirment de nombreuses études effectuées récemment³⁷³⁻³⁸¹ : sauf dans certaines leucémies humaines aiguës et dans certaines leucémies virales des rongeurs, presque toutes les tumeurs des mammifères se caractérisent par des altérations chromosomiques lorsqu'elles ont atteint des dimensions macroscopiques.

300. En outre, les cellules néoplasiques porteuses de ces anomalies se présentent souvent comme des lignées ou des clones, surtout dans les leucémies, mais aussi dans de nombreuses tumeurs solides. En fait, la tumeur entière se compose souvent d'un clone unique, dont toutes les cellules présentent la même altération du caryotype, ou d'un petit nombre de clones, dont les remaniements chromosomiques sont en général voisins. Ce phénomène a permis de supposer qu'une tumeur pourrait être entièrement constituée par la progéniture d'une unique cellule aberrante^{344,382}, à qui son caryotype modifié conférerait des possibilités privilégiées de prolifération. Par la suite, d'autres clones pourraient se

former, et même prédominer, grâce aux avantages sélectifs supplémentaires résultant de nouvelles modifications caryotypiques. Des études séquentielles effectuées sur des cancers humains ont apporté des arguments en faveur du rôle des altérations chromosomiques dans le développement progressif des tumeurs³⁸²⁻³⁸⁶.

301. Cependant, on continue à se demander si les remaniements chromosomiques en question sont primaires ou secondaires. Sont-ils la cause initiale de la cancérisation ou n'interviennent-ils que dans sa progression ultérieure? En effet, les altérations observées dans une tumeur sont en général différentes de ce que l'on constate dans une autre, même si les deux néoformations sont cliniquement et histologiquement identiques³⁷³⁻³⁸¹. D'une façon générale, aucun type de néoplasme des mammifères ne se caractérise par une anomalie chromosomique déterminée. Ce fait, joint à l'existence de leucémies et même de quelques tumeurs solides^{373,380,387}, sans altérations chromosomiques, a conduit de nombreux chercheurs à conclure, sans rencontrer d'ailleurs l'unanimité^{373,370}, que les remaniements chromosomiques observés dans la plupart des tumeurs sont des phénomènes secondaires se surajoutant à un processus néoplasique déjà commencé. Cette conclusion n'exclut d'ailleurs pas la possibilité d'un rôle étiologique revenant à une ou plusieurs³⁸⁸ altérations génétiques; celles-ci pourraient simplement être inframicroscopiques.

302. Faisant exception à ce qui vient d'être dit, la leucémie granulocytaire chronique humaine présente, dans 90 à 95 p. 100 des cas typiques, un caryotype atteint de la même anomalie appelée chromosome Philadelphie (Ph¹), c'est-à-dire un chromosome 21 privé d'environ la moitié de son bras long. Cette altération n'est pas innée, mais acquise⁴⁰⁸; généralement limitée aux cellules hématopoïétiques cancérisées (myéloïdes, mégacaryocytaires et érythroïdes), elle est absente dans les lymphocytes et autres tissus³⁷⁴. Chez les individus irradiés non leucémiques, on trouve occasionnellement un chromosome Ph¹ dans les tissus extra-médullaires (par. 309), et le phénomène semble avoir eu un caractère familial dans deux cas sur lesquels on ne possède qu'une documentation insuffisante^{389,390}.

303. Lorsqu'il est présent dans des cellules cancéreuses, le chromosome Philadelphie est en association univoque avec la leucémie granulocytaire chronique, encore qu'il ait été exceptionnellement observé dans des troubles apparentés de l'érythropoïèse comme l'érythrémie³⁸⁹. On le trouve pendant tout le cours de la maladie, avec superposition de nouvelles altérations caryotypiques dans les phases tardives. Pendant les rémissions, alors que les cellules myéloïdes immatures disparaissent du sang périphérique, le Ph¹ n'est pas facile à mettre en évidence dans les cultures de leucocytes périphériques, mais il est toujours décelable dans les cellules médullaires en voie de division³⁷³.

304. La régularité de l'association entre le chromosome Philadelphie et la leucémie granulocytaire chronique a fait penser que, dans ce cas, l'altération chromosomique est le phénomène primaire et que la survenue de cette aberration dans une cellule mère médullaire participe directement au déclenchement du processus néoplasique.

305. On pourrait faire la même supposition en ce qui concerne les types relativement rares d'autres tumeurs humaines et animales dans lesquelles une cer-

taine partie des cas semblent présenter des altérations chromosomiques caractéristiques³⁰³⁻³⁰⁷. Ces formes tumorales comprennent la macroglobulinémie de Waldenstrom, le lymphome de Burkitt, le myélome multiple, certaines tumeurs gonadiques humaines et diverses leucémies du rat et de la souris. Dans les trois premiers cas, par exemple, un certain nombre de sujets ont été trouvés porteurs d'un grand chromosome "marqueur" anormal, analogue à un chromosome A (N^{os} 1 à 3) [tumeurs de Burkitt et de Waldenstrom], ou analogue à un grand chromosome D (N^{os} 13 à 15) [myélome multiple].

306. Cependant, dans aucune de ces tumeurs humaines ou animales, la régularité de l'altération chromosomique observée dans chaque cas particulier n'a jamais atteint celle que l'on constate avec le chromosome Ph¹ de la leucémie granulocytaire chronique. Le plus souvent, l'anomalie caractéristique de la néoplasie se rencontre dans moins de la moitié des cas. Il est donc beaucoup plus difficile de supposer que l'altération chromosomique joue un rôle causal.

307. A vrai dire, il est encore impossible d'affirmer catégoriquement qu'aucune altération chromosomique soit un facteur primaire dans aucune transformation néoplasique. Il faudra attendre pour cela que des anomalies métaboliques déterminées (dont on connaît le rôle critique dans le déclenchement du processus néoplasique) aient pu être attribuées avec certitude à des remaniements chromosomiques bien définis. Dans l'état actuel des connaissances, on peut tout au plus penser, devant leur manque de constance d'un cas à l'autre, que les altérations observées dans la plupart des néoplasmes sont vraisemblablement des phénomènes secondaires, tandis que le chromosome Philadelphie, constamment et spécifiquement associé à la leucémie granulocytaire chronique, participe probablement à l'étiologie de cette maladie.

308. Les tumeurs radio-induites ne font pas exception à ce qui vient d'être dit. Apparemment, elles présentent toutes, ou presque toutes, des altérations chromosomiques, mais variables d'un cas à l'autre^{344,345,366,370,398,399}. En outre, tous les clones porteurs de remaniements chromosomiques radio-induits ne sont pas nécessairement cancéreux : chez des êtres humains et des animaux fortement irradiés, on a trouvé dans les tissus hématopoïétiques des clones portant pendant de longues périodes des stigmates d'altérations chromosomiques radio-induites, mais sans caractère néoplasique et fonctionnant normalement^{131,135,222,341-344}. C'est précisément la fréquence de ces clones non leucémiques qui a empêché d'utiliser l'étude des chromosomes pour pronostiquer l'apparition de la leucémie chez les individus irradiés, encore que, en l'absence de toute irradiation, la présence d'un clone de cellules médullaires portant une anomalie chromosomique semble indiquer avec une bonne certitude qu'un trouble préleucémique est en train d'évoluer vers la leucémie caractérisée³⁴¹.

309. Le chromosome Philadelphie est présent dans les cas de leucémie granulocytaire chronique qui semblent être radio-induits^{345,400,404}, tout comme dans ceux qui n'ont aucun antécédent d'irradiation. Chez des individus irradiés non leucémiques, on l'a observé, en cellules uniques ou en clones, dans des lymphocytes périphériques et dans des cellules de la peau^{135,406}, mais jamais dans la moelle osseuse, sauf peut-être à une exception près²²³. Comme il semble que le chromosome Ph¹ n'ait d'effet cancérogène que dans une cellule mé-

dullaire mère, il sera particulièrement intéressant de suivre les individus chez qui on le trouve dans cette cellule, afin de déterminer si une leucémie se manifeste ultérieurement.

310. En plus de toutes ces incertitudes, l'absence de données quantitatives sur le rôle des altérations chromosomiques dans la cancérisation radio-induite provient également du fait qu'il est difficile d'obtenir des courbes dose-réponse précises pour les aberrations et pour la production de tumeurs. Tout ce qu'on peut dire, d'une façon générale, c'est que les deux phénomènes semblent augmenter de fréquence avec la dose. La production de tumeurs par les rayonnements ionisants est un problème complexe qui a été examiné en détail par le Comité dans son rapport de 1964³⁹². Outre l'influence de variables comme la qualité du rayonnement, le débit de dose et la distribution de la dose sur l'ensemble du corps, il faut également tenir compte de mécanismes indirects qui pourraient intervenir dans la cancérogénèse radiologique⁴⁰⁷⁻⁴¹⁰. Citons notamment une activation de virus oncogènes, une inhibition de la réponse immunitaire, une perturbation des productions hormonales, une destruction cellulaire non spécifique et une stimulation de processus régénérateurs.

311. Au niveau de la cellule individuelle irradiée, on doit naturellement prendre en considération, non seulement le dommage génétique direct, mais aussi l'éventualité d'une sensibilité accrue à l'invasion par un virus oncogène⁴⁰⁸, à des mutations "spontanées"²⁸⁰, ou à la mort reproductive⁴⁰⁹. Les preuves incriminant les virus dans beaucoup de tumeurs radio-induites se sont accumulées depuis quelque temps⁴¹⁰, mais la diversité de tous ces facteurs ne permet toujours pas de prévoir avec certitude la fréquence des tumeurs qui feront suite à une irradiation déterminée.

312. De même, bien que certaines observations *in vivo* et de nombreuses expériences *in vitro* aient fourni des données quantitatives sur le rapport entre les doses de rayonnement et la production d'aberrations chromosomiques dans les cellules humaines et animales, la qualité du rayonnement et le débit de dose introduisent des variations importantes. En outre les résultats quantitatifs obtenus *in vivo* sont sans doute affectés par la fréquence de la division des cellules étudiées chez le sujet irradié^{218,302}.

313. Si l'on considère l'ensemble de ces variables, il n'est pas surprenant que les connaissances actuelles ne permettent pas d'établir des rapports quantitatifs précis, chez l'homme ou chez l'animal, entre une irradiation donnée, son rendement en aberrations chromosomiques et le nombre ou la nature des tumeurs à attendre par la suite. Il est intéressant de constater que l'EBR des neutrons par rapport aux rayons X semble être comparable pour la production de tumeurs⁴⁰⁷ et d'aberrations chromosomiques, du moins dans certaines circonstances. De même, plusieurs études indiquent que le Thorotrast, dont la localisation primaire est dans le système réticulo-endothélial, produit à la fois des leucémies et des hémangio-endothéliomes, ainsi que des altérations chromosomiques décelables dans les lymphocytes. Au contraire, le radium, qui se fixe dans l'os, provoque des sarcomes ostéogènes plus fréquemment que des leucémies et altère moins souvent les chromosomes des lymphocytes^{170,224,268,411,412}.

314. En réalité, on n'a guère abordé l'étude expérimentale directe des rapports quantitatifs entre les

aberrations chromosomiques et la fréquence des tumeurs. Dans une recherche⁴¹³ où l'on a comparé les effets de divers débits de dose sur le foie de la souris, les aberrations chromosomiques étaient plus nombreuses aux débits élevés, mais la fréquence ultérieure des hépatomes plus faible qu'aux débits inférieurs. Les auteurs supposent que les débits élevés ont un effet léthal sur les cellules, lui-même associé à des aberrations chromosomiques visibles, le tout tendant à éliminer les cellules potentiellement cancéreuses de la population survivante.

315. *Résumé.* — Chez l'homme comme chez l'animal, les aberrations chromosomiques radio-induites et les tumeurs radio-induites sont régulièrement associées. Les altérations chromosomiques sont peut-être la trace visible de lésions intra-cellulaires participant à la transformation néoplasique. Toutefois, le mécanisme exact de la radio-cancérisation reste très obscur et, sauf peut-être dans la leucémie granulocytaire chronique, on ne peut actuellement se fonder sur le nombre et la nature des aberrations chromosomiques radio-induites chez un sujet irradié pour évaluer avec certitude le risque d'une néoplasie ultérieure.

5. — Mutation somatique et déficience immunitaire

316. On a évoqué à la fois des mutations et un dépeuplement cellulaire pour expliquer les troubles et les déficiences immunitaires, le tout pouvant résulter d'aberrations chromosomiques radio-induites.

317. Certes, les rayonnements peuvent produire une déficience immunitaire aiguë en détruisant les cellules du système lymphoïde⁴¹⁴, mais on ignore dans quelle mesure cet effet passe par l'intermédiaire d'aberrations chromosomiques. On ne sait pas davantage si la tendance à l'aggravation de la déficience immunitaire qui se manifeste avec l'âge est due à un dépeuplement cellulaire ou à des altérations génétiques du système immunitaire. Cependant, dans un système où la division cellulaire est apparemment indispensable à l'exercice des fonctions physiologiques, les effets délétères des aberrations chromosomiques devraient pouvoir se voir facilement.

318. On a émis l'hypothèse que les maladies auto-immunes de l'homme pourraient provenir de mutations somatiques intéressant le système lymphoïde. Par exemple, l'analyse statistique de la distribution par âge et par sexe de l'arthrite rhumatoïde, du lupus érythémateux, de la sclérose en plaques et d'autres maladies vraisemblablement auto-immunes a conduit Burch⁴¹⁵, développant les idées de Burnet⁴¹⁶ et d'autres, à penser qu'une mutation somatique est à l'origine des "clones interdits" de cellules lymphoïdes capables de réagir contre le "self" et de susciter la maladie cliniquement manifeste. Ces théories ne présupposent pas nécessairement que les rayonnements soient l'agent mutagène ou que les aberrations chromosomiques visibles soient la seule traduction d'un dommage génétique, mais ces possibilités existent évidemment.

319. Il convient de remarquer qu'au moins une des maladies rares de l'homme³⁶⁶⁻³⁷¹ qui se caractérisent par une fragilité accrue des chromosomes, c'est-à-dire l'ataxie-télangiectasie, est également associée à une déficience immunitaire⁴¹⁶. Par contre, les phénomènes immuno-pathologiques ne jouent pas un rôle de premier plan dans les deux autres troubles s'accompagnant d'un

excès de rupture spontanée des chromosomes dans les cultures de lymphocytes, à savoir l'anémie de Fanconi et le syndrome de Bloom, mais ce phénomène n'a pas été suffisamment étudié⁴¹⁷.

320. En résumé, les faits épidémiologiques ou expérimentaux actuellement connus ne permettent pas de rapporter directement les troubles ou déficiences immunitaires de l'homme ou de l'animal à des aberrations chromosomiques d'origine radioactive avérée.

D. — CONCLUSIONS

321. Pour ce qui est des aberrations chromosomiques dans les cellules germinales, il y a peu de chose à ajouter aux conclusions dégagées par le Comité dans son rapport de 1966³. Il faut simplement souligner la nécessité d'étudier davantage les cellules humaines en méiose afin d'obtenir de meilleures indications sur la fréquence des translocations spontanées et sur leurs conséquences génétiques.

322. Au niveau des cellules somatiques, on s'efforce constamment de rapporter certaines anomalies chromosomiques constitutionnelles de l'homme à des déviations métaboliques déterminées, mais il n'est résulté qu'une somme très réduite de renseignements sur les relations éventuelles entre les altérations ou les dysfonctions géniques, d'une part, et les altérations ou la délétion d'un chromosome ou d'un fragment de chromosome déterminés. Du fait qu'il est maintenant établi qu'il existe des clones contenant des caryotypes anormaux dans les leucocytes du sang périphérique d'individus précédemment irradiés, un moyen s'offre d'étudier en détail le métabolisme d'une grande variété de cellules porteuses d'aberrations chromosomiques. Rien n'a été publié sur ce sujet, et c'est regrettable, car de tels travaux permettraient non seulement de préciser la variété d'effets délétères que l'on peut attendre d'aberrations dans les cellules somatiques, mais aussi de dresser une carte plus complète de la garniture chromosomique humaine.

323. Il est prévisible *a priori* que certains types d'aberrations chromosomiques sont létaux et contribuent par là au dépeuplement cellulaire. Cependant, il est encore impossible de préciser quantitativement ceux de ces types qui sont les plus meurtriers pour les cellules somatiques humaines.

324. Lorsqu'on s'efforce de rapporter à des altérations chromosomiques certaines manifestations somatiques déterminées comme la déficience immunitaire ou la diminution de la longévité, le problème devient encore plus complexe. Un rôle hypothétique a été attribué aux mutations somatiques radio-induites, mais on manque de preuves expérimentales et l'on peut aussi incriminer des mécanismes ne faisant pas intervenir de mutations.

325. Le rôle des aberrations chromosomiques dans l'étiologie des maladies néoplasiques est également très obscur. Dans le cas de la leucémie myéloïde chronique, une aberration chromosomique déterminée (le chromosome Ph¹) peut être sérieusement mise en cause. D'autres anomalies chromosomiques sont peut-être à incriminer dans d'autres formes de transformation néoplasique, mais il est difficile de croire à une relation simple de cause à effet lorsque l'on considère que la plupart des tumeurs présentent une grande diversité d'aberrations chromosomiques, alors que d'autres en sont complètement exemptes. Les résultats contradictoires de l'observation s'expliquent peut-être par le fait que beaucoup de chemins mènent à une même issue biologique. Si l'évolution maligne se déroule en plusieurs

phases, il est possible qu'une altération radio-induite du génome crée un milieu plus favorable à l'apparition d'autres altérations conditionnantes, soit par une sensibilité accrue à un virus oncogène, soit par une propension plus grande à des erreurs "spontanées" de la mitose, soit par le jeu d'un autre mécanisme. Tant que les mécanismes fondamentaux de la cancérogénèse radio-active ne seront pas mieux connus, il sera difficile de définir plus précisément le rôle des aberrations chromosomiques dans ce processus.

VI. — Conclusions générales

A. — UTILISATION DES RENDEMENTS EN ABERRATIONS POUR LA DOSIMÉTRIE BIOLOGIQUE

326. La possibilité de remplacer, ou le cas échéant de compléter les méthodes physiques par des méthodes biologiques pour estimer la dose d'irradiation reçue par un sujet présente un intérêt évident, surtout en cas d'accident. Les estimations rapides de la dose d'irradiation au moyen des dosimètres photographiques individuels que portent les personnes qui travaillent sous rayonnement sont sujettes à des erreurs importantes, surtout si l'on en est réduit à des hypothèses sur la protection que peuvent offrir des objets interposés entre le sujet irradié et la source de rayonnement. En outre, il arrive souvent que l'irradiation ne soit pas uniforme sur l'ensemble du corps, ce qui entraîne des complications lorsque le système dosimétrique se compose essentiellement d'un récepteur ponctuel.

327. Lorsqu'il se produit des accidents de criticité, les mesures physiques sont faites *a posteriori* au cours d'un "incident" qu'on a reconstitué pour essayer d'obtenir une valeur suffisamment approchée de la dose reçue au cours de l'accident réel. Quant aux méthodes biologiques étudiées en vue de leur utilisation en dosimétrie, elles ont donné jusqu'à présent des résultats décevants. Plusieurs possibilités ont été examinées^{276,418}, notamment l'étude des métabolites excrétés dans l'urine et celle de la fréquence des lymphocytes à noyaux bilobés ou doubles, ou des neutrophiles contenant des particules capables de fixer certains colorants, mais pour aucun de ces paramètres biologiques on n'a pu démontrer de variation constante en fonction de la dose de rayonnement.

328. Du point de vue qualitatif, il est hors de doute que la présence d'un nombre significatif d'aberrations chromosomiques, surtout du type dicentrique et annulaire, peut traduire une irradiation antérieure. On a vu, en effet, que l'apparition spontanée *in vivo* d'une aberration dicentrique ou annulaire dans les cellules sanguines est un événement extrêmement rare chez les centaines d'individus qui ont été examinés de ce point de vue. Elles se produisent au plus une fois sur 2 000 cellules, tandis qu'on peut en attendre 20 ± 5 dans le même nombre de cellules prélevées sur un ou plusieurs individus ayant reçu une dose corporelle totale équivalente à une dose de rayons X de 10 rads. La fréquence de ces aberrations ne semble pas dépendre de l'exposition antérieure à des agents infectieux ou chimiques (sauf dans certains cas très particuliers). Elle constitue donc un test utile de dépistage des irradiations antérieures, soit dans une population, soit chez un individu donné. En outre, étant donné qu'une partie au moins de la population lymphocytaire a une grande longévité, ces aberrations sont décelables de nombreuses années après l'événement qui les a provoquées.

329. Un bon exemple récent¹⁶ de cet emploi du rendement en aberrations chromosomiques est fourni par l'examen d'un sujet qui, d'après son détecteur photographique individuel, avait reçu une dose de 300 rads. L'examen des chromosomes a permis d'affirmer qu'il n'avait pas reçu une dose importante de rayonnements, car il n'y avait pas d'anomalies dans les cultures de cellules sanguines ou dans les préparations directes de cellules médullaires. Il a donc fallu supposer que le film était défectueux ou avait été exposé alors que le sujet ne le portait pas. En pareil cas, puisqu'il est impossible de reconstituer les circonstances du présumé "accident", et par conséquent de contrôler la validité des données fournies par le détecteur photographique, l'analyse chromosomique est d'un intérêt évident.

330. Par rapport aux méthodes physiques, les principaux avantages des méthodes biologiques de mesure de la dose absorbée par l'homme résultent de leur caractère direct et de leur disponibilité permanente. En outre, il n'est pas nécessaire de connaître, pour extrapoler à partir d'elles, les efficacités biologiques relatives des divers rayonnements reçus au cours d'une irradiation mixte. Enfin, un dosimètre biologique est en soi plus proche d'un degré du problème réel qui consiste à évaluer le dommage immédiat et les dangers futurs. Dans le cas particulier d'un dosimètre constitué par les aberrations chromosomiques, on peut sans doute ajouter le fait que ces aberrations sont tenues pour responsables d'au moins une certaine proportion des morts cellulaires consécutives à l'irradiation, qu'elles constituent des mutations et qu'elles semblent généralement susceptibles de jouer au moins un certain rôle dans l'apparition des effets somatiques tardifs. Soulignons toutefois que, dans l'état actuel des connaissances, aucune relation ne peut être établie entre le rendement en aberrations et un effet biologique déterminé et que la présence d'un petit nombre d'aberrations chromosomiques dans les cellules sanguines périphériques ne saurait donc en aucun cas être considérée comme un signal d'alarme médical.

331. L'idée d'utiliser les aberrations chromosomiques plutôt que d'autres systèmes biologiques comme dosimètres procède, en premier lieu, de la constatation que la garniture chromosomique humaine est extrêmement sensible et que la méthode a un haut pouvoir de résolution puisqu'elle permet de déceler l'effet de doses voisines de, ou inférieures à, 5 rads, et, en second lieu, du fait que le rendement en aberrations chromosomiques est étroitement et spécifiquement lié à la dose de rayonnement.

332. Nous avons conclu (par. 138 à 144) que, du point de vue cytologique, le système le meilleur pour la dosimétrie par mesure des aberrations chromosomiques est de loin la série leucocytaire du sang périphérique, à condition de recenser les aberrations de type chromosomique, si possible, au cours de la première mitose suivant l'irradiation. En outre, il est presque certain qu'une mesure des dommages subis par les leucocytes (et plus particulièrement par les petits lymphocytes), qui sont largement distribués dans la plupart des tissus et des régions du corps, doit fournir un bon indicateur de l'effet des rayonnements sur l'ensemble de l'organisme. Cependant, le système présente un certain nombre d'inconvénients, dont la plupart se retrouvent d'ailleurs dans les systèmes physiques de dosimétrie.

333. Un dosimètre demande toujours à être étalonné et, dans le cas des leucocytes du sang périphé-

que, cet étalonnage exigera presque certainement une mise en corrélation précise des réactions de ces cellules *in vitro* et *in vivo*. La référence aux processus qui se déroulent *in vitro* semble d'autant plus nécessaire que les occasions d'examiner des cellules provenant d'individus exposés à des doses diverses d'irradiation du corps entier sont heureusement exceptionnelles : on aura rarement la possibilité d'établir dans de bonnes conditions des courbes dose-réponse *in vivo*, notamment sur les individus bien portants accidentellement exposés. Cependant, des études récentes (par. 199 à 205), utilisant notamment la technique de l'irradiation extracorporelle, indiquent que la réponse *in vitro* est équivalente à la réponse *in vivo*, encore que des confirmations soient évidemment nécessaires.

334. Lorsqu'on travaille *in vitro*, les méthodes physiques fournissent une dosimétrie précise et on trouve toujours, au moins dans un laboratoire donné, un rapport quantitatif constant entre la dose et le rendement en aberrations. Malgré cela, les résultats varient d'un laboratoire à l'autre, aussi bien dans le rendement absolu en aberrations à des niveaux de dose donnés que dans l'allure des courbes dose-réponse. On a maintenant identifié certains des facteurs expliquant ces différences. Lorsqu'on tient compte d'éléments comme la qualité du rayonnement, les méthodes d'irradiation et le temps de culture, on arrive à une concordance satisfaisante entre les résultats obtenus par les divers laboratoires. Toutefois, il est indispensable de continuer à étudier ces facteurs pour parvenir à déterminer des séries de coefficients uniformes permettant d'exprimer la relation entre dose de rayonnement et rendement en aberrations.

335. Plusieurs laboratoires ont fait des études *in vitro* sur la relation entre le débit de dose de rayons X et le rendement en aberrations, et nous pouvons conclure de leurs résultats que cette relation est peu étroite lorsque la durée d'exposition varie de 1 à 30 minutes. Cette caractéristique n'est pas sans importance. Des études analogues utilisant des neutrons de fission montrent que le rendement en aberrations est, comme on pouvait s'y attendre, indépendant du débit de dose et de la durée d'exposition; les neutrons de fission (énergie moyenne de 0,7 MeV) et les neutrons rapides (2,2 MeV et 14 MeV) sont de 2 à 5 fois plus efficaces par rad sous ce rapport que les rayons X de 250 kV.

336. Parmi les études *in vivo*, une seule a porté sur des individus qui ont été soumis à une irradiation uniforme du corps entier exactement mesurée (rayons X de 2 MeV). Dans ce cas, les aberrations dicentriques et annulaires dans les cellules du sang périphérique ont augmenté à peu près proportionnellement à la dose dans l'intervalle étudié (0-50 rads) lorsque les prélèvements étaient effectués immédiatement après l'irradiation, le coefficient de rendement étant de 0,001 par cellule-rad. Pour les besoins de la dosimétrie biologique, l'idéal est une exposition uniforme du corps entier à un rayonnement pénétrant, de telle sorte que toutes les cellules reçoivent à peu près la même dose. Cet idéal n'est évidemment pas souvent réalisé, et la plupart des études *in vivo* portent sur des expositions partielles ou non uniformes, qui posent les plus grands problèmes de dosimétrie.

337. Dans le cas d'une exposition aiguë partielle, le rendement en aberrations dans les cellules sanguines

périphériques dépend nécessairement de plusieurs facteurs. Ce sont notamment la quantité d'énergie reçue par la région du corps intéressée, la durée de l'exposition, la surface et le volume irradiés, la proportion de leucocytes périphériques ainsi exposés, compte tenu du temps que chacun a mis à traverser la zone irradiée, la proportion de leucocytes (lymphocytes extravasculaires) dans la région irradiée, le rythme d'échange de lymphocytes entre le sang et les réserves extravasculaires et le délai qui s'écoule entre l'irradiation et le prélèvement sanguin. Puisque les échanges de lymphocytes entre la circulation sanguine et les réserves extravasculaires semblent appréciables dès les premières heures qui suivent l'irradiation (par. 204), il est encore impossible d'estimer valablement la dose physique d'après l'analyse des rendements en aberrations chromosomiques à la suite d'une exposition partielle.

338. Ce qu'il faut entendre par "dose", lorsqu'il s'agit d'effets ou de conséquences biologiques, est une question qui n'a pas beaucoup de sens dans le cas d'une irradiation corporelle partielle, car, d'une part, les effets dépendent beaucoup de la région du corps qui est exposée et, d'autre part, aucune relation ne peut être établie entre la fréquence des aberrations et un effet somatique donné. En fait, les difficultés que posent les dosimètres dont nous parlons sont sans doute bien moindres qu'avec les récepteurs ponctuels servant aux mesures physiques. Les études qui ont porté sur des individus ayant reçu des expositions corporelles partielles à des débits de dose divers sur des régions analogues du corps ont toujours fait apparaître une proportionnalité stricte entre la dose cutanée mesurée par des méthodes physiques et le rendement en aberrations. Cependant, il n'est pas possible d'établir un rapport simple entre le rendement, d'une part, la dose cutanée et la surface ou région exposée, d'autre part, car le rendement en aberrations varie, du fait des mélanges cellulaires, avec le temps qui s'écoule entre l'irradiation et le prélèvement sanguin au cours des premières 24 heures.

339. De tout cet examen, nous pouvons seulement conclure que, dans le cas d'une exposition corporelle partielle, il faudrait posséder des données beaucoup plus précises sur la structure des populations (et sous-populations) de petits lymphocytes et sur la distribution, la mobilité et la longévité des cellules en question avant qu'il soit possible d'attribuer, à un moment donné, un rendement déterminé en aberrations à la dose absorbée par les lymphocytes. Notons que, de toute façon, dans l'état actuel des connaissances, un rendement en aberrations constaté dans ces cellules ne peut être rapporté qu'à une "dose équivalente d'irradiation du corps entier", exprimée en termes physiques.

340. Il faut souligner à nouveau que les difficultés auxquelles on se heurte dans le cas d'une exposition corporelle partielle n'existent pas dans le cas d'une exposition uniforme du corps entier. En pareille circonstance, il est certain que le rendement en aberrations de type chromosomique des leucocytes du sang périphérique peut donner une mesure précise de la dose reçue. En cas d'exposition accidentelle et non uniforme du corps entier, la fréquence des aberrations dans les cellules sanguines périphériques ne peut fournir que peu de renseignements sur l'hétérogénéité de l'irradiation, mais pourrait plutôt permettre d'estimer la "dose équivalente d'irradiation du corps entier"⁴²⁸. Notons

toutefois que les estimations de la dose font nécessairement intervenir la cinétique de la production d'aberrations, c'est-à-dire les résultats d'expériences *in vitro*, ainsi peut-être que des données sur la forme de la distribution des aberrations entre les cellules.

B. — EVALUATION DES RISQUES

341. Il n'y a rien de nouveau à signaler à propos de la fréquence estimative des aberrations provoquées dans les cellules germinales par les rayonnements et les risques qui en résultent pour les individus et leur descendance. Ce problème a été examiné en détail dans le rapport de 1966³ et la seule indication nouvelle à ajouter est l'observation préliminaire d'une association possible entre les translocations et la déficience reproductive de l'homme. Cependant, aucune conclusion n'est encore possible.

342. Le nombre et la nature des aberrations chromosomiques intéressant les cellules somatiques ne nous fournissent aucun moyen nouveau ou préférable d'estimer les risques, sauf dans un cas très particulier. Dans l'état actuel des connaissances, la mesure du rendement en aberrations chromosomiques des leucocytes périphériques n'autorise aucune conclusion quantitative quant au risque de maladies néoplasiques, de déficiences immunitaires, de moindre longévité, etc. Elle n'apporte ainsi aucun renseignement d'intérêt clinique. Il y a donc peu de chose à ajouter sur ces points aux précédents rapports du Comité. Nous dirons simplement que le rendement en aberrations chromosomiques ne peut servir à mesurer les risques que s'il est le seul indicateur disponible pour obtenir une estimation "physique" de la dose reçue. Par contre, il peut évidemment venir compléter utilement les mesures physiques qui auraient été prises d'autre part.

343. Le cas particulier mentionné au paragraphe précédent est l'association entre la leucémie granulocytaire chronique et la présence du chromosome Ph¹ dans les cellules de la moelle osseuse. Sauf peut-être une exception²²³, cette présence s'accompagne toujours d'une dyscrasie sanguine : dans presque tous les cas, c'est la leucémie granulocytaire chronique et, dans les autres, c'est un trouble comme l'érythémie. Il n'est pas encore prouvé que l'apparition du chromosome Ph¹ dans les cellules médullaires précède la manifestation de la maladie hématologique. Cependant, cette présence, lorsqu'on la constate chez un individu irradié, doit être considérée, dans l'état actuel des connaissances, comme indiquant une probabilité extrêmement élevée de leucémie ultérieure. D'autre part, il convient de souligner que des chromosomes semblables au Ph¹ ont été trouvés dans des cellules isolées et dans des clones de lymphocytes du sang périphérique, ainsi que dans des cellules cutanées d'individus irradiés, sans que cette présence ait encore été suivie d'une transformation néoplasique.

C. — RECHERCHES RECOMMANDÉES

344. La cytogénétique humaine est une discipline encore relativement nouvelle et en pleine expansion. Les développements qui précèdent montrent à l'évidence qu'il lui reste encore beaucoup à faire pour préciser à la fois les réactions des chromosomes humains à l'irradiation et les conséquences des aberrations chromosomiques radio-induites survenant dans les cellules humaines, germinales ou somatiques. Parmi les questions immédiates qui se posent et les problèmes généraux

plus lointains qu'il faut attaquer, nous citerons les suivants :

345. Recherches sur les cellules méiotiques de l'espèce humaine, notamment du point de vue de la fréquence et des conséquences génétiques possibles des aberrations symétriques spontanées qui ne peuvent pas être décelées dans les cellules somatiques.

346. Etude de l'effet des conditions de culture sur le rendement en aberrations dans les leucocytes du sang périphérique, afin de mettre au point une technique normalisée pour les comparaisons entre laboratoires et de dégager des coefficients types de rendement des différentes formes d'aberrations.

347. Etude *in vitro* sur les variations introduites par le débit de dose et la durée d'exposition aux rayonnements à faible TLE et sur l'efficacité relative avec laquelle les aberrations sont produites par des rayonnements qualitativement différents.

348. Il reste à réunir beaucoup de données pour préciser l'intervalle éventuel de sensibilité aux aberrations dans une population humaine et pour déterminer l'influence de l'âge sur la réaction des chromosomes. Ces études pourraient être effectuées *in vitro* sur les éléments figurés du sang.

349. Etude des rapports entre les réactions *in vivo* et *in vitro*, notamment sur les mammifères de laboratoire et, si possible, sur des sujets humains traités par irradiation extracorporelle.

350. Etude des effets de diverses répartitions non uniformes de l'irradiation et caractérisation de la population lymphocytaire de l'organisme, sa distribution, sa structure par âge et son taux de renouvellement.

351. Accumulation de données nouvelles sur le rythme de décroissance du rendement en aberrations en fonction du temps et du schéma d'irradiation. On devra examiner non seulement les variations à long terme intervenant après des semaines, des mois ou des années, mais aussi les modifications qui se produisent dans les quelques heures ou jours suivant l'irradiation. On n'oubliera pas le rôle que peuvent jouer la réponse immunitaire et divers autres facteurs.

352. S'efforcer, dans toute la mesure du possible, d'obtenir des renseignements en examinant des sujets exposés à une irradiation uniforme du corps entier.

353. Etudes sur les différences qualitatives et quantitatives entre les aberrations provoquées, d'une part, par des produits chimiques et des agents infectieux et, d'autre part, par des rayonnements ionisants ; étude de la réaction des leucocytes du sang périphérique (et des cellules de la moelle osseuse) se trouvant aux phases S et G₂ du cycle cellulaire. Les aberrations de type chromatidique induites dans ces cellules sont actuellement trop mal connues.

354. Les progrès qui pourront être réalisés à l'avenir dans tous les aspects de l'étude cytogénétique de la population seront grandement facilités par l'utilisation des techniques de traitement électronique de l'information dans tous les processus de l'analyse cytogénétique. S'agissant des enquêtes menées sur les populations exposées à des agents mutagènes induisant des anomalies chromosomiques, les méthodes classiques continueront à permettre de rassembler une quantité considérable de renseignements précieux, mais les nouvelles méthodes automatisées devraient fournir au cytologue

des outils efficaces et on devrait donc s'efforcer de les exploiter.

355. Il faudrait s'efforcer avec persévérance d'établir une relation entre la nature et la fréquence des aberrations chromosomiques, d'une part, et, d'autre part, des maladies somatiques déterminées. Il convient donc de suivre longuement les individus irradiés, et notamment ceux dont les cellules prolifératives présentent des chromosomes du type Ph^1 et d'autres altérations clonales.

356. Etude sur l'homme et sur l'animal d'expérience des rapports possibles entre la fréquence des aberrations et celle des néoplasmes. A cet égard, il faut souligner qu'on ne possède aucune information directe sur une éventuelle synergie entre les virus oncogènes et les dommages chromosomiques radio-induits. L'étude expérimentale de ce problème est désormais possible.

357. On manque totalement de données permettant d'établir une relation entre les aberrations radio-induites et leurs conséquences dans divers domaines biologiques. Soulignons que l'existence de clones à caryo-

type anormal provenant de cellules cutanées ou médullaires ou de leucocytes d'individus irradiés permet d'effectuer des études métaboliques détaillées sur une grande variété de cellules génétiquement aberrantes. A cet égard, les cellules hybrides humaines-animales^{419,420} pourraient constituer un outil intéressant. Ces travaux présenteront un grand intérêt génétique et fourniront des précisions sur les effets nuisibles à attendre de certaines formes d'aberration.

358. Poursuivre les études indiquant l'existence de différences éventuelles entre diverses espèces de mammifère de laboratoire quant à la réponse *in vivo* des lymphocytes à l'induction d'aberrations chromosomiques.

359. Poursuivre les études sur la réaction à l'irradiation dans des tissus différents et sur la radiosensibilité de différents types histologiques, en utilisant éventuellement d'autres systèmes que des cellules sanguines pour mesurer les rendements en aberrations.

360. Poursuite des études sur la fréquence, la nature et les conséquences des anomalies chromosomiques constitutionnelles chez l'homme.

Tableau I

FRÉQUENCE DES ABERRATIONS DICENTRIQUES CHEZ DES SUJETS "NORMAUX" QUI N'ONT ÉTÉ EXPOSÉS A UNE IRRADIATION QU'À L'OCCASION D'EXAMENS DIAGNOSTIQUES COURANTS

Les 47 sujets de la colonne *c* étaient des malades atteints de spondylarthrite ankylosante et les échantillons ont été prélevés avant tout traitement, mais *peut après* une irradiation à des fins de diagnostic. Les 38 sujets de la colonne *b* faisaient partie d'une population générale et ont servi de témoins pour la population *c*.

Auteurs	Norman et al. ¹¹⁸	Ishihara et Kamatori ¹¹⁹	Evans et Speed ¹²⁰	Norman ⁸⁴	Bloom et al. ¹¹³	Court Brown ²⁸⁴			Sasaki et Miyatake ²⁸⁵
						a	b	c	
Nombre de sujets composant l'échantillon	23	20	200	?	94	438	38	47	11
Nombre de cellules examinées	5784	2875	2400	2295	8847	12420	1060	2269	9510
Nombre d'aberrations dicentriques observées	0	0	0	0	0	7	0	3	2
Fréquence des aberrations dicentriques par cellule	<1 sur 5,8 x 10 ³	<1 sur 2,8 x 10 ³	<1 sur 2,4 x 10 ³	<1 sur 2,3 x 10 ³	<1 sur 8,8 x 10 ³	<1 sur 1,8 x 10 ³	<1 sur 1 x 10 ³	<1 sur 0,76 x 10 ³	<1 sur 4,7 x 10 ³

Tableau II

DOSES PHYSIQUES ET DOSES ESTIMATIVES FONDÉES SUR LE RENDEMENT EN ABERRATIONS DICENTRIQUES DANS LES LEUCOCYTES PÉRIPHÉRIQUES²²⁷

- A. Exposés à un passage à travers un irradiateur extra-corporel ⁹⁰Sr-90Y.
- B. Après plusieurs passages à travers l'irradiateur.

	Dose totale (physique) calculée (reds)	Dose totale estimative d'après la fréquence des aberrations dicentriques (marge de confiance: 80 p. 100)
A. Etudes <i>in vitro</i> : sang prélevé après un seul passage au débit de 3,0 à 15,7 ml/min.	450 ^a 565 ^a 295 ^a 148 ^a	440-490 510-565 245-310 115-175
B. Etudes <i>in vivo</i> : sang prélevé immédiatement après une irradiation extra-corporelle de 4 à 8 heures	120 ^b 120 ^b 240 ^b	145 ^c 180 ^c 230 ^c

^a Dose physique calculée d'après le débit et la quantité de sang ayant traversé l'irradiateur.
^b Dose physique évaluée d'après la quantité de sang, le débit et la durée de l'irradiation.
^c Dose estimative fondée sur la fréquence des aberrations dicentriques observées dans 200-300 métaphases de leucocytes circulant, immédiatement après irradiation.

Tableau III

ABERRATIONS PRODUITES PAR UNE IRRADIATION PARTIELLE UNIQUE AUX RAYONS X (250 kV)
CHEZ DES MALADES ATTEINTS DE SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE¹⁶

Cellules A. — Cellules non endommagées.

Cellules B. — Cellules contenant des aberrations chromatidiques.

Cellules C₁. — Cellules à aberrations chromosomiques instables (annulaires, dicentriques, fragments).

Cellules C₂. — Cellules à aberrations chromosomiques stables.

Dose à la peau (en rads)	Temps écoulé entre l'irradiation et le prélèvement de l'échantillon (en heures)	Nombre total de cellules analysées	Cellules A				Cellules B		Cellules C ₁		Cellules C ₂		Aberrations annulaires et dicentriques		Fragments	
			Modales		Non modales		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
			Nombre	Nombre	Nombre	Pourcentage										
100	0	300	256	13	4,3	22	7,3	6	2,0	3	1,0	5	1,7	2	0,7	
	24	300	266	8	2,7	14	4,7	5	1,7	7	2,3	3	1,0	2	0,7	
150	0	400	349	14	3,5	16	4,0	13	3,3	8	2,0	8	2,0	7	1,8	
	24	500	408	18	3,6	30	6,0	32	6,4	12	2,4	20	4,0	13	2,6	
200	0	250	205	12	4,8	11	4,4	17	6,8	5	2,0	15	6,0	5	2,0	
	24	300	240	7	2,3	21	7,0	27	9,0	5	1,7	16	5,3	13	4,3	
250	0	300	218	8	2,7	33	11,0	24	8,0	17	5,7	11	3,7	14	4,7	
	24	300	221	7	2,3	30	10,0	32	10,7	10	3,3	20	6,7	20	6,7	
300	0	400	319	14	3,5	14	3,5	41	10,3	12	3,0	28	7,0	19	4,8	
	24	350	240	23	6,6	13	3,7	67	19,1	7	2,0	55	15,7	27	7,7	
700	24	100						29	29,0			30	30,0	18	18,0	

Tableau IV

RENDEMENTS EN ABERRATIONS OBSERVÉS CHEZ SEPT MALADES EXPOSÉS À UNE IRRADIATION UNIQUE DU CORPS ENTIER AUX RAYONS X (2 MeV)¹⁶

Cellules A. — Cellules non endommagées.

Cellules B. — Cellules contenant des aberrations chromatidiques.

Cellules C₁. — Cellules à aberrations chromosomiques instables (annulaires, dicentriques, fragments).

Cellules C₂. — Cellules à aberrations chromosomiques stables.

Dose (en rads)	Temps écoulé entre l'irradiation et le prélèvement de l'échantillon (en heures)	Nombre total de cellules analysées	Cellules A				Cellules B		Cellules C ₁		Cellules C ₂		Aberrations annulaires et dicentriques		Fragments	
			Modales		Non modales		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
			Nombre	Nombre	Nombre	Pourcentage										
0																
témoin		700	618	45	6,4	27	3,9	5	0,7	5	0,7	2	0,3	3	0,4	
25	0	800	489	38	6,3	27	4,5	31	5,2	15	2,5	16	2,7	18	3,0	
	24	600	499	31	5,1	30	5,0	23	3,8	17	2,8	16	2,7	11	1,8	
50	0	800	632	56	7,0	26	3,3	61	7,6	25	3,1	37	4,6	27	3,4	
	24	800	637	34	4,3	28	3,5	76	9,5	25	3,1	53	6,6	29	3,6	

Tableau V

FRÉQUENCE COMBINÉE DES ABERRATIONS DICENTRIQUES ET ANNULAIRES DANS DES CULTURES DE SANG PÉRIPHÉRIQUE PRÉLEVÉ IMMÉDIATEMENT OU 24 HEURES APRÈS UNE IRRADIATION DU CORPS ENTIER PAR LES RAYONS X

(2 MeV) 271

Numéro du cas	Dose reçue (rads)	Témoin (100 cellules)	Immédiatement après exposition (200 cellules)	24 h après exposition (200 cellules)
1	25	1	5	3
2	25	0	2	8
3	25	0	9	5
4	25	0	6	7
5	25	0	8	4
6	25	0	5	3
7	50	0	4	15
8	50	0	14	14
9	50	3 ^a	10	15
10	50	1	9	9
11	50	0	11	15
12	50	1	9	7 ^b
13	17	0	2	1
14	28	0	1	4
15	36	0	5	7
16	40	0	8	7

^a Une cellule contenant une aberration dicentrique et une aberration tricentrique a été comptée pour trois dicentriques.

^b Sept aberrations annulaires et dicentriques sur 75 cellules analysées.

Tableau VI

ABERRATIONS DICENTRIQUES ET ANNULAIRES APRÈS IRRADIATION *in vitro* ET *in vivo* (CORPS ENTIER)

Auteurs	Nature du rayonnement	Dose (en rads)	Modalité d'irradiation	Temps de prélèvement (en heures)	Temps de culture (en heures)	Aberrations dicentriques et annulaires par cellule
Evans ²¹²	240 kV, rayons X	25	<i>in vitro</i>		54	0,065
		50				0,15
Gooch <i>et al.</i> ²²⁹	250 kV, rayons X	25	<i>in vitro</i>		72	0,003
		50				0,017
Langlands <i>et al.</i> ²⁷¹	2 MeV, rayons X	25	<i>in vivo</i>	0	53	0,029
		25		24		0,025
		50		0		0,05
		50		24		0,07
Mouriquand <i>et al.</i> ¹⁸⁸	160 kV, rayons X	25	<i>in vitro</i>		72	0,025
		50				0,05
Norman <i>et Sasaki</i> ²⁴⁰	1,9 MeV, rayons X	50	<i>in vitro</i>		50	0,014
Vander Elst <i>et al.</i> ²⁸⁰	220 kV, rayons X	25	<i>in vitro</i>		72	0,009
		50				0,021
Visfeldt ²⁴²	Rayonnement ⁶⁰ Co	50	<i>in vitro</i>		48	0,02

Tableau VII

FRÉQUENCE COMBINÉE DES ABERRATIONS DICENTRIQUES ET ANNULAIRES PAR CELLULE DANS LES LEUCOCYTES PÉRIPHÉRIQUES À DIVERS INTERVALLES APRÈS EXPOSITION À UN RAYONNEMENT MIXTE GAMMA ET NEUTRONS RAPIDES (CULTURES INCUBÉES PENDANT 72 HEURES, LES NOMBRES ABSOLUS SONT ENTRE PARENTHÈSES)

Cas	Dose estimative (rads)	Temps écoulé depuis l'exposition		
		29 mois ¹²⁸	42 mois ¹²⁹	7 ans ²⁸⁸
A	365	0,01 (1)	0,04 (4)	0,02 (2)
B	270	0,01 (1)	0,02 (2)	0,03 (3)
C	339	0,166 (24)	0,02 (2)	0,018 (2)
D	327	0,04 (4)	0,023 (2)	0,07 (2)
E	236	0,013 (1)	0,03 (3)	0,05 (5)
F	68,5	0	0	0
G	68,5	0	0	—
H	22,8	0	0,01 (1)	—

Sur 900 cellules provenant de sujets témoins, on n'a observé aucune aberration dicentrique ou annulaire¹²⁹.

REFERENCES

1. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. General Assembly document, 13th session, Suppl. No. 17 (A/3838). United Nations, N.Y., 1958.
2. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. General Assembly document, 17th session, Suppl. No. 16 (A/5216). United Nations, N.Y., 1962.
3. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. General Assembly document, 21st session, Suppl. No. 14 (A/6314). United Nations, N.Y., 1966.
4. Hsu, T. C., C. M. Pomerat, Mammalian chromosomes *in vitro*. II. A method for spreading the chromosomes of cells in tissue culture. *J. Heredity* 44: 23-29 (1953).
5. Makino, S., I. Nishimura, Water-pretreatment squash technique. *Stain Technol.* 27: 1-7 (1952).
6. Ford, C. E., J. L. Hamerton, A colchicine hypotonic citrate squash sequence for mammalian chromosomes. *Stain Technol.* 31: 247-251 (1956).
7. Rothfels, K. H., L. Siminovitch, An air drying technique for flattening chromosomes in mammalian cells grown *in vitro*. *Stain Technol.* 33: 73-77 (1962).
8. Bender, M. A., X-ray induced chromosome aberrations in normal diploid human tissue cultures. *Science* 126: 974-975 (1957).
9. Puck, T. T., Action of radiation on mammalian cells. III. Relation between reproductive death and induction of chromosome anomalies by X-irradiation of euploid human cells *in vitro*. *Proc. Nat'l. Acad. Sci. (U.S.)* 44: 772-780 (1958).
10. Puck, T. T., Growth and genetics of somatic mammalian cells *in vitro*. *J. Cell. Comp. Physiol.* 52, Suppl. 1: 287-311 (1958).
11. Chu, E. H. Y., N. M. Giles, K. Passano, Types and frequencies of human chromosome aberrations induced by X-rays. *Proc. Nat'l. Acad. Sci. (U.S.)* 47: 830-839 (1961).
12. Bender, M. A., X-ray-induced chromosome aberrations in mammalian cells *in vivo* and *in vitro*. *Int. J. Rad. Biol, Suppl*: 103-118 (1960).
13. Fliedner, T. M., E. P. Cronkite, V. P. Bond *et al.*, The mitotic index of human bone marrow in healthy individuals and irradiated human beings. *Acta Haemat. (Basle)* 22: 65-78 (1959).
14. Moorhead, P. S., P. C. Nowell, W. J. Mellman *et al.*, Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell Res.* 20: 613-616 (1960).
15. Tough, I. M., K. E. Buckton, A. G. Baikie *et al.*, X-ray-induced chromosome damage in man. *Lancet* ii: 849-851 (1960).
16. Buckton, K. E., A. O. Langlands, P. G. Smith, Chromosome aberrations following partial- and whole-body X-irradiation in man. Dose response relationships, pp. 122-135 *in Human Radiation Cytogenetics*. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.
17. Evans, H. J., Chromosome aberrations induced by ionizing radiations. *Int. Rev. Cytol.* 13: 221-321 (1962).
18. Sax, K., The time factor in X-ray production of chromosome aberrations. *Proc. Nat'l. Acad. Sci. (U.S.)* 25: 225-233 (1939).
19. Sax, K., An analysis of X-ray induced chromosomal aberrations in *Tradescantia*. *Genetics* 25: 41-68 (1940).
20. Sax, K., Types and frequencies of chromosomal aberrations induced by X-rays. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* IX: 93-103 (1941).
21. Lea, D. E., *Actions of Radiations on Living Cells*. The University Press, Cambridge, 1955. 2nd edition.
22. Wolff, S., Radiation genetics, pp. 419-475 *in Mechanisms in Radio-biology*. M. Errera, A. Forssberg, eds., vol. I, Academic Press, N.Y. 1961.
23. Wolff, S., K. C. Atwood, M. L. Randolph *et al.*, Factors limiting the number of radiation-induced chromosome exchanges. 1. Distance evidence from non-interaction of X-ray and neutron-induced breaks. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 4: 365-372 (1958).
24. Revell, S. H., The accurate estimation of chromatid breakage, and its relevance to a new interpretation of chromatid aberrations induced by ionizing radiations. *Proc. Roy. Soc. B (Lond.)* 150: 563-589 (1959).
25. Revell, S. H., Evidence for a dose squared term in the dose-response curve for real chromatid discontinuities induced by X-rays, and some theoretical consequences thereof. *Mutation Res.* 3: 34-53 (1966).
26. Howard, A., S. R. Pelc, Synthesis of desoxyribonucleic acid in normal and irradiated cells and its relation to chromosome breakage. *Heredity* 6, Suppl: 261-273 (1953).
27. Lajtha, L. G., On the concept of the cell cycle. *J. Cell. Comp. Physiol.* 62, Suppl.1: 143-145 (1963).

28. Gelfant, S., Patterns of cell division: the demonstration of discrete cell populations, pp. 359-395 in *Methods in Cell Physiology*, vol. II. D. M. Prescott, ed., Academic Press, N.Y., 1966.
29. Evans, H. J., J. R. K. Savage, The relation between DNA synthesis and chromosome structure as resolved by X-ray damage. *J. Cell Biol.* 18: 525-540 (1963).
30. Wolff, S., H. E. Luippold, Chromosome splitting as revealed by combined X-ray and labelling experiments. *Exp. Cell Res.* 34: 548-556 (1963).
31. Evans, H. J., Chromatid aberrations induced by gamma irradiation. I. The structure and frequency of chromatid interchanges in diploid and tetraploid cell of *Vicia faba*. *Genetics* 46: 257-275 (1961).
32. Heddle, J. A., Randomness in the formation of radiation-induced chromosome aberrations. *Genetics* 52: 1329-1334 (1965).
33. Buckton, K. E., P. G. Smith, W. M. Court Brown, The estimation of lymphocyte lifespan from studies on males treated with X-rays for ankylosing spondylitis, pp. 106-114 in *Human Radiation Cytogenetics*. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.
34. Norman, A., Multihit aberrations, pp. 53-57 in *Human Radiation Cytogenetics*. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.
35. Сусков, И. И., Хромосомные aberrации в культуре лейкоцитов человека. Радиочувствительность хромосом и доза-эффект. *Генетика* № 7: 112-118 (1967).
36. Butler, J. W., M. K. Butler, A. Stroud, Automatic classification of chromosomes, II, pp. 261-275 in *Data Acquisition and Processing in Biology and Medicine*, vol. 4. Pergamon Press, N. Y., 1965.
37. Mendelsohn, M. L., T. J. Conway, D. A. Hungerford *et al.*, Computer-orientated analysis of human chromosomes. I. Photometric estimation of DNA content. *Cytogenetics* 5: 223-242 (1966).
38. Mendelsohn, M. L., D. A. Hungerford, B. H. Mayall *et al.*, Computer-orientated analysis of human chromosomes. II. Integrated optical density as a single parameter for karyotype analysis. *Annals N. Y. Acad. Sci.* In press.
39. Neurath, P. W., B. L. Bablouzian, T. H. Warms *et al.*, Human chromosome analysis by computer — an optical pattern recognition phenomenon. *Annals N. Y. Acad. Sci.* 128: 1013-1028 (1966).
40. Gilbert, C. W., A computer programme for the analysis of human chromosomes. *Nature* 212: 1437-1440 (1966).
41. Rutovitz, D., Machines to classify chromosomes, pp. 58-89 in *Human Radiation Cytogenetics*. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.
42. Wald, N., A mechanized microscope for automatic cytogenetic analysis system, pp. 90-93 in *Human Radiation Cytogenetics*. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.
43. Darlington, C. D., M. B. Upcott, Spontaneous chromosome change. *J. Genet.* 41: 297-339 (1941).
44. Buckton, K. E., P. A. Jacobs, W. M. Court Brown *et al.*, A study of the chromosome damage persisting after X-ray therapy for ankylosing spondylitis. *Lancet* ii: 676-682 (1962).
45. Buckton, K. E., M. C. Pike, Time in culture. An important variable in studying *in vivo* radiation-induced chromosome damage in man. *Int. J. Rad. Biol.* 8: 439-452 (1964).
46. Kihlman, B. A., *The Actions of Chemicals on Dividing Cells*. Prentice Hall, Inc., N. J., 1966.
47. Loveless, A., *Genetic and Allied Effects of Alkylating Agents*. Butterworth, London, 1966.
48. Rieger, R., A. Michaelis, *Die Chromosomenmutationen*. Gustav Fischer, Jena, 1967.
49. Biesele, J. J., *Mitotic Poisons and the Cancer Problem*. Elsevier Press, Amsterdam, 1958.
50. Brookes, P., P. D. Lawley, Evidence for the binding of polynuclear aromatic hydrocarbons to the nucleic acids of mouse skin: Relation between carcinogenic power of hydrocarbons and their binding to deoxyribonucleic acid. *Nature* 202: 781-784 (1964).
51. Cohen, M. M., The specific effects of streptonigrin activity in human chromosomes in culture. *Cytogenetics* 2: 271-279 (1963).
52. Brewen, J. G., The induction of chromatid lesions by Cytosine Arabinoside in post-DNA-synthetic human leukocytes. *Cytogenetics* 4: 28-36 (1965).
53. Brewen, J. G., N. T. Christie, Studies on the induction of chromosomal aberrations in human leukocytes by cytosine arabinoside. *Exptl. Cell Res.* 46: 276-291 (1967).
54. Cohen, M. M., M. W. Shaw, Effects of mitomycin C on human chromosomes. *J. Cell Biol.* 26: 386-395 (1964).
55. Cohen, M. M., M. W. Shaw, A. P. Craig, The effects of streptonigrin on cultured human leukocytes. *Proc. Nat'l. Acad. Sci. (U.S.)* 50: 16-24 (1963).
56. Kato, R., Chromosome breakage induced by a carcinogenic hydrocarbon in Chinese hamster cells and human leukocytes *in vitro*. *Hereditas* 59: 120-141 (1968).
57. Керкис, Ю. Я., Н. Г. Столбова, Исследование мутагенного действия N-нитроза — N-метилмочевины на эмбриональные фибробласты человека. *Генетика* № 9: 170-172 (1966).
58. Kihlman, B. A., W. W. Nichols, A. Levan, The effect of deoxyadenosine and cytosine arabinoside on the chromosomes of human leukocytes *in vitro*. *Hereditas* 50: 139-143 (1963).
59. Платонова, Г. М., Е. Е. Погосяни, Е. Н. Толкачева, Мутагенные действия уретена и гидроксипуретана в опытах *in vitro*. Симпозиум по цитогенетике человека и эксперим. животных. М., 1967.
60. Jackson, J. F., Chromosome aberrations in cultured human leukocytes treated with 8-ethoxycaffeine. *J. Cell Biol.* 22: 291-293 (1964).

61. Kaback, M. M., E. Saskela, W. J. Mellman, The effect of 5-bromodeoxyuridine on human chromosomes. *Exptl. Cell Res.* 34: 182-212 (1964).
62. Nowell, P. C., Mitotic inhibition and chromosome damage by mitomycin in human leucocyte cultures. *Exptl. Cell Res.* 33: 445-449 (1964).
63. Ostertag, W., W. Kersten, The action of proflavin and actinomycin D in causing chromatid breakage in human cells. *Exptl. Cell Res.* 39: 296-301 (1965).
64. Ostertag, W., E. Duisberg, M. Sturinann, The mutagenic activity of caffeine in man. *Mutation Res.* 2: 293-296 (1965).
65. Shaw, M. W., M. M. Cohen, Chromosome exchanges in human leucocytes by Mitomycin C. *Genetics* 51: 181-190 (1965).
66. Hampel, K. E., M. Gerhartz, Struktur-anomalien der Chromosomen menschlicher Leukozyten *in vitro* durch Triathylennelamin. *Exptl. Cell Res.* 37: 251-258 (1965).
67. Nichols, W. W., W. K. Heneen, Chromosomal effects of arabinosylcytosine in a human diploid cell strain. *Hereditas* 52: 402-410 (1965).
68. Nichols, W., A. Levan, W. Heneen *et al.*, Synergism of the Schmidt-Ruppin strain of the Rous sarcoma virus and cytidine triphosphate in the induction of chromosome breaks in human cultured leukocytes. *Hereditas* 54: 213-236 (1965).
69. Engel, W., W. Krone, V. Wolf, Die Wirkung von Thioguanin, Hydroxylamin und 5-Bromodesoxyuridin auf menschliche Chromosomen *in vitro*. *Mutation Res.* 4: 353-368 (1967).
70. Селезнев, Ю. В., Мутагенный эффект некоторых канцерогенов. Симпозиум по цитогенетике человека и эксперим. животным. М., 1967.
71. Cohen, P. E., G. S. Lansky, Chromosome damage during nitrogen mustard therapy. *Brit. Med. J.* ii: 1055-1057 (1961).
72. Elves, M. W., A. S. Buttoo, M. D. Israels *et al.*, Chromosome changes caused by 6-azauridine during treatment of acute myeloblastic leukemia. *Brit. Med. J.* i: 156-161 (1963).
73. Moore, J. G., J. L. van Campenhout, W. W. Brandkamp, Effects of ionizing irradiation and chemotherapeutic agents on human chromosomes. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 88: 985-1000 (1964).
74. Nasjleti, C. E., J. M. Walden, H. H. Spencer, Polyploidy and endoreduplication induced *in vivo* and *in vitro* in human leukocytes with N, N'-bis (3-bromopropionyl) piperazine (A.8103). *Cancer Res.* 25: 275-285 (1965).
75. Nasjleti, C. E., H. H. Spencer, Chromosome damage and polyploidization induced in human peripheral leukocytes *in vivo* and *in vitro* with nitrogen mustard, 6-Mercaptopurine, and A-649. *Cancer Res.* 26, Part I: 2437-2443 (1966).
76. Cohen, M. M., M. J. Marinello, N. Back, Chromosomal damage in human leukocytes induced by lysergic acid diethylamide. *Science* 155: 1417-1419 (1967).
77. Erwin, S., J. Egozque, Chromosomal abnormalities in leukocytes from LSD-25 users. *Science* 157: 313-314 (1967).
78. Cohen, M. M., K. Kirschorn, W. A. Frosch, *In vivo* and *in vitro* chromosomal damage induced by LSD-25. *New England J. Med.* 277: 1043-1049 (1967).
79. Zellweger, H., J. S. McDonald, G. Abbo, Is lysergide a teratogen? *Lancet* ii: 1306-only (1967).
80. Loughman, W. D., T. W. Sargent, D. M. Israelstam, Leukocytes of human exposed to lysergic acid diethylamide: Lack of chromosomal damage. *Science* 158: 508-510 (1967).
81. Sparkes, R. S., J. Melnyk, L. P. Bozzetti, Chromosomal effect *in vivo* of exposure to lysergic acid diethylamide. *Science* 160: 1343-1344 (1968).
82. Bender, L., D. V. S. Sankar, Chromosome damage not found in leukocytes of children treated with LSD-25. *Science* 159: 749 (1968).
83. Skakkebaek, N. E., J. Philip, O. J. Rafelsen, L.S.D. in mice: abnormalities in meiotic chromosomes. *Science* 160: 1246-1248 (1968).
84. Grace, D., E. A. Carlson, *Drosophila melanogaster* treated with LSD: Absence of mutation and chromosome breakage. *Science* 161: 694-696 (1968).
85. Browning, L. S., Lysergic acid diethylamide. Mutagenic effects in *Drosophila*. *Science* 161: 1022-1023 (1968).
86. Aula, P., E. Saskela, Early morphology of the chromosome damage induced by Sendai virus. *Hereditas* 55: 362-366 (1966).
87. Aula, P., Chromosome breaks in leukocytes of chickenpox patients. *Hereditas* 49: 451-453 (1963).
88. Bartsch, H. D., K. O. Habermehl, W. Diefenthal, Chromosomal damage after infection with poliomyelitis virus. *Exptl. Cell Res.* 48: 671-675 (1967).
89. Дементьев, И. В., И. Ф. Боринский, Повреждение хромосом в лейкоцитах крови больных эпидемическим гепатитом в различные сроки от начала заболевания. Симпозиум по цитогенетике человека и эксперим. животным. М., 1967.
90. El-Alfi, O. S., P. M. Smith, J. J. Biesele, Chromosomal breaks in human leucocyte cultures induced by an agent in the plasma of infectious hepatitis patients. *Hereditas* 52: 285-293 (1964).
91. Gripenberg, U., Chromosome studies in some virus infections. *Hereditas* 54: 1-18 (1965).
92. Hampar, B., S. A. Ellison, Chromosomal aberration induced by an animal virus. *Nature* 192: 145-147 (1961).
93. Harnden, D. G., Cytogenetic studies on patients with virus infection and subjects vaccinated against yellow fever. *Amer. J. Human Genet.* 16: 204-213 (1964).
94. Kato, R., Localisation of spontaneous and Rous sarcoma-virus-induced breakage in specific regions of the chromosomes of the Chinese hamster. *Hereditas* 58: 221-247 (1967).
95. Керкис, Ю. Я., О. В. Саблина, С. И. Раджабли и др., Исследование хромосомных нарушений в лейкоцитах периферической крови больных острым эпидемическим гепатитом. *Генетика* № 5: 85-94 (1967).

96. Matsaniotis, N., K. A. Kiosoglou, F. Maounis, Chromosomes in infectious hepatitis. *Lancet* ii: 1421 (1966).
97. Moorehead, P. S., E. Saskela, Non-random chromosomal aberrations in SV₄₀-transformed human cells. *J. Cell. Comp. Physiol.* 62: 57-72 (1963).
98. Nichols, W. W., Relationships of viruses, chromosomes and carcinogenesis. *Hereditas* 50: 53-80 (1963).
99. Nichols, W. W., Studies on the role of viruses in somatic mutation. *Hereditas* 55: 1-27 (1966).
100. Nichols, W. W., A. Levan, B. Hall *et al.*, Measles-associated chromosome breakage. Preliminary communication. *Hereditas* 48: 368-370 (1962).
101. Nichols, W. W., A. Levan, W. Heneen, Studies on the role of viruses in somatic mutations. *Hereditas* 57: 365-368 (1967).
102. Nichols, W. W., A. Levan, P. Aula *et al.*, Chromosome damage with the measles virus *in vitro*. *Hereditas* 54: 101-118 (1965).
103. Nichols, W. W., A. Levan, L. L. Coriell *et al.*, *In vitro* chromosome abnormalities in human leukocytes associated with Schmidt-Ruppin Rous sarcoma virus. *Science* 146: 248-250 (1964).
104. Саблина, О. В., Н. Д. Бочаров, Хромосомные нарушения, вызванные вирусом герпеса в клетках культур тканей. Симпозиум по цитогенетике человека и эксперим. животным. М., 1967.
105. Селезнева, Т. Г., С. А. Демидова и др., Изучение действия вируса цитомегалии на хромосомы человека. Симпозиум по цитогенетике человека и эксперим. животным. М., 1967.
106. Stich, H. F., D. S. Yohn, Mutagenic capacity of adenoviruses for mammalian cells. *Nature* 215: 1292-1294 (1967).
107. Stich, H. F., T. C. Hsu, F. Rapp, Viruses and mammalian chromosomes. 1. Localisation of chromosome aberrations after infection with Herpes simplex virus. *Virology* 22: 439-445 (1964).
108. Tanzer, J., Y. Stoitchkov, P. Harel, Chromosomal abnormalities in measles. *Lancet* ii: 1070-1071 (1963).
109. Leisti (in press) quoted by Halkka, O., L. Heinonen. *Hereditas* 58: 253-261 (1967).
110. Вашкова, В. В., Вирус как фактор, вызывающий перестройки хромосом в клетках культуры ткани эмбрионов человека. *Генетика* № 4: 100-103 (1965).
111. Paton, G. R., J. P. Jacobs, F. T. Perkins, Chromosome damage in human diploid cell cultures infected with Mycoplasma. *Nature* 207: 43-45 (1965).
112. Fogh, J., H. Fogh, Chromosome changes in PPL0-infected F L human amnion cells. *Proc. Roy. Soc. Exp. Biol. Med.* 119: 233-238 (1965).
113. Burdette, W. J., J. S. Yoon, Mutation, chromosomal aberrations, and tumours in insects treated with oncogenic virus. *Science* 154: 340-341 (1967).
114. Halkka, O., L. Heinonen, Chromosome breakage associated with infection. 11. Stained sections. *Hereditas* 58: 253-261 (1967).
115. Heddle, J. A., H. J. Evans, D. Scott, Sampling time and the complexity of the human leucocyte system, pp. 6-19 in *Human Radiation Cytogenetics*. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.
116. Evans, H. J., D. Scott, Influence of DNA synthesis on the production of chromatid aberrations by X-rays and maleic hydrazide in *Vicia faba*. *Genetics* 49: 17-38 (1964).
117. Evans, H. J., D. Scott, The induction of chromosome aberrations by nitrogen mustard and its dependence on DNA synthesis. *Proc. Roy. Soc. B* (London). In press.
118. Catcheside, D. G., D. E. Lea, J. M. Thoday, Types of chromosome structural change induced by the irradiation of *Tradescantia* microspores. *J. Genetics* 47: 113-136 (1946).
119. Evans, H. J., Chromosome aberrations and target theory, pp. 8-40 in *Radiation-Induced Chromosome Aberrations*. S. Wolff, ed., Columbia Univ. Press, N.Y., 1963.
120. Evans, H. J., Repair and recovery from chromosome damage induced by fractionated X-ray exposures, pp. 482-501 in *Radiation Research*, North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.
121. Scott, D., H. J. Evans, X-ray-induced chromosomal aberrations in *Vicia faba*: changes in response during the cell cycle. *Mutation Res.* 4: 579-599 (1967).
122. Mouriquand, C., C. Gilly, J. Patel *et al.*, Etude de 1000 caryotypes chez des sujets non irradiés. *Compt. rend. des Seances Soc. Biol.* 161: 341 (1967).
123. Court Brown, W. M., K. E. Buckton, P. A. Jacobs *et al.*, Chromosome studies on adults. Vol. 42. *Eugenics Laboratory Memoirs series*, Cambridge Univ. Press, 1966.
124. Court Brown, W. M., P. A. Jacobs, I. M. Tough, Problems encountered in undertaking population cytogenetic surveys, pp. 114-121 in *Human Radiation Cytogenetics*. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.
125. Bender, M. A., P. C. Gooch, Types and rates of X-ray-induced chromosome aberrations in human blood irradiated *in vitro*. *Proc. Nat'l. Acad. Sci. (U.S.)* 48: 522-532 (1962).
126. Millard, R. E., Abnormalities of human chromosomes following therapeutic irradiation. *Cytogenetics* 4: 277-294 (1965).
127. Visfeldt, J., Chromosome aberrations in occupationally exposed personnel in a radiotherapy department, pp. 167-173 in *Human Radiation Cytogenetics*. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.
128. Bender, M. A., P. C. Gooch, Persistent chromosome aberrations in irradiated human subjects. *Rad. Res.* 16: 44-53 (1962).
129. Bender, M. A., P. C. Gooch., Persistent chromosome aberrations in irradiated human subjects. II. Three and one-half year investigation. *Rad. Res.* 18: 389-396 (1963).

130. Bender, M. A., Chromosome breakage *in vitro*, pp. 87-107 in *Mammalian Cytogenetics and Related Problems in Radiobiology*. C. Pavan, C. Chagas, O. Frota-Pessoa *et al.* eds., Pergamon Press, London, 1964.
131. Bender, M. A., P. C. Gooch, Somatic chromosome aberrations induced by human whole-body irradiation: The "Recuplex" criticality accident. *Rad. Res.* 29: 568-582 (1966).
132. Buckton, K. E., G. W. Dolphin, A. S. McLean, Studies of chromosome aberrations in cultures of peripheral blood from men employed at UKAEA establishments, pp. 174-182 in *Human Radiation Cytogenetics*. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.
133. Bloom, A. D., S. Neriishi, N. Kamada *et al.*, Leucocyte chromosome studies in adult and *in utero* exposed survivors of Hiroshima and Nagasaki, pp. 136-143 in *Human Radiation Cytogenetics*. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.
134. Bloom, A. D., S. Neriishi, A. A. Awa *et al.*, Chromosome aberrations in leucocytes of older survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. *Lancet* ii: 802-805 (1967).
135. Ishihara, T., T. Kumatori, Chromosome studies on Japanese exposed to radiation resulting from nuclear bomb explosion, pp. 144-166 in *Human Radiation Cytogenetics*. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.
136. Wald, N., A. Koizumi, S. Pan, A pilot study of the relationship between chromosome aberrations and occupational external and internal radiation exposure, pp. 183-193 in *Human Radiation Cytogenetics*. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.
137. Kelly, S., C. D. Brown, Chromosome aberrations as a biological dosimeter. *Amer. J. Public Health* 55: 1419-1429 (1965).
138. Mouriquand, C., J. Patel, C. Gilly *et al.*, Chromosomes et radiations: Etude *in vitro* de l'action des rayons X sur les lymphocytes humains. Rapport CEA-R3007. Commissariat a l'Energie atomique, France (1966).
139. Lubs, H. A., J. Sammlson, Chromosome abnormalities in lymphocytes from normal human subjects. *Cytogenetics* 6: 402-411 (1967).
140. Bell, A. G., D. G. Baker, Irradiation-induced chromosome aberrations in normal human leukocytes in culture. *Canadian J. Genetics and Cytol.* 4: 340-351 (1962).
141. Bender, M. A., P. C. Gooch, Chromatid-type aberrations induced by X-rays in human leukocyte cultures. *Cytogenetics* 2: 107-116 (1963).
142. Brewen, J. G., Cell-cycle and radiosensitivity of the chromosomes of human leukocytes. *Int. J. Rad. Biol.* 9: 391-397 (1965).
143. Dekaban, A. S., R. Thron, J. Steusing, Chromosomal aberrations in irradiated blood and blood cultures of normal subjects and of selected patients with chromosomal abnormality. *Rad. Res.* 27: 50 (1966).
144. Джемилев, З. А., Радиочувствительность хромосом лейкоцитов периферической крови человека в разных фазах митотического цикла. *Генетика* № 5: 67-78 (1967).
145. Kucerova, M., Comparison of radiation effects *in vitro* upon chromosomes of human subjects. *Acta Radiologica* 6: 441 (1967).
146. Гольдман, И. Л., Э. Л. Иофа, Радиогенетическое исследование человека. Радиочувствительность хромосом человека в культуре лейкоцитов циркулирующей крови. *Генетика* № 8: 115-125 (1967).
147. Bender, M. A., P. C. Gooch, D. M. Prescott, Aberrations induced in human leucocyte chromosome by ³H-labelled nucleosides. *Cytogenetics* 1: 65-74 (1962).
148. Ockey, C. H., Chromatid aberrations resulting from ³H-thymidine incorporation into early and late S periods in human fibroblasts. *Int. J. Rad. Biol.* 13: 479-484 (1967).
149. Davies, D. R., H. J. Evans, The role of genetic damage in radiation-induced cell lethality, pp. 243-353 in *Advances in Radiation Biology*, vol. 2. L. G. Augenstein, R. Mason, M. R. Zelle, eds., Academic Press, N.Y., 1966.
150. Hsu, T. C., W. C. Dewey, R. M. Humphrey, Radio-sensitivity of cells of Chinese hamster *in vitro* in relation to the cell cycle. *Exp. Cell. Res.* 27: 441-452 (1962).
151. Bender, M. A., P. C. Gooch, Spontaneous and X-ray-induced somatic-chromosome aberrations in the Chinese hamster. *Int. J. Rad. Biol.* 4: 175-184 (1961).
152. Brooks, A. I., F. W. Lengemann, Comparison of radiation-induced chromatid aberrations in the testes and bone-marrow of the Chinese hamster. *Rad. Res.* 32: 587-595 (1967).
153. Cohn, N. S., An analysis of the rejoining of X-ray-induced broken ends of chromosomes in the root tips of *Allium cepa*. *Genetics* 43: 362-373 (1958).
154. Revell, S. H., An attempt at continuous metaphase estimation of chromatid and chromosome aberration frequencies in broad bean root meristem cells in the period 2-23 hours after 50 r of X-rays, pp. 229-242 in *Effects of Ionizing Radiation on Seeds*. Proc. Symposium, Karlsruhe 1960. IAEA, Vienna, 1961.
155. Evans, H. J., Repair and recovery from chromosome damage after fractionated X-ray dosage, pp. 31-48 in *Genetical Aspects of Radio-Sensitivity: Mechanisms of Repair*. IAEA, Vienna, 1966.
156. Evans, H. J., Actions of radiations on chromosomes. *Scientific Basis of Med. Ann. Rev.* 321-339 (1967).
157. Evans, H. J., Repair and recovery at chromosome and cellular levels: similarities and differences, pp. 111-131 in *Recovery and Repair Mechanisms in Radiobiology*. Brookhaven Symposium in Biology, No. 20. Brookhaven National Laboratory, Upton, N.Y., 1968.

158. Jacobs, P. A., W. M. Court Brown, R. Doll, Distribution of human chromosome counts in relation to age. *Nature* 191: 1178-1180 (1961).
159. Jacobs, P. A., M. Brunton, W. M. Court Brown *et al.*, Change of human chromosome count distributions with age; evidence for a sex difference. *Nature* 197: 1080-1081 (1963).
160. Hamerton, J. L., A. I. Taylor, R. Angell *et al.*, Chromosome investigations of a small isolated human population: chromosome abnormalities and distribution of chromosome counts according to age and sex among the population of Tristan Da Cunha. *Nature* 206: 1232-1234 (1965).
161. Керкис, Ю. Я., С. И. Раджабли, Возрастная изменчивость кариотипа в соматических клетках человека. *Цитология* № 2: 282-285 (1966).
162. Керкис, Ю. Я., С. И. Раджабли, Т. В. Поспелова и др., О причинах возрастного увеличения анеуплоидии в лейкоцитах человека. *Генетика* № 4: 137-141 (1967).
163. Вочков, Н. П., М. М. Антошина, В. М. Козлов и др., Анализ анеуплоидии в культуре эмбриональных фибробластов и лейкоцитов человека. *Генетика* № 10: 120-124 (1966).
164. Вочков, Н. П., Цитогенетические эффекты облучения у человека. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. 1969.
165. Norman, A., M. Sasaki, R. E. Ottoman *et al.*, Chromosome aberrations in radiation workers. *Rad. Res.* 23: 282-289 (1964).
166. Warren, S., L. Meisner, Chromosomal changes in leukocytes of patients receiving irradiation therapy. *J. Amer. Med. Ass.* 193: 351-358 (1965).
167. Tuscany, R., J. Muller, Chromosomal study of bone marrow and peripheral blood in persons carrying body burdens of ^{226}Ra and ^{90}Sr , pp. 203-207 *in Human Radiation Cytogenetics*. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.
168. Doida, Y., T. Sugahara, M. Horikawa, Studies on some radiation-induced chromosome aberrations in man. *Rad. Res.* 26: 69-83 (1965).
169. Awa, A., Y. Ohnuki, C. M. Pomerat, Further chromosomal studies on irradiated human leukocytes *in vitro*. *Jap. J. Genet.* 38: 106-112 (1963).
170. Anchi, W., C. Shing-Ting, Chromosomal aberrations of human leucocytes irradiated *in vitro*. *Acta Biol. exp. sin.* 9: 178-183 (1964).
171. Антошина, М. М., Влияние ионизирующей радиации на возникновение анеуплоидии в культуре лейкоцитов периферической крови человека. Симпозиум по цитогенетике человека и эксперим. животным. Москва, 1967.
172. Amarose, A. P., D. H. Baxter, Chromosomal changes following surgery and radiotherapy in patients with pelvic cancer. *Obstet. Gynecol.* 25: 828-843 (1965).
173. Ohnuki, Y., A. Awa, C. M. Pomerat, Chromosomal studies on irradiated leukocytes *in vitro*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 95: 882-900 (1961).
174. Goodlin, R. C., Preliminary reports of chromosome studies during radiation therapy. *Amer. J. Roentgenology* 87: 555-558 (1962).
175. Ishihara, T., T. Kumatori, Chromosome aberrations in human leukocytes irradiated *in vivo* and *in vitro*. *Acta Haem. Jap.* 28: 291-307 (1965).
176. Thorburn, M. J., B. E. Johnson, Apparent monosomy of a G autosome in a Jamaican infant. *J. Med. Genet.* 3: 290-292 (1966).
177. Hall, B., K. Fredga, N. Svenningsen, A case of monosomy G? *Hereditas* 57: 356-364 (1967).
178. Aisha, M. S. A., F. de la Cruz, L. A. Goldsmith *et al.*, Autosomal monosomy in man: complete monosomy G (21/22) in a 4½ years old mentally retarded girl. *New England J. Med.* 277: 777-781 (1967).
179. Fischer, P., E. Golob, E. Kunze-Mühl *et al.*, Chromosome aberrations in peripheral blood cells in man following chronic irradiation from internal deposits of Thorotrast. *Rad. Res.* 29: 505-515 (1966).
180. Lindgren, M., C. Norryd, Chromosome aberrations in one of a pair of identical twins after Roentgen irradiation of the spine. *Hereditas* 48: 688-698 (1962).
181. Buckton, K. E., M. C. Pike, Chromosome investigations on lymphocytes from irradiated patients: Effect of time in culture. *Nature* 202: 714-715 (1964).
182. Ishihara, T., T. Kumatori, Polyploid cells in human leukocytes following *in vivo* and *in vitro* irradiation. *Cytologia* 31: 59-68 (1966).
183. Evans, H. J., J. A. Heddle, Unpublished information.
184. Bell, A. G., Diploid and endoreduplicated cells: measurements of DNA. *Science* 143: 139-140 (1964).
185. Ohnuki, J., C. M. Pomerat, Chromosomal studies in irradiated leukocytes *in vitro*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 95: 882-900 (1961).
186. Порошенко, Г. Г., Эндоредупликация хромосом у больных хроническим миелолейкозом. *Цитология* № 2: 316-319 (1966).
187. Tough, I. M., W. M. Court Brown, Chromosome aberrations and exposure to ambient benzene. *Lancet* i: 684 (1965).
188. Tjio, J. H., J. Whang, Chromosome preparations of bone marrow cells without prior *in vitro* culture or *in vivo* colchicine administration. *Stain Tech.* 37: 17-22 (1962).
189. Tjio, J. H., J. Whang, Direct chromosome preparations of bone-marrow cells, pp. 51-56 *in Human Chromosome Methodology*. J. J. Yunis, ed., Academic Press, N.Y., 1965.
190. Harnden, D. G., S. Brunton, The skin culture technique, pp. 57-73 *in Human Chromosome Methodology*. J. J. Yunis, ed., Academic Press, N.Y., 1965.
191. Bond, V. P., E. P. Cronkite, T. M. Flidner *et al.*, Deoxyribonucleic acid synthesizing cells in peripheral blood of normal human beings. *Science* 128: 202-203 (1958).

192. MacKinney, A. A., F. Stohman, G. Brecher, The kinetics of cell proliferation in cultures of human peripheral blood. *Blood* 19: 349-358 (1962).
193. Little, J. R., G. Brecher, T. R. Bradley *et al.*, Determination of lymphocyte turnover by continuous infusion of H³-thymidine. *Blood* 19: 236-242 (1962).
194. Bender, M. A., D. M. Prescott, DNA synthesis and mitosis in cultures of human peripheral leukocytes. *Exp. Cell Res.* 27: 221-229 (1962).
195. Lima de Faria, A., A. J. Reitalu, S. Bergman, The pattern of DNA synthesis in the chromosomes of man. *Hereditas* 47: 695-704 (1962).
196. Mellman, W. J., Human peripheral blood leukocyte cultures, pp. 21-49 in *Human Chromosome Methodology*. J. J. Yunis, ed., Academic Press, N.Y., 1965.
197. Moorhead, P. S., Comments on the human leukocyte culture, pp. 1-5 in *Human Radiation Cytogenetics*. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.
198. Osgood, E. E., J. H. Brooke, Continuous tissue culture of leukocytes from human leukemic bloods by application of "gradient principles". *Blood* 10: 1010-1022 (1955).
199. Osgood, E. E., M. L. Krippaehne, The gradient tissue culture method. *Exptl. Cell Res.* 9: 116-127 (1955).
200. Nowell, P. C., Differentiation of human leukemic leukocytes in tissue culture. *Exptl. Cell Res.* 19: 267-277 (1960).
201. Nowell, P. C., Phytohemagglutinin: An initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes. *Cancer Res.* 20: 462-466 (1960).
202. Hungerford, D. A., A. J. Donnelly, P. C. Nowell *et al.*, The chromosome constitution of a human phenotypic intersex. *Am. J. Human Genetics* 11: 215-236 (1959).
203. Carstairs, K., The human small lymphocyte: its possible pluripotential quality. *Lancet* i: 829-832 (1962).
204. Tanaka, Y., L. B. Epstein, G. Brecher *et al.*, Transformation of lymphocytes in cultures of human peripheral blood. *Blood* 22: 614-629 (1963).
205. Farnes, P., B. E. Barker, L. E. Brownhill *et al.*, Mitogenic activity in *Phytolacca americana* (pokeweed). *Lancet* ii: 1100 (1964).
206. Pearmain, G., R. R. Lycette, P. H. Fitzgerald, Tuberculin-induced mitosis in peripheral blood leukocytes. *Lancet* i: 637-638 (1963).
207. Elves, M. W., S. Roath, G. Taylor *et al.*, The *in vitro* production of antibody lymphocytes. *Lancet* i: 1292 (1963).
208. Hirschorn, K., F. Bach, R. L. Kolodny *et al.*, Immune response and mitosis of human peripheral blood lymphocytes *in vitro*. *Science* 142: 1185-1187 (1963).
209. Bain, B., M. R. Vas, L. Lowenstein, The development of large immature mononuclear cells in mixed lymphocyte cultures. *Blood* 23: 108 (1964).
210. Hungerford, D. A., Leukocytes cultured from small inocula of whole blood and the preparation of metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCl. *Stain Tech.* 40: 333-338 (1965).
211. Evans, H. J., Dose-response relations from *in vitro* studies, pp. 20-36 in *Human Radiation Cytogenetics*. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.
212. Evans, H. J., The response of human chromosomes to X-irradiation: *in vitro* studies. *Proc. Roy. Soc. Edin. B.* 70: 132-151 (1968).
213. Evans, H. J., A simple microtechnique for obtaining human chromosome preparations with some comments on DNA replication in sex chromosomes of the goat, cow and pig. *Exptl. Cell Res.* 38: 511-516 (1965).
214. Adams, A., H. J. Evans, Personal communication.
215. Sharpe, H. B. A., Personal communication.
216. Sasaki, M. S., A. Norman, Proliferation of human lymphocytes in culture. *Nature* 210: 913-914 (1966).
217. Симпозиум по цитогенетике человека и эксперим. животным. Москва, 1967.
218. Nowell, P. C., Unstable chromosome changes in tuberculin-stimulated leukocyte cultures from irradiated patients. Evidence from immunologically committed, long-lived lymphocytes in human blood. *Blood* 26: 798-804 (1965).
219. Sasaki, M. S., A. Norman, Selection against chromosome aberrations in human lymphocytes. *Nature* 214: 502-503 (1967).
220. Terasima, T., L. J. Tolmach, Variations in several responses of HeLa cells to X-irradiation during the division cycle. *Biophysical Journal* 3: 11-33 (1963).
221. Sasaki, M. S., H. Miyata, Biological dosimetry in atomic bomb survivors. *Nature* 220: 1189-1193 (1968).
222. Dekaban, A. S., Persisting clone of cells with an abnormal chromosome in a woman previously irradiated. *J. Nucl. Med.* 6: 740-746 (1965).
223. Goh, K., Smaller G chromosome in irradiated man. *Lancet* i: 659-660 (1966).
224. Buckton, K. E., O. A. Langlands, G. E. Woodcock, Cytogenetic changes following thorotrast administration. *Int'l. J. Rad. Biol.* 12: 565-577 (1967).
225. Осетрова, Т. Д., Л. М. Морозова, Ю. Я. Керкс, Радиочувствительность хромосом в эмбриональных фибробластах *in vivo* и *in vitro* у разных видов и линий млекопитающих. *Генетика* 4 № 10: 85-91 (1968).
226. Brewen, J. G., X-ray-induced chromosome aberrations in the corneal epithelium of the Chinese hamster, *Cricetulus griseus*. *Science* 138: 820-822 (1962).
227. Winkelstein, A., C. G. Craddock, D. C. Martin *et al.*, Sr⁹⁰ — Y⁹⁰ extracorporeal irradiation in goats and man. *Rad. Res.* 31: 215-229 (1957).
228. Cleminger, J. F., Personal communication.

229. Gooch, P. C., M. A. Bender, M. L. Randolph, Biological effects of neutron and proton irradiations, pp. 325-341 in Proc. Symp. on Biol. Effects of Neutron Irradiations, vol. I. IAEA, Vienna, 1964.
230. Vander Elst, E., J. C. Gimenez, D. Beninson. Utilizacion del indice de aberraciones chromosomicas como dosimetro biologico. Report of Comision Nacional de Energia Atomica, Buenos Aires, 1967.
231. Bajerska, A., J. Liniecki. The influence of x-ray dose parameters and conditions of irradiation on the yield of chromosomal aberrations in human lymphocytes I. *In vitro* studies. Personal communication.
232. Scott, D., Personal communication.
233. Scott, D., H. B. A. Sharpe, A. L. Batchelor *et al.*, Radiation-induced chromosome damage in human peripheral blood lymphocytes *in vitro*. I. RBE and dose rate studies with fast neutrons. Personal communication.
234. Sasaki, M. S., Personal communication.
235. Sharpe, H.B.A., D. Scott, G. W. Dolphin, Chromosome aberrations induced in human lymphocytes by x-irradiation *in vitro*. The effect of culture technique and blood donors on aberration yield. Mutation Res. In press.
236. Buckton, K. E., Cited by Sharpe *et al.*, reference 235.
237. Sevankayev, A.V., N.P. Bochkov, The effect of gamma rays on human chromosome aberration frequency upon the dose with irradiation *in vitro*. Genetika 4: 130-137 (1968).
238. Evans, H. J., A. Adams, Personal communication.
239. Norman, A., R. E. Ottoman, M. Sasaki *et al.*, The frequency of dicentrics in human leukocytes irradiated *in vivo* and *in vitro*. Radiology 83: 108-110 (1964).
240. Norman, A., M. S. Sasaki, Chromosome exchange aberrations in human lymphocytes. Int'l. J. Rad. Biol. 11: 321-328 (1966).
241. Scott, D., Personal communication.
242. Visfeldt, J., Radiation-induced chromosome aberrations in human cells. Doctoral thesis published as Risø report No. 117. Danish Atomic Energy Commission (1966).
243. Sharpe, H. B. A., G. W. Dolphin, K. B. Dawson *et al.*, Chromosomal aberration in lymphocytes from an extracorporeally irradiated patient. Lancet ii: 1338-1339 (1967).
244. Scott, D., H. Sharpe, H. J. Evans, Personal communication.
245. Scott, D., H. Sharpe, A. L. Batchelor *et al.*, RBE for fast neutrons and dose rate studies using fast neutron irradiation, pp. 37-52 in Human Radiation Cytogenetics. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.
246. Giles, N. H., The effect of fast neutrons on the chromosomes of *Tradescantia*. Proc. Nat'l. Acad. Sci. (U.S.) 26: 567-575 (1940).
247. Giles, N. H., Comparative studies of the cytogenetical effects of neutrons and X-rays. Genetics 28: 398-418 (1943).
248. Conger, A. D., M. L. Randolph, C. W. Sheppard *et al.*, Quantitative relation of RBE in *Tradescantia* and average LET of gamma-rays, X-rays and 1.3-2.5 and 14.1 MeV fast neutrons. Rad. Res. 9: 525-547 (1958).
249. Neary, G. J., J. R. K. Savage, H. J. Evans *et al.*, Ultimate maximum values of the RBE of fast neutrons and gamma rays for chromosome aberrations. Int'l. J. Rad. Biol. 6: 127-136 (1963).
250. Evans, H. J., J. A. Heddle, D. Scott *et al.*, Personal communication.
251. Коноплинникова, О. А., Возрастное изменение цитогенетической радиочувствительности соматических клеток млекопитающих. Генетика № 10: 111-119 (1966).
252. Pilosov, R. A., N. P. Bochkov, Age dependent differences in the radio-sensitivity of human leukocyte chromosomes. In Symposium on the Cytogenetics of Man and Experimental Animals. Moscow, 1967.
253. Migeon, B. R., T. Merz, Artefactual chromatid aberrations in untreated and x ray treated human lymphocytes. Nature 203: 1395-1396 (1964).
254. Бочков, Н. П., В. М. Козлов, Р. А. Пилосов и др., Спонтанный уровень хромосомных aberrаций в культуре лейкоцитов человека. Генетика 4 № 10: 93-98 (1968).
255. Evans, H. J., A. H. Sparrow, Nuclear factors affecting radiosensitivity. II. Dependence on nuclear and chromosome structure and organisation, pp. 101-127 in Fundamental Aspects of Radiosensitivity. Brookhaven Symposia in Biology No. 14 (1961).
256. Denver Study Group, A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes. Lancet i: 1063-1065 (1960).
257. Chudina, A. P., T. S. Maltutina, H. E. Pogozianz, Comparative radio-sensitivity of chromosomes in the cultured peripheral blood leukocytes of normal donors and patients with Down's syndrome. Genetika 4: 50-63 (1966).
258. Stewart, J. S. S., A. R. Sanderson, Chromosomal aberration after diagnostic X-radiation. Lancet i: 978-979 (1961).
259. Evans, H. J., R. M. Speed, Personal communication.
260. Lejeune, J., Personal communication.
261. Conen, P. E., Chromosome damage in an infant after diagnostic X-irradiation. Lancet ii: 47 (1961).
262. Conen, P. E., A. G. Bell, N. Aspin, Chromosomal aberration in an infant following the use of diagnostic X-rays. Pediatrics 31: 72-79 (1963).
263. Bloom, A. D., H. J. Tjio, *In vivo* effects of diagnostic X-irradiation on human chromosomes. New England J. Med. 270: 1341-1347 (1964).
264. Court Brown, W. M., Human Population Cytogenetics. North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.

265. Sasaki, M., R. E. Ottoman, A. Norman, Radiation-induced chromosome aberrations in man. *Radiology* 81: 652-656 (1963).
266. Kumatori, T., T. Ishihara, Chromosome abnormalities of leucocytes observed in Thorotrast injected cases. *Ann. Rep. Natl. Inst. Radiol. Sci. (NIRS-3)* 3: 62 (1963).
267. Ishihara, T., T. Kumatori, Personal communication.
268. Fischer, P., E. Golob, E. Kunze-Muehl *et al.*, Chromosome aberrations in persons with thorium dioxide burdens, pp. 194-202 in *Human Radiation Cytogenetics*. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.
269. Sharpe, H. B. A., G. W. Dolphin, K. B. Dawson *et al.*, Methods for computing lymphocyte kinetics in man by analysis of chromosomal aberrations sustained during extracorporeal irradiation of the blood. *Cell and Tissue Kinetics* 1: 263-271 (1968).
270. Дуброва, С. Е., Исследование кариотипа клеток крови и костного мозга у двух больных миеломной болезнью в связи с рентгенотерапией. *Генетика* № 6: 54-61 (1967).
271. Langlands, A. O., P. G. Smith, K. E. Buckton *et al.*, Chromosome damage induced by radiation. *Nature* 218: 1133-1135 (1968).
272. Boyd, E., W. Watson Buchanan, B. Lennox, Damage to chromosomes by therapeutic doses of radioiodine. *Lancet* i: 977-978 (1961).
273. MacIntyre, M. N., B. M. Dobyns, Anomalies in chromosomes of the circulating leukocytes in man following large doses of radio-active iodine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 22: 1171-1181 (1962).
274. Nofal, M. M., A. Al-Saadi, W. H. Beierwaltes, Chromosomal abnormalities fourteen years following treatment of thyrotoxicosis with I^{131} . *J. Nuclear Med.* 5: 367 (1964). Abstract.
275. Nofal, M. M., W. H. Beierwaltes, Persistent chromosomal aberrations following radio-iodine therapy. *J. Nuclear Med.* 5: 480-485 (1964).
276. Court Brown, W. M., K. E. Buckton, A. S. McLean, Quantitative studies of chromosome aberrations in man following acute and chronic exposure to x rays and gamma rays. *Lancet* i: 1239-1241 (1965).
277. Lisco, H., E. Lisco, Personal communication.
278. Горизонтова, М. Н., Некоторые показатели митотической активности костного мозга при воздействии на организм ионизирующей радиации. *Мед. радиол.* 11: 55-56 (1966).
279. El-Alfi, O. S., A. S. Ragab, E. H. M. Eassa, Detection of radiation damage in exposed personnel by chromosome study. *Brit. J. Radiol.* 40: 760-764 (1967).
280. Sugahara, T., Y. Doida, Y. Ueno *et al.*, Biological dose estimation by means of radiation induced chromosome aberrations in human blood. *Nippon Acta Radiologica* 25: 816-823 (1965).
281. Müller, J., A. David, M. Rejskova *et al.*, Chronic occupational exposure to strontium-90 and radium-226. *Lancet* ii: 129-131 (1961).
282. Boyd, J. T., W. M. Court Brown, G. E. Woodcock *et al.*, Relationship between external radiation exposure and chromosome aberration among luminous dial painters, pp. 208-214 in *Human Radiation Cytogenetics*. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.
283. Goh, K. O., Total body irradiation and human chromosomes: cytogenetic studies of the peripheral blood and bone marrow leukocytes seven years after total body irradiation. *Rad. Res.* 35: 155-170 (1968).
284. Biola, M. T., R. LeGo, Utilisation des analyses chromosomiques en tant que dosimétrie biologique. Paper presented at the 1st International Congress of the International Radiation Protection Association, Rome, 5-10 September 1966.
285. Sugahara, T., Y. Doida, M. Sakurai *et al.*, Chromosome aberrations in accidentally irradiated human subjects. *Nippon Acta Radiologica* 27: 129-133 (1967).
286. Lejeune, J., R. Berger, C. I. Levy, Analyse caryotypique de quatre cas d'irradiation accidentelle. *Ann. de Genet.* 10: 118-123 (1967).
287. Lisco, H., E. Lisco, Personal communication.
288. Bloom, A. D., S. Neriishi, P. G. Archer, Cytogenetics of the *in utero* exposed of Hiroshima and Nagasaki. *Lancet* ii: 10-12 (1968).
289. Awa, A., A. D. Bloom, M. C. Yoshida *et al.*, Cytogenetic study of the offspring of atom bomb survivors. *Nature* 218: 367-368 (1968).
290. Norman, A., M. S. Sasaki, R. E. Ottoman *et al.*, Elimination of chromosome aberrations from human lymphocytes. *Blood* 27: 706-714 (1966).
291. Auxier, J. A., J. S. Cheka, F. F. Haywood *et al.*, Free-field radiation dose distribution from the Hiroshima and Nagasaki bombings. *Health Physics* 12: 425-429 (1966).
292. Ishihara, T. Cytogenetic studies on fishermen exposed to fall-out radiation in 1954, pp. 182-183 in *Proc. XII International Congress Genetics*, vol. II, 1968.
293. Ishihara, T., T. Kumatori, Cytogenetic studies on fishermen exposed to fall-out radiation in 1954. *Japan J. Genetics. Suppl.* In press.
294. Lisco, H., A. Conard, Chromosome studies on Marshall Islanders exposed to fallout radiation. *Science* 157: 445-447 (1967).
295. Buckton, K. E., W. M. Court Brown, P. G. Smith, Lymphocyte survival in men treated with X-rays for ankylosing spondylitis. *Nature* 214: 470-473 (1967).
296. Fialkow, P. J., Chromosomal breakage induced by extracts of human allogenic lymphocytes. *Science* 155: 1676-1677 (1966).
297. Goh, K. O., H. Sumner, Breaks in normal human chromosomes. Are they induced by a transferable substance in the plasma of persons exposed to total body irradiation? *Rad. Res.* 35: 171-181 (1968).

298. Hollowell, J. A., L. G. Littlefield, Chromosome damage induced by plasma of x-rayed patients; an indirect effect of x-rays. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 129: 240-244 (1968).
299. Adams, A., H. J. Evans, Personal communication.
300. Buckton, K., Personal communication.
301. Scott, D., Personal communication.
302. Nowell, P. C., Chromosome aberrations and immunological memory, pp. 99-105 *in* Human Radiation Cytogenetics. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.
303. Weber, W. T., P. C. Nowell, Studies on long-lived small lymphocytes in the Rhesus monkey and some other mammals. *J. Reticuloendothelial Soc.* 2: 326-342 (1965).
304. Miller, J. J., An autoradiographic study of plasma cell and lymphocyte survival in rat popliteal lymph nodes. *J. Immunol.* 92: 673-681 (1964).
305. Robinson, S. H., G. Brecher, I. S. Lourie *et al.*, Leukocyte labelling in rats during and after continuous infusion of tritiated thymidine. *Blood* 26: 281-295 (1965).
306. Fitzgerald, P. H., The life-span and role of the small lymphocyte, pp. 94-98 *in* Human Radiation Cytogenetics. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.
307. Козлов, В. М., Интервал времени между облучением и митозом в культуре лейкоцитов человека и количество хромосомных aberrаций. *Радиобиология* 8: 79-81 (1968).
308. Boveri, T., Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Fischer, Jena, 1914.
309. Lejeune, J., J. Lafourcade, J. de Grouchy *et al.*, Déletion partielle du bras court du chromosome 5. Individualisation d'un nouvel état morbide. *Sem. Hôp.* 18: 1069 (1964).
310. de Grouchy, J., P. Royer, Ch. Salmon *et al.*, Déletion partielle des bras longs du chromosome 18. *Path. Biol.* 12: 579-582 (1964).
311. Lejeune, J., R. Berger, J. Lafourcade *et al.*, La déletion du bras long du chromosome 18. Individualisation d'un nouvel état morbide. *Ann. Génét.* 9: 32-38 (1966).
312. Lejeune, J., R. Berger, M. O. Rethore *et al.*, Monosomie partielle pour un petit acrocentrique. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 259: 4187-4190 (1964).
313. Riesman, L. E., S. Kasahara, C. Y. Chung *et al.*, Antimongolism: Studies in an infant with a partial monosomy of the 21 chromosome. *Lancet* i: 394-397 (1966).
314. Carr, D. H., Chromosome studies in abortuses and stillborn infants. *Lancet* ii: 603-606 (1963).
315. Carr, D. H., Chromosome studies in spontaneous abortions. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 26: 308-325 (1965).
316. Geneva Conference, Standardization of procedures for chromosome studies in abortion. *Cytogenetics* 5: 361-393 (1966).
317. de Grouchy, J., Personal communication.
318. Russell, L. B., Experimental studies on mammalian chromosome aberrations, pp. 61-86 *in* Mammalian Cytogenetics and Related Problems in Radiobiology. C. Pavan, C. Chagas, O. Frota-Pessoa *et al.*, eds., Pergamon Press, London, 1964.
319. Searle, A. G., Personal communication.
320. Russell, L. B., C. L. Saylor, The relative sensitivity of various germ-cell stages of the mouse to radiation-induced non-disjunction, chromosome loss and deficiencies, pp. 313-340 *in* Repair from Genetic Radiation Damage, F. S. Sobels, ed., Pergamon Press, London, 1963.
321. Russell, L. B., C. S. Montgomery, Radiation sensitivity differences within cell division cycles during mouse cleavage. *Int'l J. Rad. Biol.* 10: 151-164 (1966).
322. Jacobs, P. A., M. Brunton, M. M. Melville *et al.*, Aggressive behaviour, mental subnormality and the XYY male. *Nature* 208: 1351 (1965).
323. Weiner, S., G. Sutherland, A. A. Bartholomew, XYY males in a Melbourne prison. *Lancet* i: 150 (1968).
324. Griffiths, A. W., J. Zaremba, Crime and sex chromosome anomalies. *British Med. J.* 4: 622 only (1967).
325. Hauschka, T. S., J. E. Hasson, M. M. Goldstein *et al.*, An XYY man with progeny indicating familial tendency to non-disjunction. *Am. J. Human Genet.* 14: 22-29 (1962).
326. Welch, P. J., D. S. Borgaonkar, H. M. Herr, Psychopathy, mental deficiency, aggressiveness and the XYY syndrome. *Nature* 214: 500-501 (1967).
327. Goodman, R. M., W. S. Smith, C. J. Migeon, Sex chromosome abnormalities. *Nature* 216: 942-943 (1967).
328. Court Brown, W. M., Males with an XYY chromosome complement. *J. Med. Genet.* 5: 341-359 (1968).
329. Sergovish, F., G. H. Valentine, A. T. L. Chen *et al.*, Chromosome aberrations in 2,159 newborn babies. *New England J. Med.* 280: 821-855 (1969).
330. Recherche Cooperative sur Programme N° 85 (CNRS), Fréquence de la constitution XYY dans la population générale. *Ann. Génét.* II: 245-246 (1969).
331. McIlree, M. E., W. H. Price, W. M. Court Brown *et al.*, Chromosome studies on the testicular cells from 50 subfertile men. *Lancet* ii: 69-71 (1966).
332. Polani, P. E., R. Angell, Unpublished. Quoted *in* Evans, H. J., W. M. Court Brown, A. S. McLean, Human Radiation Cytogenetics. North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.
333. Jacobs, P. A., Unpublished. Quoted *in* Evans, H. J., W. M. Court Brown, A. S. McLean, Human Radiation Cytogenetics. North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.
334. Johnston, A., R. M. S. Speed, A. Klopper *et al.*, Personal communication.

335. de la Chapelle, A., J. Wennström, H. Hortling *et al.*, Isochromosome-X in man. Part I. *Hereditas* 54: 260-276 (1966).
336. Севанькаев, А. В., Дозовая зависимость частоты хромосомных aberrаций при гамма облучении лейкоцитов человека. Симпозиум по цитогенетике человека и эксперим. животным. М., 1967.
337. Сусков, И. И., Дозовая зависимость возникновенный радиационных повреждений хромосом в клетках человека. Сб. Вопросы эксперим. и клинич. рентгенорадиологии. Л., 1966, стр. 63.
338. Uchida, I. A., R. Holunga, C. Lawler, Maternal radiation and chromosome aberrations. *Lancet* ii: 1045-1049 (1968).
339. Failla, G., in *The Biology of Aging*. B. L. Strehler, ed., American Institute Biological Sciences, Washington, D. C., 1960.
340. Curtis, H. J., Biological mechanisms underlying the aging process. *Science* 141: 686-694 (1963).
341. Nowell, P. C., Prognostic value of marrow chromosome studies in human "preleukæmia." *Arch. Path.* 80: 205-208 (1965).
342. Barnes, D. W. H., C. E. Ford, S. M. Gray *et al.*, Spontaneous and induced changes in cell populations in heavily irradiated mice, pp. 1-10 in *Progress in Nuclear Energy, Series VI, vol. 2*. J. G. Bugher, J. Coursaget, J. F. Loutit, ed., Pergamon Press, N. Y., 1959.
343. Nowell, P. C., L. J. Cole, Clonal repopulation in reticular tissues of X-irradiated mice: effect of dose and of limb-shielding. *J. Cell. Physiol.* 70: 37-43 (1967).
344. Joneja, M. G., H. F. Stich, Chromosomes of tumour cells. IV. Cell population changes in thymus, spleen and bone marrow during X-ray induced leukæmogenesis in C57BL/6J mice. *J. Nat'l Cancer Inst.* 35: 421-434 (1965).
345. Tough, I. M., Cytogenetic studies in cases of chronic myeloid leukæmia with a previous history of radiation, pp. 47-54 in *Current Research in Leukæmia*. F. Hayhoe, ed., Cambridge Univ. Press, London, 1965.
346. Alter, A. A., S. L. Lee, M. Pourfar *et al.*, Leucocyte alkaline phosphatase in mongolism; a possible chromosome marker. *J. Clin. Invest.* 41: 1341 (1962). Abstract.
347. Rosner, F., B. H. Ong, R. S. Paine *et al.*, Biochemical differentiation of trisomic Down's syndrome (mongolism) from that due to translocation. *New England J. Med.* 273: 1356-1361 (1965).
348. Mellman, W. J., F. A. Oski, T. A. Tedesco *et al.*, Leucocyte enzymes in Down's syndrome. *Lancet* ii: 674-675 (1964).
349. Jerome, H., Des effets biochimiques de quelques chromosomes. *Ann. Génét.* 7: 88-100 (1964).
350. Benson, P. F., Protein and RNA synthesis in trisomic Down's syndrome leucocytes. *Nature* 215: 1290-1291 (1967).
351. Powars, D., R. Russell, D. Graves, Foetal hæmoglobin and neutrophil anomaly in the D₁ trisomy syndrome. *Lancet* i: 1363-1364 (1964).
352. Wilson, M. G., W. A. Schroeder, D. A. Graves *et al.*, Hæmoglobin variations in D-trisomy syndrome. *New England J. Med.* 277: 953-958 (1967).
353. Bloom, G. E., P. S. Gerald, L. E. Reisman, Ring D chromosome: a second case associated with anomalous hæmoglobin inheritance. *Science* 156: 1746-1748 (1967).
354. Moore, K., ed., *The Sex Chromatin*. W. B. Saunders, U.S.A., 1966.
355. Berry, R. J., Similarities and disparities between x-ray induced cell-killing and the production of chromosomal abnormalities in mammalian cells: a cellular frame of reference for evaluation of long-term radiation effects, pp. 89-103 in *Radiation and Ageing*. P. J. Lindop, G. A. Sacher, eds., Taylor & Francis Ltd., London, 1966.
356. Lindop, P. J., G. A. Sacher, eds., *Radiation and Ageing*. Taylor & Francis Ltd., London, 1966.
357. Burch, P. R. J., Age and sex distributions for some idopathic non-malignant conditions in man. Some possible implications for growth-control and natural and radiation-induced ageing, pp. 117-155 in *Radiation and Ageing*. P. J. Lindop, G. A. Sacher, eds., Taylor & Francis Ltd., London, 1966.
358. Guttman, P. H., A consideration of the role of autoimmunity in ageing and in the late effects of irradiation, pp. 77-81 in *Radiation and Ageing*. Lindop, P. J., G. A. Sacher, eds., Taylor & Francis, London, 1966.
359. Comfort, A., Mutation, autoimmunity and ageing. *Lancet* ii: 138-140 (1963).
360. Kohn, R. R., A possible final common pathway for natural ageing and radiation induced life-shortening, pp. 373-392 in *Radiation and Ageing*. P. J. Lindop, G. A. Sacher, eds., Taylor & Francis Ltd., London, 1966.
361. Szilard, L., On the nature of the ageing process. *Proc. Nat'l. Acad. Sci. (U.S.)* 45: 30-45 (1959).
362. Albert, M. D., X-irradiation-induced mitotic abnormalities in mouse liver regenerating after carbon-tetrachloride injury. II. Partial-body irradiation. *J. Nat'l. Cancer Inst.* 20: 321 (1958).
363. Alexander, P., D. I. Connell, Differences between radiation-induced lifespan shortening in mice and normal aging as revealed by serial killing, pp. 277-283 in *Cellular Basis and Aetiology of Late Somatic Effects of Ionizing Radiation*. R. J. C. Harris, ed., Academic Press, New York, 1963.
364. Moorhead, P. S., E. Saksela, The sequence of chromosome aberrations during SV40 transformation of a human diploid cell strain. *Hereditas* 52: 271-284 (1965).
365. Pollini, G., R. Colombi, Il danno cromosomico midollare nell'anemia aplastica benzolica. *Med. Lavoro* 55: 241-255 (1964).
366. Baikie, A. G., Chromosomal aspects of leukæmia, p. 198 in *Proceedings 11th Congress International Society Hematology*, Sydney, 1966.
367. Tough, I.M., W. M. Court Brown, Chromosome aberrations and exposure to ambient benzene. *Lancet* i: 684 (1965).

368. Edwards, J. E., Hepatomas in mice induced with carbon tetrachloride. *J. Nat'l Cancer Inst.* 2: 197-199 (1941).
369. Nowell, P. C., D. E. Craig, F. A. Matthews *et al.*, Chromosome abnormalities in liver and marrow of mice irradiated with fast neutrons, gamma rays and X-rays: Effect of dose rate. *Rad. Res.* 24: 108-118 (1965).
370. Maini, M. M., H. F. Stich, Chromosomes of tumour cells. II. Effect of various liver carcinogens on mitosis of hepatic cells. *J. Nat'l. Cancer Inst.* 26: 1413-1427 (1961).
371. Hecht, F., R. Koler, D. Rigas *et al.*, Leukæmia and lymphocytes in ataxia-telangiectasia. *Lancet* ii: 1193 (1966).
372. de Grouchy, J., C. de Nava, J. Feingold *et al.*, Asynchrone chromosomique dans un cas de xeroderma pigmentosum. *Ann. Génét.* 10: 224-225 (1967).
373. Conen, P. E., Chromosome studies in leukæmia. *Canadian Med. Assoc. J.* 96: 1599-1605 (1967).
374. Baikie, A. G., Chromosomes and leukæmia. *Acta Hæmat.* 36: 157-173 (1966).
375. Hayhoe, F. J., F. Hanmouda, Cytogenetic and metabolic observations in leukæmias and allied states, pp. 55-76 *in* Current Research in Leukæmia. F. G. J. Hayhoe, ed., Cambridge Univ. Press, London, 1965.
376. Nowell, P. C., Chromosome changes in primary tumours, pp. 83-103 *in* Progress in Experimental Tumor Research, vol. 7. F. Homburger, ed., S. Karger, Basel, 1965.
377. Lejeune, J., Leucémies et cancers, pp. 181-215 *in* Les chromosomes humains. R. Turpin, J. Lejeune, eds., Gauthier-Villars, Paris, 1965.
378. Lejeune, J., Aberrations chromosomiques et cancers. *Sciences* 48: 9-17 (1967).
379. Lejeune, J., R. Berger, Chromosomes et cancers, pp. 223-241 *in* Les maladies humaines par aberrations chromosomiques. XX Congrès des Pédiatres de langue française, Nancy. L'Expansion scientifique française, Paris, 1965.
380. Sandberg, A. A., The chromosomes and causation of human cancer and leukæmia. *Cancer Res.* 26: 2064-2081 (1966).
381. Castoldi, G. L., I cromosomi nelle malattie neoplastiche. *Arch. Ital. Patol. Clin. Tumori* 8: 119-138 (1965).
382. Ford, C. E., J. L. Hamerton, R. H. Mole, Chromosomal changes in primary and transplanted reticular neoplasms of the mouse. *J. Cell. Comp. Physiol.* 52, Suppl. 1: 235-269 (1958).
383. Ford, C. E., C. M. Clarke, Cytogenetic evidence of clonal proliferation in primary reticular neoplasms. *Canadian Cancer Conf.* 5: 129-146 (1963).
384. Lejeune, J., R. Berger, M. Haines *et al.*, Constitution d'un clone à 54 chromosomes au cours d'une leucoblastose congénitale chez une enfant mongolienne. *C. R. Acad. Sc. (Paris)* 256: 1195-1197 (1963).
385. Berger, R., Chromosomes et leucémies humaines. La notion d'évolution clonale. *Ann. Génét.* 8: 70-82 (1965).
386. de Grouchy, J., C. de Nava, J. M. Cantu *et al.*, Models for clonal evolutions: a study of chronic myelogenous leukemia. *Amer. J. Human Genetics* 18: 485-503 (1966).
387. Nowell, P. C., N. P. Morris, V. R. Potter, Chromosomes of 'minimal deviation' hepatomas and some other transplantable rat tumors. *Cancer Res.* 27: 1565-1579 (1967).
388. Burch, P. R. J., Leukæmogenesis in man. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 114: 213-222 (1964).
389. Levin, W. C., E. W. Houston, S. E. Ritzmann, Polycythemia vera with Ph¹ chromosomes in two brothers. *Blood* 30: 503-512 (1967).
390. Weiner, L., A family with high incidence leukæmia and unique chromosome findings. *Blood* 26: 871 (1965). Abstract.
391. Martineau, M., A similar marker chromosome in testicular tumors. *Lancet* i: 839-842 (1966).
392. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. General Assembly document, 19th session, Suppl. No. 14 (A/5814). United Nations, N.Y., 1964.
393. Lejeune, J., R. Berger, Sur une méthode de recherche d'un variant commun des tumeurs de l'ovaire. *C. R. Acad. Sc. (Paris)* 262: 1885-1887 (1966).
394. Jacobs, P. A., I. M. Tough, D. H. Wright, Cytogenetic studies in Burkitt's lymphoma. *Lancet* ii: 1144-1146 (1963).
395. Wald, N., A. C. Upton, A. K. Jenkins *et al.*, Radiation-induced mouse leukæmia: consistent occurrence of an extra and a marker chromosome. *Science* 143: 810-813 (1964).
396. Sugiyana, T., Y. Kurita, Y. Nishizuka, Chromosome abnormality in rat leukæmia induced by 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene. *Science* 158: 1058-1059 (1967).
397. Tassoni, E. M., J. R. Durant, S. Becker *et al.*, Cytogenetic studies in multiple myeloma: a study of fourteen cases. *Cancer Res.* 27: 806-810 (1967).
398. Nadler, C. F., Chromosomal patterns of irradiated leukæmic and non-leukæmic C47BL/6J mice. *J. Nat'l. Cancer Inst.* 30: 923-931 (1963).
399. Ford, C. E., J. L. Hamerton, R. H. Mole, Chromosomal changes in primary and transplanted reticular neoplasms of the mouse. *J. Cell. Comp. Physiol.* 52, Suppl. 1: 235-269 (1958).
400. Nowell, P. C., D. A. Hungerford, Chromosome studies in human leukæmia. II. Chronic granulocytic leukæmia. *J. Nat'l. Cancer Inst.* 27: 1013-1035 (1961).
401. Engel, E., X-rays and Philadelphia chromosome. *Lancet* ii: 291-292 (1965).
402. Gavosto, F., A. Pileri, L. Pegoraro, X-rays and Philadelphia chromosome. *Lancet* i: 1336-1337 (1965).

403. Tanaka, N., K. Ito, N. Kamada *et al.*, A case of atomic bomb survivor with chronic granulocytic leukaemia in the early state. *J. Kyushu. Hemat. Soc.* 13: 124-128 (1963).
404. Kamada, N., H. Uchino, Double Ph' chromosomes in leukaemia. *Lancet* i: 1107 (1967).
405. Tokuhata, C., C. Neely, D. Williams, Chronic myelocytic leukaemia in identical twins and a sibling. *Blood* 31: 216-225 (1968).
406. Engel, E., J. M. Flexner, L. Engel-de Montmollin *et al.*, Blood and skin chromosomal alterations of a clonal type in a leukaemic man previously irradiated for a lung carcinoma. *Cytogenetics* 3: 228 (1964).
407. Upton, A. C., M. L. Randolph, J. W. Conklin, Late effects of fast neutrons and gamma rays in mice as influenced by the dose rate of irradiation: life shortening. *Rad. Res.* 32: 493-509 (1967).
408. Fialkow, P. J., "Immunologic" oncogenesis. *Blood* 30: 388-394 (1967).
409. Cole, L. J., P. C. Nowell, Radiation carcinogenesis: the sequence of events. *Science* 150: 1782-1786 (1965).
410. Kaplan, H. S., The role of radiation on experimental leukaemogenesis, pp. 207-217 *in* International Symposium Control of Cell Division and the Induction of Cancer. Nat'l. Cancer Inst. Monograph 14. U.S. Department of Health, Education and Welfare Public Health service, Bethesda, Maryland, 1964.
411. Horta, J. da S., J. D. Abbatt, L. C. da Motta *et al.*, Malignancy and other late effects following administration of thorotrast. *Lancet* ii: 201-205 (1965).
412. Boyd, J. T., W. M. Court Brown, J. Vennart *et al.*, Chromosome studies on women formerly employed as luminous dial painters. *Brit. Med. J.* i: 377-382 (1966).
413. Nowell, P. C., L. J. Cole, Hepatomas in mice: incidence increased after gamma irradiation at low dose rates. *Science* 148: 96-97 (1965).
414. Taliaferro, W. M., L. G. Taliaferro, B. N. Jaroslow, Radiation and Immune Mechanisms. Academic Press, N.Y., 1964.
415. Burnett, F. M., Somatic mutation and chronic disease. *Brit. Med. J.* i: 338-342 (1965).
416. Peterson, R. D., M. D. Cooper, R. A. Good, Lymphoid tissue abnormalities associated with ataxia-telangiectasis. *The Amer. J. Med.* 41: 342-359 (1966).
417. Schoen, E. J., M. A. Shearn, Immunoglobulin deficiency in Bloom's syndrome. *Amer. J. Dis. Child.* 113: 594-596 (1967).
418. Smith, H., A. O. Langlands, Alterations in tryptophan metabolism in man after irradiation. *Int'l. J. Rad. Biol.* 11: 487-494 (1966).
419. Weiss, M. C., H. Green, Human-mouse hybrid cell lines containing partial complements of human chromosomes and functioning human genes. *Proc. Nat'l. Acad. Sci. (U.S.)* 58: 1104-1111 (1967).
420. Matsuya, Y., H. Green, C. Basilica, Properties and uses of human-mouse hybrid cell lines. *Nature* 220: 1199-1202 (1968).
421. Norman, A., M. S. Sasaki, R. E. Ottoman *et al.*, Lymphocyte lifetime in women. *Science* 147: 745-747 (1965).
422. Evans, H. J., R. M. Speed, Personal communication.
423. Dolphin, G. W., A review of methods of biological dosimetry with particular reference to chromosome aberration analysis. IAEA, Vienna. In press.

Annexe D

LISTE DES RAPPORTS REÇUS PAR LE COMITÉ

1. La présente annexe contient la liste des rapports que le Comité a reçus des gouvernements et des institutions des Nations Unies entre le 8 juin 1966 et le 16 mai 1969.

2. La liste des rapports que le Comité a reçus avant le 8 juin 1966 figure dans les annexes aux rapports antérieurs du Comité.

<i>Document n°</i>	<i>Pays ou organisation et titre</i>	<i>Document n°</i>	<i>Pays ou organisation et titre</i>
A/AC.82/G/L.			
	ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE	1114	Radiological Health Data and Reports, volume 7, No. 5, May 1966.
1101	Radiological Health Data and Reports, volume 7, No. 4, April 1966.	A/AC.82/G/R.	
1102	Terrestrial and freshwater radioecology (A selected bibliography—Supplement No. 4). TID-3910.		ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE
1103	The extent of radioactive equilibrium between radon and its short-lived daughter products in the atmosphere. Report NRL 6374 (1966).	225/Add.12	Supplement to NYO-4700—Manual of Standard Procedures, August 1965.
	ROYAUME-UNI	A/AC.82/G/L.	
1104	The assessment of the possible radiation risks to the population from environmental contamination.		AUSTRALIE
	ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE	1115	Strontium-90 in the Australian environment during 1964.
1105	Fallout program quarterly summary report, July 1, 1966. HASL-172.		RÉPUBLIQUE ARABE UNIE
1106	Flight data and results of radiochemical analyses of filter samples collected during 1965 under Project Stardust, July 1, 1966. HASL-176.	1116	Environmental radioactivity in U.A.R. in 1965. Report U.A.R.S.C.E.A.R. vol. 8-1, June 1966.
	DANEMARK		ITALIE
1107	Environmental radioactivity in Denmark in 1964. Risø report No. 107.	1117	Data on environmental radioactivity collected in Italy (July-December 1964). Report PROT.SAN/06/65.
1108	Environmental radioactivity in the Faroes in 1964. Risø report No. 108.		ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE
1109	Environmental radioactivity in Greenland in 1964. Risø report No. 109.	1118	Fallout program quarterly summary report, October 1, 1966, HASL-173.
	SUÈDE	1118/Add.1	Appendix to HASL-173.
1110	Gamma radiation at ground level in Sweden during 1960-1965.		NOUVELLE-ZÉLANDE
	RÉPUBLIQUE ARABE UNIE	1119	The genetically significant dose to the population of New Zealand from diagnostic radiology.
1111	Fallout programme in U.A.R. during 1964. Report U.A.R.S.C.E.A.R. vol. 7-1, June 1965.		MEXIQUE
1112	Sr ⁹⁰ and I ¹³¹ content of certain food items in U.A.R. during 1964. Report U.A.R.S.C.E.A.R. vol. 7-2, June 1965.	1120	Strontium 90 content in milk in Mexico.
	ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE		ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE
1113	Radiological Health Data and Reports, volume 7, No. 6, June 1966.	1121	Cosmic-ray ionization in the lower atmosphere.
			ROYAUME-UNI
		1122	Annual report 1965-66. ARCRL 16.
		1123	Assay of strontium-90 in human bone in the United Kingdom. MRC Monitoring report No. 13 (1966).
			SUÈDE
		1124	Effects of some radioprotective substances upon pre-natal survival of offspring to roentgen irradiated male mice.

Document n°	Pays ou organisation et titre	Document n°	Pays ou organisation et titre
	ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE	1140	Testicular changes in atomic bomb survivors.
1125	Fallout program quarterly summary report, January 1, 1967. HASL-174.	1141	Radiation-induced leukemia in Hiroshima and Nagasaki 1946-1964. II. Observations on type-specific leukemia, survivorship, and clinical behavior.
1125/Add.1	Appendix to HASL-174.	1142	<i>In utero</i> exposure to the Hiroshima atomic bomb. An evaluation of head size and mental retardation: Twenty years later.
	INDE		AUSTRALIE
1126	Measurements on airborne and surface fallout radioactivity in India from nuclear weapon tests. Report A.E.E.T.-247.	1143	Concentration of caesium-137 in Australian rainwater during 1964 and 1965.
	BELGIQUE	1144	Concentration of caesium-137 in Australian milk during 1965.
1127	La retombée radioactive mesurée à Mol. Année 1965. Rapport d'avancement.		ROYAUME-UNI
	ROYAUME-UNI	1145	Agricultural Research Council Radiobiological Laboratory, Annual Report for 1966. ARCRL 17.
1128	Radioactive fallout in air and rain: Results to the middle of 1966. Report AERE-R 5260 (1966).		FRANCE
	ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE	1146	Retombées radioactives à la suite des tirs nucléaires en Polynésie — juin-décembre 1966.
1129	Frequency of live births among survivors of Hiroshima and Nagasaki atomic bombings.		SUÈDE
1130	Some further observations on the sex ratio among infants born to survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki; and A cohort-type study of survival in the children of parents exposed to atomic bombings.	1147	Influence of gestation and lactation on radiostrontium-induced malignancies in mice. I. Incidence, distribution and characteristics of ⁹⁰ Sr-induced malignancies.
	AUSTRALIE	1148	Influence of gestation and lactation on radio-strontium-induced malignancies in mice. II. Retention of radiostrontium and relation between tumour incidence and excretion rate.
1131	Fall-out over Australia from nuclear weapons tested by France during July 1966.		FAO/AIEA
	ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE	1149	Dietary levels of strontium 90, caesium 137 and iodine 131 for the years 1965-67 (Interim report for the period 1.1.65-31.3.67).
1132	1966 Annual report of the Radiobiology Laboratory. Report UCD 472-113.	1149/Add.1	Addendum to the report on dietary levels of strontium 90, caesium 137 and iodine 131 for the years 1965-67.
	SUÈDE		ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE
1133	²²² Rn in milk.	1150	Fallout program quarterly summary report, July 1, 1967. HASL-182
1134	Observed levels of ¹³⁷ Cs in Swedish reindeer meat.	1150/Corr.1	Corrigendum to HASL-182.
1135	Observations on the ¹³⁷ Cs/ ⁹⁰ Sr ratio in dairy milk from different parts of Sweden.	1150/Add.1	Appendix to HASL-182.
	ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE		INDE
1136	Fallout program quarterly summary report, April 1, 1967. HASL-181.	1151	Estimates of biospheric contamination and radiation dose from fallout for all the pre-treaty tests of nuclear weapons.
1136/Add.1	Appendix to HASL-181.		ROYAUME-UNI
1137	Manual of standard procedures, second issuance 1967. NYO-4700.	1152	Assay of strontium-90 in human bone in the United Kingdom, results for 1966, Part I. MRC Monitoring report No. 14.
1137/Add.1	Addendum to Manual of standard procedures, NYO-4700.		
1138	Filter pack technique for classifying radioactive aerosols by particle size. Part 5—Final report. NRL report 6520.		
1139	Cytogenetic investigation of survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki.		

Document n°	Pays ou organisation et titre	Document n°	Pays ou organisation et titre
	ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE	1169	Распределение стронция-90 и цезия-137 по профилю почв в природных условиях в 1964 г.
1153	Strontium 90 concentrations and stratospheric transport.	1170	О загрязнении растительности продуктами деления тяжелых ядер.
	AUSTRALIE	1171	Накопление искусственных радионуклидов на земной поверхности в районе г. Ленинграда в 1954-1965 гг.
1154	Fallout over Australia from nuclear weapons tested by France in Polynesia from July to October 1966.	1172	Выпадение продуктов деления в окрестностях Ленинграда в 1957-1965 гг.
1155	Strontium 90 in the Australian environment during 1965.	1173	Исследование радиоактивного загрязнения воды некоторых водоемов Ленинградской области и Северо-Западного бассейна СССР в 1961-1966 гг.
1156	Iodine-131 levels in milk in Australia during the period July-December 1966.	1174	Распределение радиоактивных и стабильных изотопов щелочных и щелочно-земельных элементов в наземных органах сельскохозяйственных растений.
	FAO/AIEA	1175	О влиянии природных условий на содержание и распределение радиоактивного стронция в почвенном покрове.
1157	The reliability of world-wide monitoring in the light of accuracy in low level radiochemical analysis.	1176	Распределение радиоактивного стронция в почвах различных природных зон.
	ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE	1177	Результаты определения стронция-90 в водах Индийского океана в 1962 г.
1158	Strontium-90 deposition in New York City.	1178	Стронций-90 в водоемах солопатоводного и пресноводного типа (1966 г.).
	SUÈDE	1179	Некоторые аспекты тканевой дозиметрии радия-226.
1159	The fallout situation in Denmark, Finland, Norway and Sweden in 1965-1966; report from a meeting of Scandinavian experts on radiation protection, Helsinki, May 11-12, 1967.	1180	Дозиметрические характеристики инкорпорированного мезотория-228.
	ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE	1181	Некоторые радиационно-гигиенические аспекты микроклимата строений.
1160	Fallout program quarterly summary report, October 1, 1967. HASL-183.	1182	Радиоактивность тканей жителей отдельных районов Советского Союза.
1160/Add.1	Appendix to HASL-183.	1183	Статистические параметры обмена цезия-137 глобального происхождения у жителей Арктических районов.
	SUÈDE	1184	Стронций-90 в костной ткани населения Советского Союза.
1161	Effects of radiostrontium and roentgen rays on germ cells of male mice.	1185	Цезий-137 в организме жителей г. Москвы.
	RÉPUBLIQUE ARABE UNIE	1186	Поступление стронция-90 и цезия-137 с пищевым рационом населению Советского Союза в 1965-1966 гг. в результате стратосферных выпадений, и Дозы облучения населения СССР от стратосферных выпадений в 1964-1965 гг.
1162	Fall-out and radioactive content of food chain in U.A.R. during the year 1966.	1187	Особенности миграции глобального цезия-137 из дерново-подзолистых песчаных почв по пищевым цепочкам в организм человека.
1163	Changes in the quenching effects of animal plasma and sera with the radiation dose.	1188	Уровни содержания глобального цезия-137 в организме людей различных групп коренного населения Ненецкого национального округа в 1965 г.
	INDE	1189	Основные итоги радиационно-гигиенических исследований миграции глобальных
1164	Gamma activity of the food samples in India during the period 1963-65. Report A.E.E.T.273.		
1165	Cesium-137 and potassium in milk. Report BARC-278.		
	UNION DES RÉPUBLIQUES SOCIALISTES SOVIÉTIQUES		
1166	Об искусственной радиоактивности атмосферных аэрозолей.		
1167	Содержание стронция-90 и цезия-137 в водах Атлантического океана и его морей в августе-ноябре 1963 г.		
1168	Содержание стронция-90 и цезия-137 в водах Атлантического океана и его морей в апреле-июле 1964 г.		

Document n°	Pays ou organisation et titre	Document n°	Pays ou organisation et titre
	выпадения в приарктических районах СССР в 1959-1966 гг.	1208	The radiosensitivity of offspring of an irradiated mouse population. II. The effects of acute or fractionated doses of X-rays on male offspring.
1190	Стронций-90 и полоний-210 в костях жителей Крайнего Севера в 1965 г.		ROYAUME-UNI
1191	Исследование распространения радиоактивного загрязнения, обусловливаемого сбросом радиоактивных отходов в Ирландское море.	1209	Assay of strontium-90 in human bone in the United Kingdom. Results for 1966, Part II with some further results for 1965.
1192	Радиоактивность атмосферного воздуха и некоторых продуктов питания в г. Москве в 1965 и 1966 гг.		MEXIQUE
1193	Содержание цезия-137 и калия у населения СССР в 1962-1966 гг. UNION OF SOVIET SOCIALIST REPUBLICS	1210	Analisis radioquimicos en muestras ambientales en Mexico durante 1966.
1194	Стронций-90 в водорослях, цветковых растениях, моллюсках, ракообразных и рыбах Черного моря (1965-1966 гг.).		ROYAUME-UNI
1195	Цезий-137 и стронций-90 в тюленях и океанических рыбах.	1211	Radioactive fallout in air and rain: results to the middle of 1967. Report AERE-R 5575.
1196	Определение концентраций кадмия-109 в приземном воздухе и выпадениях в некоторых пунктах Советского Союза в 1964-1966 гг.		SUÈDE
1197	Методика расчета и определение доз внешнего облучения от гамма-излучающих в умеренном поясе Северного полушария в 1962-1965 гг.	1212	Protective effect of cysteamine at fractionated irradiation. II. Shortening of life span.
1198	Прогноз уровней облучения коренных жителей Крайнего Севера за счет инкорпорированного глобального цезия-137.		FAO/AIEA
1199	Содержание стронция-90 в глобальных выпадениях на территории Украинской ССР в 1963-1966 гг.	1213	Dietary levels of strontium-90, caesium-137 and iodine-131 for the years 1965-68. Second interim report covering period 1.1.65-10.2.68.
1200	Глобальные выпадения стронция-90 на территории Урала в период 1961-1966 гг.		AUSTRALIE
1201	Уровни радиоактивного загрязнения приземного слоя атмосферы и поверхности земли продуктами ядерных взрывов в 1963-1965 гг. в Подмосковье.	1214	Iodine-131 concentrations in Australian milk resulting from the 1967 French nuclear weapon tests in Polynesia.
1202	Сравнение результатов измерений атмосферных выпадений стронция-90 в разных странах. ITALIE	1215	Fallout over Australia from nuclear weapons tested by France in Polynesia during June and July 1967.
1203	Data on environmental radioactivity collected in Italy, January-June 1965.		ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE
1204	Data on environmental radioactivity collected in Italy, July-December 1965.	1216	Atmospheric burnup of a plutonium-238 generator.
	ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE	1217	Fallout program quarterly summary report, April 1, 1968. HASL-193.
1205	Fallout program quarterly summary report, January 1, 1968. HASL-184.	1217/Add.1	Appendix to HASL-193.
1205/Add.1	Appendix to HASL-184. BELGIQUE	1218	Environmental gamma radiation from deposited fission products, 1960-1964.
1206	La retombée radioactive mesurée à Mol. Année 1966. Rapport R.2429. SUÈDE		AUSTRALIE
1207	Irradiation induced asymmetry of the thymus in mice.	1219	Strontium-90 in the Australian environment during 1966. Suppl. for January-June 1967 attached.
			ITALIE
		1220	Data on environmental radioactivity collected in Italy (January-June 1966).
		1221	Data on environmental radioactivity collected in Italy (July-December 1966).
			AUSTRALIE
		1222	Concentrations of caesium-137 in rain-water and milk in Australia during 1966.

Document n°	Pays ou organisation et titre	Document n°	Pays ou organisation et titre
1223	Strontium-90 and caesium-137 in some Australian drinking water supplies—1961-1965. SUÈDE		DANEMARK
1224	Pathologic effects of different doses of ⁹⁰ Sr in mice. Development of carcinomas in the mucous membranes of the head. FRANCE	1239	Strontium-90 in human bone, Denmark 1964-1967. ROYAUME-UNI
1225	Premier bilan de sept années de recherche sur les niveaux de la contamination du milieu ambiant et de la chaîne alimentaire par les retombées radioactives sur le territoire français. Rapport SCPRI N° 115. DANEMARK	1240	Radioactive fallout in air and rain—results to the middle of 1968. ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE
1226	Low dose X-irradiation and teratogenesis. A quantitative experimental study, with reference to seasonal influence. ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE	1241	Fallout program quarterly summary report, 1 January 1969. HASL-204.
1227	Fallout program quarterly summary report, July 1, 1968. HASL-197.	1241/Add.1	Appendix to HASL-204. UNION DES RÉPUBLIQUES SOCIALISTES SOVIÉTIQUES
1227/Add.1	Appendix to HASL-197. ROYAUME-UNI	1242	Диффузия стронция-90 в почвах.
1228	Annual report, 1967. ARCRL 18. ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE	1243	Биологическая миграция радионуклидов в пресноводных и солоноватоводных водоемах.
1229	Terrestrial and freshwater radioecology. A selected bibliography. TID-3910, Suppl. 5.	1244	Стронций-90 в костной ткани населения Советского Союза (1957-1967 гг.).
1230	Chromosome aberrations in leucocytes of older survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki.	1245	Поступление стронция-90 и цезия-137 с пищевым рационом населению Советского Союза в 1966-1967 гг. в результате стратосферных выпадений.
1231	Variation in the human chromosome number.	1246	Математическое описание динамики процессов радиоактивного загрязнения морских организмов из водной среды.
1232	Lens findings in atomic bomb survivors.	1247	Закономерности радиоэкологических процессов концентрирования в морях и океанах.
1233	Spleen shielding in survivors of the atomic bomb.	1248	Содержание стронция-90 и цезия-137 в некоторых объектах внешней среды и в организме людей в 1958-1967 гг.
1234	Leukemia in offspring of atomic bomb survivors.	1249	Стратосферные выпадения радиоактивных продуктов ядерных взрывов на материки и океаны в умеренных широтах северных полушарий.
1235	Fallout program quarterly summary report. HASL-200, October 1, 1968.	1250	Экспоненциальный источник как модель радиоактивных загрязнений почвы.
1235/Add.1	Appendix to HASL-200. SUISSE	1251	Трех- и четырехкамерная модель метаболизма цезия у крыс и человека.
1236	11. Bericht der Eidg. Kommission zur Überwachung der Radioaktivität für das Jahr 1967 zuhanden des Bundesrates. ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE	1252	Некоторые закономерности загрязнения объектов внешней среды стронцием-90 в период стратосферных выпадений.
1237	Cytogenetic study of the offspring of atomic bomb survivors.	1253	О методике исследования поведения радиоактивного стронция в почвах различных геохимических ландшафтов.
1137/Add.2	Health and Safety Laboratory Manual of standard procedure, NYO-4700. Revised pages, August 1968.	1254	Радиоэкологические процессы накопления и динамики водных масс в морях и океанах.
1238	Effects of ionizing radiation from the atomic bomb on Japanese children.	1255	Некоторые изменения в двигательной сфере у лиц, работающих в условиях хронического лучевого воздействия.
		1256	Характер распределения цезия-137 по глубине почвы в некоторых районах Советского Союза в 1966-1967 гг.
		1257	Концентрация цезия-137 в волосах человека как индикатор количества этого изотопа в организме.

Document n°	Pays ou organisation et titre	Document n°	Pays ou organisation et titre
1258	Вертикальное распределение и оценка подвижности продуктов ядерных взрывов в некоторых типах почв Советского Союза.		INDE
1259	Радиометрическая установка для определения содержания стронция-90 в морской воде.	1271	Atmospheric and precipitation radioactivity in India.
1260	Полоний-210 в организме и окружающей среде.		ROYAUME-UNI
1261	Состояние нервной системы у детей в отдаленные сроки после лучевого воздействия.	1272	Assay of strontium-90 in human permanent teeth in the United Kingdom 1963-1965.
1262	Оседание радиоактивной пыли и ее удаление из атмосферы осадками.	1273	The accumulation and retention of strontium-90 in human teeth in England and Wales—1959 to 1965.
1263	О возможности вредного действия ионизирующих излучений в малых дозах на функции зрелой центральной нервной системы.		FAO/AIEA
1264	О действии ионизирующих излучений на нервную систему человека. Часть 1.	1274	Dietary levels of strontium-90, caesium-137 and iodine-131 for the years 1965-68.
1264/ Add.1	О действии ионизирующих излучений на нервную систему человека. Часть 2.		TCHÉCOSLOVAQUIE
	ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE	1275	Values of ⁹⁰ Sr in vertebrae and in femoral diaphysis of adults in Czechoslovakia in 1968.
1265	Cytogenetics of the in-utero exposed of Hiroshima and Nagasaki.		FRANCE
1266	Lung cancer following atomic radiation.	1276	Retombées radioactives à la suite des tirs nucléaires en Polynésie (Années 1967 et 1968).
1267	Breast cancer after exposure to the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki.		ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE
	AUSTRALIE	1277	Strontium 90 yield of the 1967 Chinese thermonuclear explosion.
1268	Strontium-90 in the Australian environment during 1967.	1278	Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report, 1 April 1969. HASL-207.
	FRANCE	1278/Add.1	Appendix to HASL-207.
1269	Radioactivité naturelle de 250 sources hydrominérales françaises. SCPRI N° 117.		FAO
	BELGIQUE	1279	Soil calcium maps of Africa, South America and parts of Asia.
1270	La retombée radioactive mesurée à Mol. Rapport d'avancement du Département "Mesure et Contrôle des Radiations", année 1967. Rapport R. 2468.		RÉPUBLIQUE ARABE UNIE
		1280	Strontium-90 levels of fallout and of food diet in U.A.R. during the year 1968.
		1281	Levels of potassium and caesium-137 in man in U.A.R. during year 1968.

Annexe E

LETTRE ADRESSEE LE 30 AVRIL 1968, PAR LE SECRETAIRE DU COMITE, SUR LA DEMANDE DU COMITE, AUX ETATS MEMBRES DE L'ORGANISATION DES NATIONS UNIES OU MEMBRES DES INSTITUTIONS SPECIALISEES OU DE L'AGENCE INTERNATIONALE DE L'ENERGIE ATOMIQUE

Monsieur l'Ambassadeur,

J'ai l'honneur de vous informer que le Comité scientifique pour l'étude des effets des rayonnements ionisants, créé par l'Assemblée générale à sa dixième session, a achevé les travaux de sa dix-huitième session, au cours de laquelle il a notamment examiné la question des renseignements dont il a actuellement besoin pour évaluer les doses d'irradiation résultant des essais nucléaires.

Le Comité a noté qu'il avait reçu de plusieurs pays nombre de renseignements sur la contamination radioactive du milieu due aux essais nucléaires. Il a relevé avec satisfaction que les résultats de certaines enquêtes systématiques l'avaient beaucoup aidé dans ses travaux. Certes, il n'a obtenu que des renseignements fragmentaires au sujet de vastes étendues en Afrique, en Amérique du Sud et en Asie, où vivent près des deux tiers de la population mondiale, mais il a pu néanmoins évaluer de façon assez sûre le niveau moyen d'exposition de la population mondiale.

Toutefois, il est possible que, faute de données, on ait sous-estimé l'exposition de la population dans certaines régions, et donc sa contribution à la moyenne mondiale; aussi le Comité a-t-il jugé qu'il serait bon de mesurer la contamination des os dans certaines régions. Bien qu'il n'y ait pas lieu d'effectuer des enquêtes détaillées dans ces régions pour évaluer le niveau moyen d'exposition de la population mondiale, il serait utile de disposer de renseignements supplémentaires sur les mécanismes de transfert dans le milieu ambiant pour estimer les niveaux locaux d'exposition en cas de contamination du milieu.

Pour les régions d'où proviennent la plupart des données disponibles, les lois générales qui régissent le passage des radioéléments dans l'organisme humain à travers la chaîne alimentaire sont maintenant mieux connues qu'en 1960, lorsque le Comité a formulé sa dernière demande de renseignements sur la radioactivité ambiante. Naguère, la contamination radioactive était due surtout au dépôt direct sur les parties aériennes des plantes, mais les retombées étant maintenant relativement faibles, la pénétration de nuclides à longue période dans la chaîne alimentaire résultera surtout désormais de l'absorption par les racines du dépôt accumulé dans le sol, à moins que les essais nucléaires dans l'atmosphère ne reprennent sur une large échelle. Il n'a guère été possible jusqu'ici de faire des études quantitatives de ce mécanisme d'absorption ainsi que du comportement des radioéléments à longue vie dans le sol, et le Comité a exprimé l'espoir que des enquêtes continueraient à fournir des renseignements sur ce problème.

Le Comité a estimé qu'on pourrait obtenir ces renseignements au moyen d'enquêtes menées dans un petit

nombre seulement de pays dont les pratiques agricoles et l'alimentation sont représentatives de celles d'une région plus vaste, et il a recommandé que les pays qui ont communiqué au moins depuis 1961 des résultats d'enquête sur la contamination tant de l'alimentation que des tissus humains continuent à le faire. Les données dont le Comité a besoin concernent, comme auparavant, la quantité totale des divers radioéléments à longue vie dans les aliments et dans les tissus humains, les doses d'irradiation externe résultant du dépôt de radioéléments, et le degré de contamination des aliments par les radioéléments à vie courte.

Les besoins particuliers du Comité sont les suivants pour ce qui est des données recueillies en permanence :

a) Jusqu'à présent, le Comité a estimé la quantité totale de certains radioéléments contenus dans l'atmosphère ou dans le sol en se fondant sur les résultats de deux enquêtes mondiales permanentes. Il a exprimé l'espoir qu'il pourrait continuer à disposer des résultats de ces enquêtes dans l'avenir.

b) En ce qui concerne les aliments, le Comité souhaiterait connaître le degré de contamination des produits laitiers, des céréales et des légumes par ^{90}Sr (en pCi/gCa et pCi/kg) et par ^{137}Cs (en pCi/gK et pCi/kg). Par ailleurs, il voudrait aussi obtenir des résultats de mesures représentatives de la teneur en strontium stable de ces aliments.

c) Les données sur la contamination des tissus comprennent i) la teneur de ^{137}Cs dans le corps et ii) les rapports $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$ dans le squelette. Comme il est probable que la distribution de ^{90}Sr dans les os d'adultes deviendra plus uniforme au cours des quelques années à venir, le Comité a recommandé de comparer plus régulièrement qu'on ne l'a fait jusqu'à présent les degrés de contamination pour les divers types d'os et pour l'ensemble du squelette. Il a aussi relevé que parmi les personnes arrivant à l'âge adulte, il y a un nombre grandissant de sujets qui ont été exposés à une contamination par ^{90}Sr au cours de leur croissance, et dont la distribution de ^{90}Sr dans le squelette est différente de ce qu'elle est chez ceux qui n'ont été exposés qu'à l'âge adulte. Le Comité a donc recommandé que les résultats relatifs aux adultes soient indiqués séparément pour ceux qui avaient entre vingt et trente ans et ceux qui avaient plus de trente ans en 1967, et que, pour les prochaines années, les résultats concernant les enfants soient présentés par année d'âge jusqu'à 4 ans, puis dans un même groupe de 5 à 19 ans. En raison de l'importance qu'elles présentent pour la détermination du comportement à long terme de ^{90}Sr dans l'organisme humain, le Comité souhaite aussi obtenir des résultats de mesures du strontium stable dans les os, aussi bien d'adultes que d'enfants et d'adolescents, provenant

de populations pour lesquelles on possède aussi des données comparables sur l'alimentation.

d) Les doses d'irradiation externe provenant du dépôt de radioéléments ont été relevées de façon continue dans un petit nombre d'endroits, et le Comité a recommandé de poursuivre ces mesures et d'effectuer d'autres mesures permettant d'évaluer de manière plus précise les doses d'irradiation gamma externe résultant de ^{137}Cs et de nuclides à courte période.

e) Le Comité continue à se préoccuper de la teneur du lait et des légumes en ^{131}I , en raison de la concentration élevée de l'iode dans la glande thyroïde par rapport aux autres tissus, et des doses d'irradiation locale qui en résultent, ce qui peut présenter une importance particulière chez les nourrissons et les enfants.

f) Le Comité souhaite également obtenir des renseignements sur d'autres émetteurs internes dans certains endroits, dans les cas où ces émetteurs contribuent sensiblement à l'exposition au rayonnement dû à la contamination du milieu.

Les renseignements dont le Comité a besoin pour les régions ne faisant pas l'objet d'enquêtes permanentes sont les suivants :

Des enquêtes limitées permettraient d'obtenir des données suffisantes dans les régions pour lesquelles

on ne possède guère de renseignements, et il n'y aurait donc pas lieu d'y mener des enquêtes permanentes. Dans l'avenir proche, on pourra se borner à mesurer une fois seulement, dans certaines régions, la teneur de ^{90}Sr dans les os. Les régions les plus intéressantes pour le Comité sont celles où le principal apport de calcium au régime alimentaire est fourni par des céréales telles que le riz et le maïs, ou par des légumineuses ou des oléagineux. De l'avis du Comité, un excellent moyen de recueillir les quelques échantillons voulus serait de faire appel à cet effet à des organismes des Nations Unies et aux laboratoires nationaux existants.

Le Comité a souligné qu'il mentionnait seulement les renseignements dont il a actuellement besoin pour son propre usage. Il a noté que la liste des renseignements nécessaires devrait éventuellement être encore révisée si des essais nucléaires donnaient lieu à de nouvelles injections massives de radioéléments dans l'atmosphère, et qu'elle devrait être révisée de toute manière dès qu'on aurait accumulé assez de connaissances nouvelles.

Veillez agréer, Monsieur l'Ambassadeur, les assurances de ma très haute considération.

*Le Secrétaire du Comité scientifique
des Nations Unies pour l'étude des effets
des rayonnements ionisants,*

(Signé) FRANCESCO SELLA

APPENDICE I

LISTE DES EXPERTS SCIENTIFIQUES MEMBRES DES DELEGATIONS NATIONALES

On trouvera ci-dessous la liste des experts scientifiques qui ont participé à l'élaboration du rapport et qui ont assisté aux séances en qualité de membres de la délégation de leur pays.

ARGENTINE

D^r D. Beninson (représentant) ;
D^r A. Placer ;
D^r E. Ramos Zabarain ;
D^r E. Van der Elst.

AUSTRALIE

M. D. J. Stevens (représentant) ;
D^r R. Motteram.

BELGIQUE

P^r J. A. Cohen (représentant).

BRÉSIL

P^r L. R. Caldas (représentant) ;
P^r C. Pavan (représentant).

CANADA

D^r G. C. Butler (représentant) ;
D^r J. D. Ablatt ;
D^r W. E. Grummitt ;
D^r J. B. Sutherland.

ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

D^r R. H. Chamberlain (représentant) ;
D^r A. M. Brues ;
D^r H. D. Bruner ;
D^r C. L. Dunham ;
D^r E. Furchtgott ;
D^r J. H. Harley ;
D^r W. Haymaker ;
D^r D. J. Kimeldorf ;
D^r J. Rivera ;
D^r F. Rosenthal ;
M. G. C. Spiegel ;
D^r J. G. Terrill ;
D^r C. A. Tobias ;
D^r P. C. Tompkins.

FRANCE

P^r L. Bugnard (représentant) ;
P^r M. P. Avarguès ;
D^r A. Benazet ;
D^r R. B. Coulon ;
P^r J. W. de Grouchy ;

D^r M. H. Dousset ;
D^r H. P. Jammet ;
P^r J. Lejeune ;
P^r P. Pellerin.

INDE

D^r A. R. Gopal-Ayengar (représentant).

JAPON

D^r K. Misono (représentant) ;
D^r K. Tsukamoto (représentant) ;
P^r Y. Hiyama ;
D^r R. Ichikawa ;
D^r T. Ishihara ;
P^r E. Tajima.

MEXIQUE

D^r M. Martinez-Baéz (représentant) ;
D^r F. Alba-Andrade ;
D^r A. Léon de Garay ;
D^r R. González Constandse.

RÉPUBLIQUE ARABE UNIE

D^r M. E. A. El-Kharadly (représentant) ;
D^r K. E. A. A. Mahmoud (représentant).

ROYAUME-UNI DE GRANDE-BRETAGNE
ET D'IRLANDE DU NORD

D^r E. E. Pochin (représentant) ;
M. K. B. Dawson ;
D^r W. G. Marley ;
D^r R. S. Russell.

SUÈDE

P^r B. Lindell (représentant) ;
D^r L. J. G. Fredriksson ;
D^r A. Nelson.

TCHÉCOSLOVAQUIE

D^r V. Zelený (représentant).

UNION DES RÉPUBLIQUES SOCIALISTES
SOVIÉTIQUES

P^r A. M. Kuzin (représentant) ;
M. G. Apollonov ;
P^r A. Gus'kova ;
D^r I. L. Karol ;
D^r A. A. Moiseev.

APPENDICE II

**LISTE DES EXPERTS SCIENTIFIQUES QUI ONT PRETE LEUR CONCOURS AU COMITE
POUR LA REDACTION DU RAPPORT**

D ^r P. J. Barry	D ^r J. T. Leith
D ^r R. Berger	D ^r J. Liniecki
D ^r K. Edvarson	D ^r P. C. Nowell
P ^r H. J. Evans	D ^r F. Sella
D ^r E. I. Komarov	D ^r A. B. Tsypin
P ^r B. Larsson	D ^r K. Zakrzewski

APPENDICE I

LISTE DES EXPERTS SCIENTIFIQUES MEMBRES DES DELEGATIONS NATIONALES

On trouvera ci-dessous la liste des experts scientifiques qui ont participé à l'élaboration du rapport et qui ont assisté aux séances en qualité de membres de la délégation de leur pays.

ARGENTINE

D^r D. Beninson (représentant);
D^r A. Placer;
D^r E. Ramos Zabaraïn;
D^r E. Van der Elst.

AUSTRALIE

M. D. J. Stevens (représentant);
D^r R. Motteram.

BELGIQUE

P^r J. A. Cohen (représentant).

BRÉSIL

P^r L. R. Caldas (représentant);
P^r C. Pavan (représentant).

CANADA

D^r G. C. Butler (représentant);
D^r J. D. Abbatt;
D^r W. E. Grummitt;
D^r J. B. Sutherland.

ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE

D^r R. H. Chamberlain (représentant);
D^r A. M. Brues;
D^r H. D. Bruner;
D^r C. L. Dunham;
D^r E. Furchtgott;
D^r J. H. Harley;
D^r W. Haymaker;
D^r D. J. Kimeldorf;
D^r J. Rivera;
D^r F. Rosenthal;
M. G. C. Spiegel;
D^r J. G. Terrill;
D^r C. A. Tobias;
D^r P. C. Tompkins.

FRANCE

P^r L. Bugnard (représentant);
P^r M. P. Avarguès;
D^r A. Benazet;
D^r R. B. Coulon;
P^r J. W. de Grouchy;

D^r M. H. Dousset;
D^r H. P. Jammet;
P^r J. Lejeune;
P^r P. Pellerin.

INDE

D^r A. R. Gopal-Ayengar (représentant).

JAPON

D^r K. Misono (représentant);
D^r K. Tsukamoto (représentant);
P^r Y. Hiyama;
D^r R. Ichikawa;
D^r T. Ishihara;
P^r E. Tajima.

MEXIQUE

D^r M. Martinez-Baéz (représentant);
D^r F. Alba-Andrade;
D^r A. Léon de Garay;
D^r R. González Constandse.

RÉPUBLIQUE ARABE UNIE

D^r M. E. A. El-Kharadly (représentant);
D^r K. E. A. A. Mahmoud (représentant).

ROYAUME-UNI DE GRANDE-BRETAGNE
ET D'IRLANDE DU NORD

D^r E. E. Pochin (représentant);
M. K. B. Dawson;
D^r W. G. Marley;
D^r R. S. Russell.

SUÈDE

P^r B. Lindell (représentant);
D^r L. J. G. Fredriksson;
D^r A. Nelson.

TCHÉCOSLOVAQUIE

D^r V. Zelený (représentant).

UNION DES RÉPUBLIQUES SOCIALISTES
SOVIÉTIQUES

P^r A. M. Kuzin (représentant);
M. G. Apollonov;
P^r A. Gus'kova;
D^r I. L. Karol;
D^r A. A. Moiseev.