

Influence des Radiations Ionisantes sur le Développement du Système Nerveux

W. Geets¹

Introduction²

Les radiations ionisantes de nature électromagnétique ou corpusculaire, frappent la matière vivante par transfert d'énergie et notamment en provoquant le long du transfert l'apparition de phénomènes d'ionisation; le tissu nerveux adulte ou en voie de développement subit cette action comme n'importe quel autre.

Les effets des radiations sur ce tissu dépendent non seulement de la dose — la quantité d'énergie transférée — mais également de la qualité de cette énergie. Les particules lourdes — alpha et neutrons — provoquent par unité de longueur parcourue une densité d'ionisation bien plus forte que les particules plus petites telles que les électrons d'un rayonnement bêta ou les photons d'un rayonnement gamma.

La cellule frappée par les radiations ionisantes est touchée soit dans son devenir personnel, l'altération aboutissant éventuellement à la mort cellulaire si l'action est trop forte, trop intense ou trop fréquemment répétée, soit dans son pouvoir de reproduction. Dans ce cas les lésions se manifestent par une perte de ce pouvoir ou par une modification des caractères héréditairement transmis. On parle alors soit de lésions somatiques soit de lésions génétiques.

Lorsqu'elle est menacée ou touchée dans son devenir (longévité, fonction, pouvoir de différenciation), la cellule se défend et répond à l'agression par un pouvoir plus ou moins étendu de restauration. Peut-être existe-t'il une dose liminaire en dessous de laquelle aucune conséquence n'apparaît?

On comprendra donc que l'intensité des doses et leur répartition dans le temps puissent jouer un rôle important.

Au delà d'une certaine dose, la cellule meurt. Les conséquences qui en résultent pour le tissu et l'organisme auxquels elle participe sont liées aux possibilités de réparation tissulaire et de compensation fonctionnelle. Celles-ci dépendent de la nature

¹ Chef du Service de Neurologie aux Cliniques S.te Elisabeth à Bruxelles 18. Ancien Chargé de Recherches du Fonds National Belge de la Recherche Scientifique.

² L'Introduction a été écrite en collaboration avec le Dr. A Lafontaine, Directeur de l'Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie du Ministère Belge de la Santé.

du tissu et de l'âge de l'organisme mais elles sont plus favorables si les doses sont étalées et séparées par des périodes relativement longues de rémission.

Quand le matériel chromosomal responsable de la transmission des caractères génétiques de la cellule ou de l'organisme est atteint, les conséquences sont irréversibles.

Elles sont par ailleurs rigoureusement cumulatives et aucun seuil n'est soupçonné. La mutation induite répond aux lois de l'hérédité. Jouent notamment l'une contre l'autre l'élimination des malformations incompatibles avec la vie et le processus d'extension progressive à l'espèce des caractères transmis.

Les cellules nerveuses obéissent aux règles exposées plus haut. La cellule adulte est perturbée dans son fonctionnement de manière transitoire ou définitive. Si la dose est trop forte, elle peut être tuée.

De plus, la cellule nerveuse embryonnaire voit son potentiel de différenciation compromis avec comme conséquences directes ou indirectes, des perturbations structurelles ou fonctionnelles, ou des malformations congénitales secondairement induites.

Si l'irradiation frappe non seulement le système nerveux de l'embryon mais également ses gonades, elle lèse les substances nucléiques responsables de l'hérédité et peut entraîner des mutations transmises génétiquement de la neurogénèse.

Jusqu'à présent l'expérimentation en matière d'influence de l'irradiation sur les tissus nerveux a surtout recherché l'effet des particules à haute énergie sur les cellules nerveuses adultes. En ce qui concerne les effets sur la neurogénèse, les essais sont beaucoup moins nombreux et ont presque tous été menés avec des rayonnements électromagnétiques, surtout des rayons X, émis sous une tension de crête de 200 KV.

Les effets des irradiations internes provenant d'isotopes radioactifs comme l'Iode 131 sont jusqu'à présent des constatations accidentelles.

Les doses absorbées sont généralement de quelques centaines à un millier de rem, généralement distribuées sous forme de doses quotidiennes répétées. De telles doses s'avèrent à coup sûr délétères, mais aux stades embryonnaires précoces on peut estimer que quinze voire cinq et même un rem peuvent entraîner des conséquences décelables.

Les relations entre les conséquences structurelles ou fonctionnelles de l'irradiation d'une part et le moment et le rythme d'application des doses d'autre part ne sont pas encore définitivement établies et les répercussions de mutations éventuelles restent au stade prospectif. Néanmoins, les documents réunis jusqu'à présent permettent certaines approches et certaines hypothèses dignes d'être rapportées et discutées.

I. Les grandes étapes de la neurogénèse

Il n'est pas sans intérêt de rappeler les étapes principales de la Neurogénèse chez l'homme en mettant l'accent sur celles qui présentent une sensibilité plus marquée aux radiations ionisantes. Il importe aussi de comparer le développement humain à celui des animaux, et spécialement des vertébrés, car de nombreuses études d'embryo-

logie expérimentale s'efforcent d'établir des corrélations temporelles entre les étapes maturatives d'espèces différentes (Otis et Brent, 1952). Enfin, le développement anatomique du système nerveux est une chose, sa maturation fonctionnelle en est une autre qui se poursuit bien au delà de l'embryogénèse et de la naissance.

Les conséquences neuro-physiologiques éloignées d'une irradiation prénatale sont loin d'être élucidées, surtout si l'on songe aux mutations génétiques possibles dont les effets ne se réaliseraient qu'à partir de la génération suivante.

La durée moyenne de la gestation chez l'homme est de 266 $\frac{1}{2}$ jours avec des limites de 250 à 310 jours. Elle est de 21 à 23 jours chez le rat et de 20 à 21 jours chez la souris, animaux fréquemment utilisés en radiobiologie (Costa, 1948; Dalcq, 1941; Harrison, 1959; Hicks, 1953; Montagu, 1962; Waelsch, 1955).

La période ovulaire ou segmentation s'étend de la conception à la fin de la deuxième semaine. Elle correspond à une augmentation importante du nombre et de l'organisation cellulaires du zygote sans accroissement notable de son volume global. Les nouvelles cellules ainsi formées, les blastomères, se rapprochent progressivement des dimensions d'une cellule normale.

L'œuf fraîchement fécondé pèse $\frac{1}{200\ 000}$ g et son diamètre mesure environ 0.15 mm; deux semaines plus tard le diamètre de l'embryon n'atteindra que 0.2 mm dans un zygote de 2 mm, mais ce disque embryonnaire permettra déjà de reconnaître une couche ectodermique et une couche endodermique.

De l'œuf à l'embryon, les générations successives de blastomères, ces cellules-filles du zygote, se succèdent à la cadence moyenne d'une duplication par 24 heures, avec formation d'une grande quantité d'acides nucléiques.

La segmentation cellulaire exige d'abord une synthèse d'ADN (acide désoxyribonucléique) qui double au cours de l'interphase dont la durée varie suivant les cellules de 6 à 12 h et précède immédiatement la mitose proprement dite (De Grouchy, 1958).

Les périodes du cycle cellulaire sont loin d'avoir la même radiovulnérabilité. De plus, les divisions successives se désynchronisent de telle sorte que l'œuf segmenté contiendra à un moment donné des cellules réagissant de manière très inégale aux radiations ionisantes. Dès les premières divisions du zygote vont s'éveiller chez les cellules-filles, les mécanismes de la différenciation cellulaire, dont l'interprétation biochimique extrêmement complexe ne saurait être détaillée dans ce travail.

La différenciation cellulaire est une synthèse de protéines de plus en plus spécifiques au moyen d'acides aminés libres à l'aide d'enzymes cytoplasmiques.

Ici encore l'ADN est l'initiatrice du processus, en formant des molécules d'ARN (acide ribonucléique) qui diffuseront à travers le cytoplasme en véritables messagers de l'information génétique. Les acides ribonucléiques soumis aux influences des cellules contigues engendreront des protéines différenciées ou orientées vers un « potentiel développemental » de plus en plus étroit. C'est par un tel mécanisme qu'il faut comprendre l'apparition du neurectoderme, des neuroblastes et finalement des neurones.

Comme pour le cycle de la division cellulaire, les diverses réactions en chaîne de la différenciation protéinique ont une réactivité apparemment très inégale aux radiations ionisantes.

Au 15^e ou 16^e jour, l'embryon est formé, organisme didermique où l'on peut reconnaître deux couches cellulaires, l'ectoderme et l'endoderme. Cette période embryonnaire de la fin de la 2^e à la fin de la 8^e semaine est marquée par une croissance rapide de l'embryon, la différenciation des principaux systèmes organiques et l'apparition des aspects majeurs de la forme du corps. Elle est l'étape fondamentale de la neurogénèse, celle où les structures nerveuses vont naître et même pour la plupart d'entr'elles acquérir leurs caractères hautement différenciés.

La gastrulation, cible élective semble-t'il des radiations, ouvre la période embryonnaire en associant à la division et à la différenciation cellulaires, des migrations morphogénétiques particulièrement nombreuses. Les blastomères différenciés, cellules germinales et neuroblastes, devenus cellules migratrices, se dirigent vers un endroit approprié de l'embryon en y apportant les matériaux cellulaires destinés à l'élaboration d'un tissu ou d'un organe déterminé. Ces mouvements morphogénétiques rapprochent des cellules initialement éloignées et l'interaction de cellules nouvellement contiguës accentuera plus encore la différenciation de leurs protéines. L'apparition de la plaque neurale primitive résulte d'un épaississement localisé de l'ectoderme qui se ferait initialement au niveau de la lèvre dorsale du blastopore. Les mécanismes inducteurs du système nerveux font l'objet de controverses et ne sont probablement pas les mêmes tout au long de l'axe nerveux et suivant les espèces animales. Il semble que la différenciation prosencéphalique soit une des premières étapes de l'organisation nerveuse.

Si l'axe cranio-caudal de la future plaque neurale renferme plusieurs systèmes inducteurs, ceux-ci peuvent être différemment radiosensibles. L'inducteur deutercéphalique, de la partie postérieure de la tête, serait plus vulnérable aux radiations que l'inducteur archencéphalique, de la partie antérieure de la tête. La nature biochimique de ces inducteurs et leur hétérogénéité éventuelle est d'ailleurs loin d'être élucidée (Boyd, 1955).

L'apparition d'une « forme » déterminée de l'organe primitif — la plaque et le tube neural — quelque soit l'inducteur, fait appel à plusieurs hypothèses susceptibles elles-aussi, d'une interférence radiobiologique. La morphogénèse ou naissance de la forme, pourrait s'expliquer par des gonflements cellulaires localisés, liés à une absorption aqueuse inégalement répartie, ou par des modifications de la tension contractile du gel cytoplasmique superficiel ou encore des variations d'acidité.

La plaque neurale acquerra la forme d'une gouttière et puis d'un tube nerveux se séparant de l'ectoderme. Le clivage n'ira pas sans une dégénérescence cytologique appréciable à la limite de ces formations. Le développement du système nerveux ne se fait qu'au prix de morts cellulaires. Il s'agit, presque paradoxalement, comme l'a fait remarquer Boyd (1955), d'une « dégénérescence cellulaire morphogénétique ». De telles dégénérescences limitées surviennent d'ailleurs tout au long du développement embryologique. On voit le danger d'une méprise possible avec une lésion produite par des rayons.

Dès le début de la 3^e semaine l'axe nerveux primitif est formé, contenant en grand nombre des neuroblastes dont la quantité dépasse à ce moment celle de toute autre

cellule-mère. Le neuroblaste n'a qu'une vie éphémère; il émigre et se différencie rapidement en neurone; mais d'autres le remplacent. Tant chez l'embryon que chez le fœtus humain il y a toujours des neuroblastes quelque part et des migrations cellulaires tardives se feraient même à des stades avancés du développement (Le Gros Clark).

Le neuroblaste est peut-être la cellule la plus radiovulnérable et la concentration neuroblastique est la plus grande au cours de la période embryonnaire. Pour certains auteurs, ils apparaîtraient même dès le douzième jour après la conception et on en retrouverait encore plusieurs semaines après la naissance (Hicks, 1958; Rugh, 1962).

L'embryon humain de 15 jours, avec sa plaque neurale primitive est comparable à l'embryon de souris de 7.5 jours. Au 19^e jour, la fermeture du tube neural est analogue à celle d'un embryon de souris de 9.5 jours.

Le lit capillaire du système nerveux central ne commence à se développer chez l'homme qu'à partir de la troisième ou quatrième semaine et pas avant le 13^e ou 14^e jour chez la souris. Au cours de la quatrième semaine, on peut voir chez l'homme un cerveau primitif trivésiculaire et l'ébauche des organes des sens.

La période fœtale, du début de la neuvième semaine à la naissance, correspond à une croissance volumétrique et de complexité d'ailleurs inégale suivant les organes, plutôt qu'à une véritable augmentation de la différenciation tissulaire. Cependant de récentes études sur l'électro-ontogénèse et l'organisation corticale mettent en évidence des étapes maturatives importantes qui se poursuivent même après la naissance.

La première activité électrique cérébrale apparaît sur le fœtus humain de 45 jours. Chez le cobaye dont le terme normal est de 66 jours, aucune activité n'est décelable avant le 41^e jour qui suit la conception. Dès le 46^e une certaine activité s'organise et la réponse corticale aux applications topiques de strychnine se fait sous forme de pointes comparables à celles de l'adulte. Cette importante transformation fonctionnelle du cortex cérébral, au dernier tiers de la gestation est contemporaine d'une évolution cytologique et biochimique du cortex frontal (Flexner, *et al.*, 1950; Flexner, 1955; Kellaway, 1957). C'est au moment où l'activité électrique se manifeste que les neuroblastes se différencient en neurones avec croissance rapide des prolongements nerveux, arrêt de la croissance nucléaire, augmentation de certaines activités fermentaires et de la perméabilité de la membrane neuronique aux ions sodium. Il est d'ailleurs probable que ces neurones de première formation, de l'âge néo-natal ont un métabolisme différent du neurone adulte, comme nous le verrons plus loin à propos de leur radiosensibilité. Sur l'œuf de poule, la première activité électrique apparaît au 13^e jour d'incubation, point critique également au point de vue biochimique par une augmentation considérable de l'activité fermentaire telle que la cytochrome-oxidase ou l'adenyl-pyro-phosphatase et un accroissement de la synthèse d'acide ribonucléique. Chez l'homme l'électrogénèse cérébrale reste rudimentaire, limitée à une faible activité rapide de bas voltage avec quelques ondes lentes sporadiques jusqu'à l'âge fœtal de 7 ou 8 mois. A ce moment apparaît une première organisation rythmique lente très instable encore. A la naissance l'activité est toujours très irrégulière, les rythmes de 2 à 4 c. sec. d'une vingtaine de microvolts sont assez fréquents,

entrecoupés de nombreuses ondes plus lentes et même parfois de quelques trains de rythme alpha. L'organisation spatiale de cette activité électrique, encore lente mais à prédominance occipitale n'apparaîtra que plus tard aux environs du troisième ou du cinquième mois. Par ailleurs dès le huitième mois, le fœtus pourrait acquérir certains réflexes conditionnels (This, 1960).

Cette évolution fonctionnelle du cortex immature s'accompagne d'importantes transformations morphologiques. Ces recherches d'ontogénèse globale permettant d'établir les corrélations entre la structure et la fonction ont été récemment décrites chez le chat par Purpura, spécialement sous l'angle de l'organisation synaptique corticale. Les cellules pyramidales du cortex néonatal se caractérisent par l'absence de dendrites basilaires et de branches tangentielles aux dendrites apicaux; si l'on y trouve des synapses axono-dendritiques, les synapses axono-somatiques sont par contre fort rares. L'élément essentiel de la maturation qui survient au cours de la première semaine postnatale est le développement des dendrites basilaires des cellules pyramidales et des connexions synaptiques thalamo-corticales tant dans les couches profondes du cortex qu'au niveau des dendrites apicaux des couches superficielles. Cette maturation rend compte dans une certaine mesure du fait que la réponse corticale superficielle à une stimulation de voisinage ou thalamique est initialement négative à la naissance et initialement positive dès la fin de la première semaine, lorsque les connexions thalamo-corticales sont mieux établies. Cette réponse positive serait pour certains auteurs d'origine thalamique et suivie d'une onde négative secondaire due à une dépolarisation postsynaptique des dendrites apicaux (Berry *et al.*, 1963).

Il n'appartient pas au cadre de ce travail de préciser plus avant les données fondamentales de la neurogénèse où subsistent encore de nombreuses inconnues. Il suffit de savoir que d'importantes étapes maturatives se poursuivent même au delà de la naissance sur le plan fonctionnel, biochimique ou morphologique et que l'influence des radiations ionisantes peut encore se marquer à ces stades avancés du développement comme de récents travaux permettent de le supposer.

Il faut aussi rappeler que la croissance neurologique ne diffère pas seulement d'une espèce animale à l'autre par une échelle de temps. L'évolution phylogénétique du cerveau des vertébrés y introduit des éléments nouveaux, certains fort apparents et d'autres moins. On a pu mettre en évidence un abaissement considérable du seuil épiléptogène de la grenouille à l'homme et une évolution chronologique différente de ce seuil suivant l'espèce (Servit, 1962).

La maturation du système nerveux dont nous avons essayé de situer quelques étapes majeures présente, nous l'avons vu, une grande complexité, spécialement si on s'attache aux aspects physiologiques certainement plus difficiles à saisir mais qui traduisent un aspect fondamental de la vie de ce grand système de relation. On conçoit que sur le plan fonctionnel les dégâts causés par les radiations ionisantes ne seront pas toujours aisés à délimiter. A côté des grandes embryopathies structurelles, nous nous efforcerons de les exposer avec la plus grande objectivité.

II. Influence des radiations ionisantes sur le développement du système nerveux

« When one combines the most delicately sensitive stage in development with the most penetrating and potent of physical entities, the consequences may be enormous » (Rugh)

Les dommages provoqués par les radiations ionisantes peuvent l'être à un moment quelconque du développement embryonnaire ou de la neurogénèse.

Si certaines étapes de cette maturation semblent des cibles particulièrement vulnérables, l'existence de « phases critiques » de radiosensibilité ne paraît pas se confirmer. A un moment quelconque de son évolution maturative, le système nerveux sera blessé par les rayonnements et présentera des troubles anatomiques ou fonctionnels dont la réalisation sera parfois différée.

Cette manifestation tardive d'une « lésion » provoquée par un agent toxique à l'âge embryonnaire rend difficiles et souvent imprécises les estimations quantitatives des dommages causés. Chez l'homme notamment, il ne faut pas tenir compte uniquement de la mortalité périnatale par embryopathies congénitales ou héréditaires du système nerveux.

De nombreux enfants moins atteints, survivent et ne manifestent de troubles neurologiques que plusieurs mois ou plusieurs années plus tard alors qu'à leur naissance aucune anomalie n'avait pu être décelée. A titre d'exemple, l'enquête de Mc Intosh et ses collaborateurs a révélé que sur un total de 5.964 naissances, on avait trouvé 7% de malformations de causes très diverses et souvent inconnues chez les enfants examinés à l'âge d'un an. Moins de la moitié de ces anomalies avaient été reconnues à la naissance quoique les nouveau-nés fussent examinés par des équipes spécialisées.

Limités aux malformations neurologiques radioinduites, les taux ne manqueraient pas d'être plus faibles mais avec les mêmes erreurs d'estimation. Et il faudrait y ajouter les mutations génétiques.

La notion de « seuil radiosensible » ou quantité liminaire de radiation sous laquelle il n'y aurait aucun dommage ne semble pas non plus se maintenir. Il existe sans doute des types tératologiques provoqués par une dose déterminée d'ionisations. Mais une dose aussi faible qu'un r administrée en un temps court, serait déjà susceptible pour certains auteurs, de compromettre l'organisation cellulaire ou embryonnaire (Rugh, 1962).

Au niveau cellulaire — ceci vaut pour les gonades, le zygote et les premiers blastomères — la radiolésion peut se limiter à une altération chromosomique, à une modification des nucléotides qui forment la molécule d'ADN. Cette mutation, désormais inscrite dans toute la descendance de la cellule irradiée ne sera peut être détectable que très tardivement sous forme de troubles fonctionnels du système nerveux. Chez l'homme, si aux premiers stades du développement, la mutation se localise sur la 21^e paire de chromosomes, le mongolisme pourrait en être l'inéluctable conséquence. Cette hypothèse a été émise et discutée (Schull and Neel, 1962).

Ces modifications chromatiques vont également se retrouver dans les cellules germinales qu'engendrera à l'âge adulte l'embryon irradié.

On en devine aisément toutes les conséquences.

Les travaux expérimentaux chez les rongeurs ont attiré l'attention sur ces effets génétiques possibles et leur extrapolation à l'homme. Rugh et ses collaborateurs ont irradié non seulement 50000 embryons et fœtus de rongeurs, mais aussi des testicules de souris noires adultes. De telles recherches ont permis de comparer les effets génétiques par irradiation des gonades aux anomalies de développement provoquées par irradiation directe de l'embryon à ses divers stades de maturation (Rugh, 1959; Rugh *et al.*, 1963).

Les testicules irradiés reçurent de 10000 à 60000 r suivant les animaux (184 KV; 30 ma; 730 r/min sans filtre).

Tous les descendants de première génération (F_1) résultant du croisement de ces mâles irradiés avec des femelles saines furent d'apparence normale tout en étant génétiquement diploïdes.

Cette dernière remarque revêt toute sa signification lorsqu'on sait que les hautes doses utilisées auraient pu inactiver les propriétés génétiques des spermatozoïdes tout en maintenant leurs fonctions fertilisantes, engendrant de ce fait par parthénogénèse un individu haploïde (Lasher and Rugh, 1962).

La deuxième génération (F_2), issue du croisement des hybrides F_1 entr'eux ne montra pas non plus d'anomalie tératologique évidente. Mais la deuxième génération résultant du croisement des hybrides F_1 avec d'autres souris fit apparaître d'importantes et nombreuses malformations nerveuses telles que des hernies cérébrales de forme et d'étendue variables.

Il est sans doute difficile et imprudent d'appliquer à l'espèce humaine de tels effets génétiques.

Cependant les travaux en cours, sur les effets tardifs des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki s'accordent à admettre la nécessité qu'il y a, à attendre au moins la deuxième génération avant d'en mesurer pleinement les conséquences.

Remarquons aussi la différence qui semble significative entre les homozygotes et les hétérozygotes de deuxième génération; normalité tout au moins apparente chez les premiers, malformations évidentes chez les seconds.

Cette propriété des hétérozygotes de manifester électivement des malformations d'origine héréditaire est une explication — parmi d'autres — des grandes différences individuelles de la radiovulnérabilité embryonnaire. De plus, ces dystrophies génétiques sont les mêmes que celles provoquées par l'irradiation directe de l'embryon. Murakami a donné le nom de phénocopies à ces embryopathies provoquées par un agent extérieur tel que les radiations et analogues à celles d'origine héréditaire (Murakami *et al.*, 1954, 1958).

Si la plupart des travaux effectués sur les rongeurs s'accordent à admettre une radiorésistance relative du produit de conception au cours de la première semaine de gestation, il en est d'autres qui se sont efforcés de mettre en évidence une radiovulnérabilité très précoce. Les doses utilisées sont ici d'importance capitale et seules

de très faibles ionisations permettant la survie de l'œuf irradié laisseront à l'expérimentateur la possibilité de voir apparaître des perturbations dans la croissance normale du système nerveux.

A des doses aussi modiques que 5 à 15 r administrées en une minute à des rats ou des souris, à des stades aussi précoces que 0.5 à 1.5 jour après la conception, Kaplan et Rugh et leurs collaborateurs ont obtenu des troubles du développement neurologique. Ils en ont déduit que ces tous premiers blastomères étaient peut être les cellules les plus vulnérables et les plus sensibles à l'irradiation. Mais les perturbations maturatives provoquées par de si faibles doses se situeront principalement dans les sphères fonctionnelles neurophysiologiques, à l'exclusion des grandes malformations morphologiques nées d'irradiations plus tardives ou plus importantes. Aussi est-ce avec la plus grande circonspection que les chercheurs avisés interprètent leurs résultats.

Kaplan a mis l'accent sur quelques écueils inhérents à ce genre de recherches. Il faut réunir des conditions expérimentales aussi comparables que possible. La simple énumération des principales d'entr'elles permet déjà de mesurer les difficultés qui surgissent dès qu'il s'agit de superposer des résultats obtenus dans des circonstances analogues, mais différentes sur certains points.

Il faut tenir compte:

- 1) de la race et du sexe de l'animal.
- 2) de l'âge zygotique ou embryonnaire au moment de l'irradiation.
- 3) des paramètres des radiations employées.
- 4) de l'âge de l'animal et de ses conditions physiologiques telles que le bilan alimentaire au moment où il est soumis à l'apprentissage et aux diverses épreuves psychologiques.
- 5) de la nature et de l'adaptation éventuelle des tests expérimentaux à l'espèce animale étudiée. Il ne faut pas « adapter » l'animal à l'appareil, mais inventer un appareil adapté à l'animal.

En essayant de standardiser le mieux possible les conditions expérimentales d'apprentissage dans l'utilisation des labyrinthes chez le rat, Kaplan a pu réaliser un degré très élevé de sécurité dans la comparaison des performances animales (Kaplan, 1962).

Dans une première série d'expériences, l'auteur démontre que l'embryon femelle d'un jour et demi est plus sensible à une irradiation de 15 r/min que l'embryon femelle de huit jours et demi. La vulnérabilité des mâles, à ces stades précoces serait moins grande; mais cette différence sexuelle demande de nouvelles recherches avant d'être confirmée. On la retrouverait dans les irradiations plus tardives, au delà du 12^e jour.

Le trouble neurologique résultant de telles « radiolésions » embryonnaires serait une diminution progressive des capacités mnésiques au cours de la vie ultérieure de l'animal. Lorsqu'on les compare à des animaux témoins non traités, les rats irradiés perdent plus facilement le souvenir du chemin qu'il faut prendre dans les divers labyrinthes où on les a placés. Mais il faut tenir compte de la complexité des interprétations dans ces expériences sur les possibilités d'acquisition mnésique et d'appren-

tissage; tenir compte aussi des grandes différences individuelles exigeant de non moins grandes séries expérimentales.

Nous nous arrêterons aussi à la signification du facteur temps. La « détérioration psychologique » due à l'irradiation *in utero* s'accroît avec l'âge chez la plupart des animaux. On pourrait voir là une interférence avec un élément de vieillissement, s'il est vrai que les déficits du comportement et de l'activité nerveuse supérieure attribuables à l'irradiation et à l'âge sont additifs, quoique différents (Meier, 1962).

Dans un deuxième groupe de recherches, le dispositif expérimental est plus complexe, utilisant les techniques des réflexes conditionnés. L'auteur étudie à la fois la capacité de discrimination sensorielle de l'animal et ses facultés d'acquisition ou d'inhibition interne d'un réflexe conditionnel. La discrimination sensorielle est évidemment un facteur de base susceptible d'exercer une influence prépondérante sur le comportement inné ou acquis de l'animal. Le dispositif de Kaplan est inspiré de la boîte de Skinner où la manipulation d'un levier libère automatiquement une bûchette de nourriture (Andrews, 1952).

Le stimulus conditionnel positif est un souffle que l'on fait passer dans la cage, le levier ne libérant aucun aliment lorsque le souffle ne passe pas. On apprend aussi à l'animal à distinguer deux leviers de couleur différente, conditionnés différemment.

Il ne semble pas y avoir de différence significative dans l'acquisition des réflexes conditionnels entre des rats irradiés au huitième jour et demi de leur vie embryonnaire et des animaux témoins. Par contre, on note chez le sujet irradié une extinction plus rapide du réflexe acquis, ou en d'autres mots une augmentation de son inhibition interne. Ceci rejoint les travaux expérimentaux de Malyukova montrant que l'irradiation totale à faible dose (20 r) du lapin adulte entraîne une extinction plus rapide d'un réflexe conditionnel moteur récemment acquis. Les travaux de Simonov sur l'hypnose animale évoquent aussi un trouble de l'inhibition interne sous l'influence des radiations ionisantes. Si les faibles doses utilisées aux premiers stades embryonnaires se répercutent surtout dans la maturation fonctionnelle du système nerveux, des anomalies anatomiques peuvent également en résulter. Murakami a même fait remarquer que l'étude morphologique d'embryons irradiés précocement, fournirait la clé du problème compliqué des anomalies de développement congénitales ou héréditaires.

Dans une étude d'ensemble sur les séquelles neurologiques des irradiations embryonnaires précoces, aux premières mitoses de la segmentation, Rugh a donné des précisions quantitatives sur l'effet délétère de faibles ionisations. Des doses de 5 ou 15 r administrées en une minute, font tomber à 88 et 81% respectivement le nombre de fœtus de souris nés à terme et « d'apparence normale ». Ce même pourcentage est habituellement de 94% chez les animaux témoins non irradiés. Le nombre d'embryons morts ou résorbés est double ou triple de celui que l'on observe chez les femelles saines. Et certains nouveaux-nés irradiés à ces stades primitifs étaient atteints de hernies cérébrales (exencéphalie, pseudencéphalie). Les altérations cytologiques relevées sur ces organismes précocement irradiés sont entr'autres la disjonction des blastomères, la pycnose, l'hyperchromasie ou autres signes de dégénérescence cellulaire.

Des résultats comparables ont été obtenus en irradiant avec une dose légèrement plus élevée (100 r) non plus le zygote ou les premiers blastomères mais l'animal adulte mâle et surtout femelle immédiatement avant la fécondation. Il s'agissait donc dans ce cas de malformations génétiquement induites par des ionisations nettement plus faibles que celles que nous signalions au début de ce chapitre et se rapprochant des doses de diagnostic médical (Fig. 1). Cependant, si l'hypothèse d'une atteinte directe des cellules germinales ou embryonnaires par les rayons est géné-

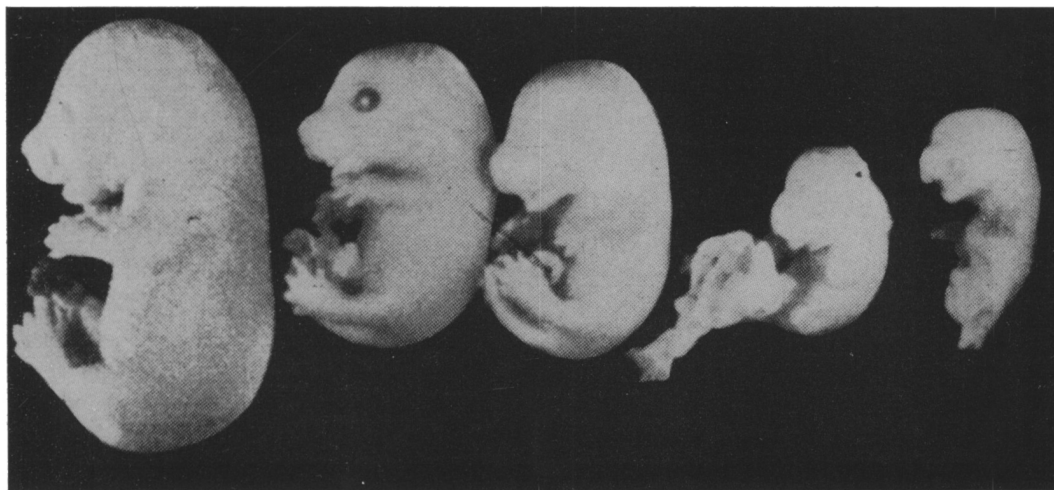


Fig. 1. Malformations génétiques par radiations ionisantes chez la souris. A gauche, nouveau-né normal, (témoin) et à côté, nichée de quatre animaux malformés par irradiation du père (*D'après RUGH, 1962*)

ralement admise, il n'est pas exclu qu'intervienne un facteur métabolique ou d'environnement dans l'éclosion des altérations radioinduites du développement neurologique. En effet, en irradiant des œufs de poule à des jours différents d'incubation, Meier n'a pas trouvé d'anomalie significative dans le comportement des animaux issus d'œufs traités (Meier, 1962).

Il faut évidemment tenir compte de la différence d'espèce; aussi le même auteur a-t-il irradié des rates enceintes du 9^e au 21^e jour en protégeant autant que possible les produits de conception. Dans une deuxième série d'expériences le rayonnement atteignait électivement les fœtus et dans une troisième série l'irradiation était totale, sans protection aucune et toujours à faible dose, 39,27 r en une minute (150 K V).

Les nichées irradiées de la sorte et soumises après leur naissance à des batteries comparables de tests ont révélé des troubles du développement et du comportement les plus marqués dans la série à irradiation totale et les plus atténués dans la série à irradiation fœtale élective. Il semble donc y avoir un effet indirect non négligeable, probablement dû au déséquilibre hormonal de l'organisme maternel. On songe par-

ticulièrement aux sécrétions cortico-surréaliennes, à la cortisone et à la 17-hydroxy-corticostérone produites en excès sous l'action des rayons X. Ces dernières hormones apparentées aux poisons radiomimétiques sont, on le sait, susceptibles de perturber gravement le développement embryonnaire. On a incriminé aussi la substance réticulée du tronc cérébral, l'hypophyse, l'hypothalamus ou des toxines plasmatiques.

Il faut signaler ici les intéressantes expériences de Rugh et Rhoda van Dyke qui transplantent les vésicules optiques d'embryons irradiés d'amphibiens.

Les vésicules irradiées sont greffées sur un embryon sain ou inversement. Les auteurs démontrent que les vésicules irradiées, inexorablement destinées à la destruction ou à un avenir dystrophique subiront la même involution si on les transplante précocement sur un hôte sain. Cependant une vésicule optique saine, greffée sur un hôte irradié ne se développera pas toujours normalement et son évolution morphogénétique dépendra de facteurs d'environnement ou de contiguité, l'embryon-hôte irradié n'étant qu'un milieu de culture altéré. Les auteurs n'ont toutefois pu déceler des substances toxiques émanant des tissus embryonnaires irradiés.

De tels résultats expérimentaux parfois contradictoires ne sont peut-être que complémentaires. Au cours de la discussion qui suivit la communication de Meier au Symposium de l'Agence Internationale de l'Energie Atomique à Vienne en juin 1961, divers intervenants ont admis la probabilité d'un mécanisme double à la fois direct, cellulaire ou embryonnaire et indirect, hormonal, métabolique ou maternel dans l'étiologie des embryopathies par radiations ionisantes.

Bien des aspects restent d'ailleurs obscurs dans cette dualité pathogénique dont le point de convergence est la maturation biochimique de la cellule dont nous avons esquissé quelques traits dans le chapitre précédent.

C'est au stade de la gastrulation et aux premières étapes de la neurogénèse que se réfèrent de nombreuses expériences sur les malformations radioinduites du système nerveux. Se situant aux alentours du quinzième au dix-huitième jour chez l'homme, du huitième au neuvième jour chez la souris, cet âge marquerait un « virage dramatique » — la locution est de Hicks — de la radiosensibilité embryonnaire, inaugurant une série de moments critiques pour l'apparition spécifique de certaines anomalies du système nerveux. Il est évident — et nous l'avons dit au début de ce chapitre — que ces relations temporelles ne doivent être appréciées qu'avec la plus grande précaution. Il faut tenir compte d'une part des doses utilisées et de la qualité du rayonnement et d'autre part de l'inévitable imprécision concernant non seulement l'âge embryonnaire exact mais aussi les stades mitotiques des multiples cellules qui le composent au moment de l'irradiation. La plupart des recherches s'accordent cependant à relever une radiosensibilité élective du tube neural primitif et de ses principales cellules constitutives: les neuroblastes.

Irradiant des rates et des souris gestantes par des doses uniques assez élevées (100 à 400 r, 200 KV., 50 r/min) Hicks n'obtient aucune malformation embryonnaire pendant les huit premiers jours. Plusieurs nichées sont d'apparence normale, il y a cependant plus de morts et de résorptions fœtales que chez des femelles saines. Au

neuvième jour, les dégats sont considérables: nombreux cas d'anencéphalie ou de malformations graves du cerveau et de ses enveloppes. Du dixième au douzième jour, les radiations provoquent encore des hernies cérébrales mais surtout des réductions volumétriques dégressives du cerveau, des yeux et du squelette (Hicks, 1953; Hicks et D'Amato, 1961).

On note également — et surtout au onzième jour — un rétrécissement de l'aqueduc de Sylvius avec hydrocéphalie ultérieure. Enfin des désordres morphologiques intracérébraux, noyaux ectopiques ou cavités ventriculaires aberrantes. Ou encore une agénésie de la tunique nerveuse de l'œil avec un cristallin abortif.

Du treizième jour au terme, la microcéphalie ou la microphtalmie sont de moins en moins importantes et l'on observe des anomalies de structure ou des agénésies dans le cortex, les ganglions de la base, le corps calleux ou l'hippocampe. Près du terme et immédiatement après la naissance, les lésions cérébelleuses et du cortex cérébral sont prépondérantes.

Les troubles de l'architectonie corticale se localisent préférentiellement dans les couches II et III et accessoirement VI, avec des condensations cellulaires en grappe, des raréfactions neuroniques ou des anomalies de polarité.

Les fœtus irradiés du neuvième au douzième jour et malformés ne survivent pas à la naissance et la femelle les détruit. Il vaut donc mieux les extraire avant terme. Par contre les irradiés du treizième jour et au delà sont généralement viables et plusieurs animaux atteignent même l'âge adulte. En ce qui concerne les doses utilisées, il semble qu'entre 100 et 250 r, il soit difficile de trouver des différences significatives dans les degrés de destruction qui s'accroissent au delà de 250 jusqu'à 400 r. Les limites inférieures sont beaucoup plus difficiles à délimiter. Comment apprécier, en effet, une minime raréfaction cellulaire dans un ensemble topographique aussi multiforme que le cerveau? Une dose de 30 à 40 r peut encore détruire certaines cellules du corps strié qui serait la zone cérébrale la plus radiosensible de l'âge fœtal, la plus riche en neuroblastes.

Remarquons déjà — et nous y reviendrons car d'autres auteurs l'ont confirmé — la modicité de cette dernière dose et son action délétère sur la neurogénèse tout au long de la gestation.

Plusieurs travaux ont apporté des précisions numériques ou anatomo-physiologiques à ce schéma de tératologie expérimentale du système nerveux. En irradiant des souris gravides de six jours et demi à dix jours par étapes d'un demi jour avec 25 à 300 r (100 r/min, 184 k V.) et en limitant son observation à la production de hernies cérébrales, Rugh précise que les jours les plus tératogènes vont de sept jours et demi à neuf jours. Entre ces limites de temps le pourcentage des exencéphalies augmente avec la dose à partir de 50 r, sous laquelle il ne s'en produit pas. L'étude anatomique des embryons irradiés à ces âges sélectifs et sacrifiés de 4 à 48 heures après l'exposition aux rayons a montré une plaque neurale primitive évoluant vers un tube neural dont la fermeture se fait incomplètement tandis que de nombreux débris cellulaires jouxtent ces formations. Nous avons dit la réserve avec laquelle il faut interpréter ces destructions morphogénétiques; mais les préparations montrent

également une raréfaction globale du nombre des cellules nerveuses primitives. Raréfaction cellulaire et défaut de fermeture du tube semblent bien être les étapes majeures de l'agénésie nerveuse par radiations ionisantes.

Les recherches de Murakami sur des souris irradiées au huitième jour de leur vie intrautérine aboutissent à des résultats analogues et l'auteur fait remarquer que l'aspect morphologique de ces malformations et leur chronologie sont les mêmes que la cause en soit héréditaire ou par irradiation directe de l'embryon. Ce rapprochement chronologique fait admettre l'existence d'un facteur chromosomique dans l'une et l'autre étiologie. L'embryopathie génétique ne se révèle qu'au moment précis où elle est également susceptible d'être provoquée par un agent extérieur. Tout se passe comme si les macro-molécules d'ADN contenant l'information génétique ne la dévoilaient qu'à un moment critique du développement qui serait la « phénocrise ». Et par voie de conséquence le « moment phénocritique » d'un gène donné pourrait être déterminé par l'étude chronologique des phénocopies. Rappelons que Murakami avait désigné de ce vocable les malformations embryonnaires produites par un agent extérieur et rappelant les dystrophies génétiques.

Quant à l'interprétation morpho-pathogénique de la fermeture insuffisante de la gouttière nerveuse, le même auteur y voit essentiellement l'action d'un processus prolifératif des neuroblastes épendymaires associé à un retard ou à un défaut de migration de ces cellules vers la périphérie. Cette hyperplasie anormale du tissu nerveux primitif serait le facteur de base du status dysraphicus, manifesté notamment par des hernies cérébrales ou la spina bifida. Les proliférations neuroblastiques « en rosettes » rencontrées dans le tissu cérébral après irradiation au neuvième jour, avaient également intrigué Hicks qui y voyait une analogie éloignée avec les néoplasmes. Cependant, comme il le fait remarquer, on ne voit jamais ces tissus malformés acquérir des propriétés de croissance progressive ou anarchique au point d'envahir, détruire ou remplacer les structures organiques voisines.

Au delà du douzième ou treizième jour chez les rongeurs, qui correspond au trente-cinquième jour chez l'homme — la fin de la période embryonnaire — les malformations neurologiques provoquées par les radiations ionisantes sont nettement moins spectaculaires que les monstruosité cérébrales issues d'irradiations moins tardives. Sans doute le système nerveux central a-t'il déjà acquis sa forme définitive et un degré notable de complexité neuronique dont le développement se poursuivra d'ailleurs bien après la naissance. Aussi les embryopathies radioinduites à ce stade, se traduiront-elles surtout par des réductions volumétriques des organes nerveux ou des agénésies limitées ou encore par des déséquilibres psycho-physiologiques ou neurosensoriels. Irradiés à cette phase de leur développement par des doses de 100 à 400 r, les produits de conception sont habituellement viables, leur apparence morphologique est souvent normale et leur survie satisfaisante, atteignant l'âge adulte tout en étant plus brève que celle d'animaux sains.

Les réductions volumétriques les plus courantes sont la microcéphalie et la microphthalmie. Irradiant des embryons de souris de douze jours et demi, Rugh pro-

voque une diminution du volume des yeux de 30% avec 150 r et de 50% avec 250 r. Ces yeux réduits fonctionnent normalement malgré une destruction importante des cellules neuro-rétiniennes. Cette récupération fonctionnelle et cette restructuration à échelle réduite d'un organisme quasi normal, visible aussi dans les microcéphalies a frappé plusieurs expérimentateurs.

Ils y voient une propriété intégrative très remarquable de la morphogénèse embryonnaire qui masque ou élimine les débris en recomposant une « forme » préétablie, quoique amenuisée.

Comment certains animaux négocient-ils une existence presque normale avec des yeux ou un encéphale réduits et dystrophiques?

On ne peut apporter à ce problème que des approches de solution. Et tout d'abord la normalité n'est qu'apparente. L'œil réduit n'a pas un électrorétinogramme normal dont les composantes a et b sont réduites à leur tour. Des techniques précises de psychologie animale ont révélé à l'âge adulte des troubles du comportement avec des doses aussi faibles que 15 à 25 r, plus nettes encore à 50 r chez des rates irradiées au delà du douzième jour de gestation (Rugh, 1962). Il semble même exister une certaine proportionnalité entre la dose employée et l'atténuation de la faculté de discrimination visuelle. Tenant compte aussi de l'époque de la grossesse, Graham et ses collaborateurs établissent l'échelle dégressive suivante:

- 150 r au quatorzième jour ou 300 r au dixhuitième
- 150 r au dixième ou au dixhuitième jour
- témoins non irradiés.

Le quatorzième jour de la vie intrautérine chez le rat serait donc un moment électif pour l'initiation de troubles psycho-sensoriels. Levinson désignait le treizième jour; l'écart est, on le voit, peu important.

A cet âge foetal les femelles se sont avérées plus vulnérables que les mâles. L'activité électrique cérébrale était, elle aussi perturbée, nous y reviendrons plus loin. Ces déficiences étaient dans certains cas plus marquées à la suite d'irradiations plus tardives se rapprochant du terme normal de la vie intrautérine.

Nous abordons ainsi l'étude de la dernière étape de la neurogénèse soumise à l'influence des radiations ionisantes. L'intérêt de cette période est considérable chez les mammifères supérieurs et chez l'Homme dont l'organisation nerveuse et corticale sont notoirement complexes et évoluées. Nous reviendrons d'ailleurs plus loin sur quelques données relatives aux embryopathies du système nerveux de l'Homme. A ce stade déjà bien structuré du développement neurologique, les conséquences éloignées des irradiations se localiseront principalement dans le cortex cérébral dont nous avons rapidement esquissé l'ontogénèse dans le chapitre précédent. Elles se situeront aussi dans la sphère fonctionnelle, psychologique ou caractérielle recouvrant les résultats que nous avons déjà signalés.

Nous y ajouterons les conséquences électrophysiologiques qui prennent toute leur valeur si l'on se remémore les importantes étapes maturatives de l'électroencéphalogramme pendant la période qui précède de peu la naissance.

Brizzee et ses collaborateurs ont irradié plusieurs groupes de rates blanches avec 60 r/min et par jour depuis le dixième jusqu'au quatorzième jour de gestation. Les fœtus recevaient donc au total 300 r, et leur cerveau était examiné, d'après les groupes, du premier au vingtième jour après la naissance.

Le poids global du cerveau et l'épaisseur corticale dans les différentes aires examinées étaient toujours moindres chez les irradiés que chez les témoins. Examinés au vingtième jour, la perte moyenne du poids cérébral était de 47%, différence statistiquement significative. Précisons que les phénomènes de maturation du cortex et notamment son augmentation d'épaisseur étaient aussi nets chez les irradiés que chez les animaux sains mais se situant toujours à un niveau plus bas, les deux courbes exprimant une évolution parallèle en fonction du temps. Le volume cellulaire moyen et la densité neuronique corticale ne montraient pas de différence significative. Rapprochant cette dernière constatation de la réduction volumétrique du cortex, il faut logiquement en déduire que le nombre total de neurones du cortex est amputé d'un tiers environ de sa valeur normale. Les neurones survivants rétablissent peut-être leur intégrité morphologique ou fonctionnelle mais les auteurs n'ont pas étudié le détail de l'organisation corticale et des connexions dendritiques.

Les mêmes réductions volumétriques associées à des malformations histologiques sont signalées par Hicks et par Haymacker chez les rats irradiés à partir du treizième jour de leur vie intra-utérine et cette radiovulnérabilité cérébrale se marque encore au quatorzième et parfois même au dix-septième jour après la naissance (200 r; 250 k V., administrés en une fois).

D'autres auteurs ont apporté de nouvelles précisions sur les déficits corticaux de l'irradiation fœtale ou périnatale (Berry *et al.*, 1963). La période maturative du cortex cérébral qui semble la plus vulnérable aux radiations ionisantes se situe chez les rats entre le seizième et le dix-huitième jour après la conception, soit 4 à 6 jours avant le terme d'une portée normale. La sensibilité diminue à partir du dix-neuvième jour de la vie intra-utérine pour faire place à une radiorésistance corticale dès le sixième ou le neuvième jour après la naissance. Cette limite pourrait chez certains individus être reculée jusqu'au dix-septième jour. Dans la mesure où les extrapolations à l'homme sont justifiées, il apparaît qu'en tous cas, à l'époque qui entoure immédiatement la naissance, une irradiation à dose modérée de l'encéphale n'est pas inoffensive et que le fonctionnement cortical pourrait en être perturbé.

En irradiant avec 200 r à dose unique et sous narcose, des rats, du dix-septième jour de la vie intra-utérine au sixième jour après la naissance, Berry et ses collaborateurs ont confirmé les réductions dimensionnelles du cortex cérébral. L'amincissement, maximal après une irradiation au dix-septième jour de la conception s'atténue avec l'approche du terme et les irradiations postnatales n'occasionnent le plus souvent que des modifications mineures de l'organisation neuronique intracorticale (Fig. 2). Ce sont toujours les couches corticales II, III et IV, qui diminuent d'épaisseur et cette agénésie entraîne un raccourcissement et une désorientation des dendrites apicaux des cellules sous-jacentes, dont on sait la grande importance fonctionnelle. Les altérations électro-encéphalo et cortico-graphiques qui en découlent dans le tracé

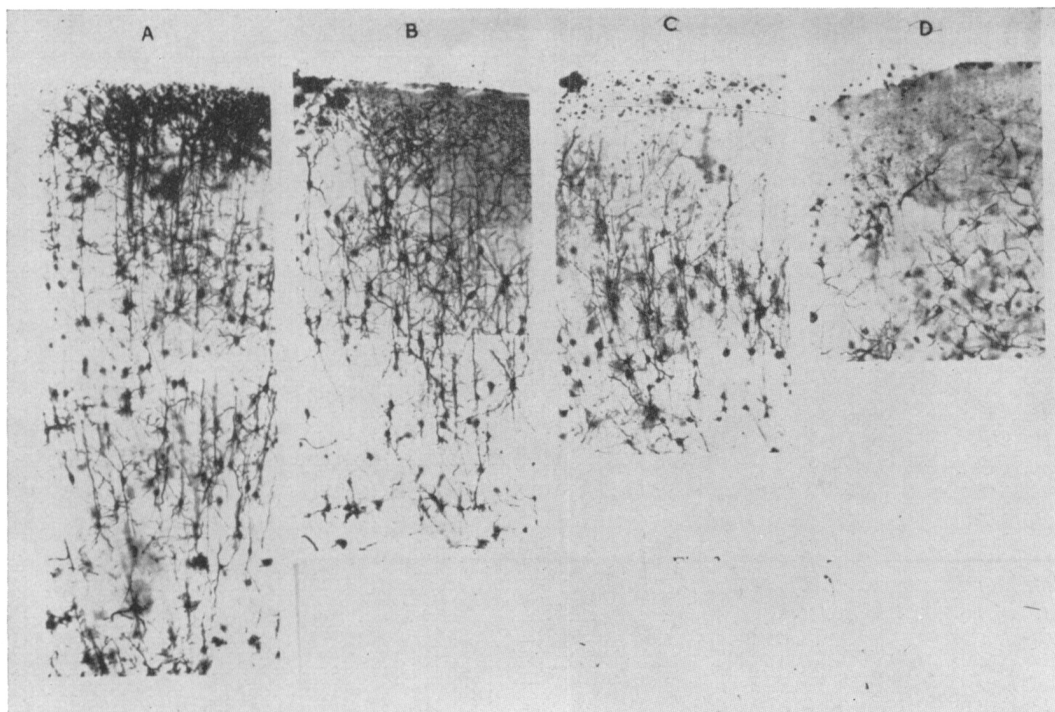


Fig. 2. Cortex cérébral du rat. A, cortex normal. B, C, D, animaux irradiés respectivement au 21ème (B) 19ème (C), et 17ème (D) jour de gestation. On remarquera la réduction volumétrique du cortex après irradiation foetale et l'hypoplasie des couches superficielles. En D, la raréfaction cellulaire est importante et l'organisation dendritique est disloquée (*d'après BERRY M. et al., 1963*)

de repos sont de deux ordres: une diminution de l'amplitude globale et l'apparition de nombreuses volées d'ondes pointues qui existent d'ailleurs nettement moins abondantes à l'état normal.

On note aussi une discrète atténuation de la réactivité aux stimulations sonores et visuelles et une réduction de l'onde négative du potentiel cortical évoqué par stimulation itérative du thalamus tandis que l'onde initiale positive n'est pas modifiée. Ces manifestations électriques évidentes chez les animaux traités au dix-septième jour de leur vie intra-utérine ne se retrouvent plus dans les irradiations post-natales. Il semble qu'à ce moment le fonctionnement cortical ne montre plus de perturbation significative malgré certaines anomalies structurales possibles. De toute façon, à partir du neuvième jour le cortex cérébral n'est plus guère sensible à ces doses modérées de radiations ionisantes. Ses propriétés intégratives et son développement ultérieur sont désormais assurés.

Il faut remarquer l'intérêt de ces agénésies expérimentales limitées du cortex pour l'étude de l'activité électrique cérébrale et l'interprétation des électro-encé-

phalogrammes. La dissociation observée entre l'onde positive inchangée et l'onde négative réduite du potentiel cortical évoqué, confirme l'origine différente de ces deux phénomènes électriques. L'onde positive intacte naît dans le thalamus dont l'organisation n'a pas été endommagée par les rayons X. Quant à l'onde négative due à une dépolarisation post-synaptique des dendrites apicaux, on conçoit qu'un amincissement des couches II à IV puisse en affecter les paramètres.

Rugh et ses collaborateurs ont également apporté quelques documents sur les étapes maturatives de l'EEG après avoir irradié des embryons de rats.

Les animaux traités au neuvième jour et demi de gestation, à faible dose, 100 r, et dont les EEG furent enregistrés de deux semaines à six mois après leur naissance ont montré avec l'âge une accélération plus lente des rythmes corticaux que celle de jeunes animaux témoins. Les tracés étaient moins réguliers et la stimulation stroboscopique ne les modifiait pas.

Le développement du cervelet risque lui aussi d'être perturbé par une irradiation au cours de la période périnatale. Les documents expérimentaux sont moins nombreux concernant cet organe dont les étapes maturatives importantes se situent chez le rat aux approches du terme et immédiatement après. Deux cents roentgen administrés de cinq ou six jours avant à dix ou quinze jours après la naissance désorganisent la structure du cervelet, particulièrement la couche granuleuse de son cortex qui reste le plus longtemps radiosensible (Hicks, 1953).

A la fin de la deuxième ou la troisième semaine de vie, l'organisation morphologique du système nerveux des rongeurs semble désormais invulnérable aux radiations ionisantes tout au moins aux quantités utilisées habituellement en embryologie expérimentale et ne dépassent guère 500 à 700 r au total.

Cependant de telles doses pourraient encore chez le jeune animal s'avérer nuisible pour le fonctionnement cérébral ou l'intégration psycho-sensorielle. Les travaux de Meier ont apporté la preuve d'une différence significative dans le comportement de souris jeunes ou adultes soumises à une lente irradiation de 1000 r par une source de Co60 au taux de 0.96 r. par heure.

Les animaux femelles âgés respectivement de 30 et de 375 jours étaient testés de quatre à huit mois après l'irradiation. Il semble que les propriétés d'acquisition et d'extinction d'un réflexe conditionnel d'évitage soient peu modifiées par les rayons, mais nettement par l'âge. Par contre, la capacité de discrimination visuelle est atténuée chez les souris jeunes irradiées comparées aux témoins tandis que les animaux adultes ont des performances égales, qu'ils aient été ou non soumis aux rayonnements.

La radiosensibilité du système nerveux adulte, normal ou pathologique tant chez l'homme que chez l'animal, a fait l'objet de nombreux travaux cliniques et expérimentaux. Cette étude très vaste et en pleine expansion par suite de l'utilisation des hautes énergies sort du cadre de ce travail. Il nous faut signaler toutefois que les doses employées chez l'adulte sont toujours beaucoup plus élevées que celles appliquées au cours de la neurogénèse. Elles atteignent plusieurs milliers ou dizaines de milliers de rads comparées aux quelques centaines de rads chez l'embryon. A partir de quel moment cette radiorésistance relative du système nerveux s'établit-elle? Il

est difficile de donner actuellement une réponse précise à cette question. Il semble qu'il faille attendre plusieurs semaines chez un rongeur avant d'être assuré que le développement harmonieux de son système nerveux ne soit plus compromis par une dose modérée de radiations ionisantes. Et la modération doit être non seulement dans la dose totale appliquée mais aussi dans sa distribution temporelle.

Il est probable que cette période couvre les premiers mois ou la première année de vie des mammifères supérieurs et de l'Homme. Chez des singes adolescents de 5 à 7 livres, irradiés totalement à dose unique de 400 à 800 r, Eldred et Trowbridge n'ont remarqué qu'un léger ralentissement — environ 1 c sec — du rythme alpha de l'EEG, apparaissant le lendemain ou le surlendemain de l'application. Cette altération très minime était la seule que ces auteurs aient pu observer tant au point de vue neurologique qu'électro-encéphalographique. Il est possible d'ailleurs qu'elle ait été occasionnée tant par un déséquilibre métabolique général — le mal des rayons — que par une action directe des radiations sur le parenchyme cérébral ou son lit vasculaire.

Chez l'Homme, les irradiations prénatales sont heureusement fort rares, si l'on exclut les explosions atomiques et le rayonnement ambiant dont on sait la grande diversité d'origine et d'intensité. Les conséquences éloignées des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki et les recherches radiobiologiques qui les ont suivis, ont fait naître des courants d'idées en sens divers et contradictoires sur les dangers de l'irradiation pelvienne de la femme gravide. « The history of changing opinion with respect to the dangers of irradiating the pregnant woman throws a curious light upon the conservatism of the medical mind » (Montagu).

Les troubles du développement neurologique chez l'Homme peuvent se manifester à des périodes et sous des formes très différentes. Ce polymorphisme étendu rend compte de la complexité des études statistiques.

Nous résumons ici d'après Rugh, Russell et Montagu les anomalies neurologiques induites par les radiations chez l'embryon ou le fœtus de mammifères et probablement aussi de l'Homme.

I. ANOMALIES MORPHOLOGIQUES DE L'ENCEPHALE

Anencéphalie

Anomalies du cortex cérébral (agénésies, amincissement, dystrophies).

Anomalies des corps striés et de la capsule interne

Anomalies de l'hippocampe

Atrophies cérébrales

Hernies cérébrales

Hydrocéphalies

Porencéphalie et hétérotopies ventriculaires

Réduction volumétrique ou pondérale du cerveau

Retard ou défauts d'ossification du crâne
Rétrecissement de l'Aqueduc de Sylvius

2. ANOMALIES DES ORGANES DES SENS

Agénésies ou atrophies optiques
Anomalies de l'oreille
Anophtalmie
Colobome
Cyclopie
Microphthalmie
Réduction et dystrophie des constituants de l'œil (rétine, iris, cristallin)
Anomalies fonctionnelles (vision et audition)

3. ANOMALIES DE LA MOELLE

Ectopies et dystrophies médullaires
Hydromyélie
Réductions volumétriques
Spina bifida

4. TROUBLES PSYCHO-PHYSIOLOGIQUES

Déficiences mentales (idiotie, crétinisme, débilité mentale)
Discrimination sensorielle atténuée
Epilepsie (probabilité)
Modifications des réflexes conditionnels
Modifications de l'activité électrique du cerveau
Mongolisme (probabilité)
Troubles de la coordination

La simple énumération des principales anomalies actuellement connues de la neurogénèse permet de comprendre combien l'apparition ou la mise en évidence de certaines d'entr'elles puisse être retardée bien au delà de la naissance.

Un premier point semble acquis. Aux premiers stades de la grossesse, l'irradiation de l'utérus gravide augmente le nombre d'avortements. Cette question fait l'objet d'un autre travail et ne sera pas discutée ici (Dufferoy, 1967). Il importe cependant d'en tenir compte en évaluant les malformations neurologiques. Car plusieurs de ces morts embryonnaires, fœtales ou néonatales sont certainement dues à des agénésies nerveuses puisque ce système est le premier à se différencier dans le disque embryonnaire. Par ailleurs, il semble bien que de toute l'organogénèse, le neuroblaste soit la cellule-mère la plus vulnérable aux radiations ionisantes.

La disparition d'un nombre élevé de produits de conception rend compte des divergeances dans l'estimation quantitative des désordres neurologiques d'après le point de départ du calcul: nombre total de grossesses ou nombre total d'enfants en

vie, issus de mères irradiées. C'est ainsi que les pourcentages d'enfants mentalement anormaux ou microcéphales nés de mères enceintes pendant les bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki varient de 1.5% à 60%. Il faut évidemment tenir compte de la distance de l'épicentre (Ground Zero) à laquelle se trouvait l'irradiée et aussi de l'âge de la grossesse. Dix ans après les explosions il se confirme, que plus les mères irradiées étaient proches de l'épicentre, plus est grand le nombre d'enfants mentalement anormaux.

Parmi les statistiques, citons celle de Loewinger (Montagu, 1962); sur un total de 325 enfants irradiés au troisième ou quatrième mois de leur vie intrautérine, à moins de 2500 mètres du « Ground Zero » il y eut 6% d'anormaux. La dose reçue est estimée à 350 r. Dans des conditions analogues, Plummer en dénombre 3.4%. Par ailleurs à moins de 1200 mètres du « Ground Zero », sur onze foetus irradiés, il y eut 7 microcéphales avec retard mental. Le périmètre céphalique des enfants irradiés in utero est dans l'ensemble d'autant plus réduit que la dose reçue fut plus forte et cette diminution est plus marquée chez les garçons que chez les filles. Rappelons à ce propos que chez les rongeurs, les embryons femelles se sont au contraire, montrés plus radiosensibles que les mâles.

En ce qui concerne les irradiations pelviennes des femmes enceintes, pour raisons médicales, la plupart des observations décrivent la microcéphalie comme conséquence la plus habituelle. Certains auteurs évoquent aussi les manifestations neurologiques retardées, inapparentes au cours des premiers mois; d'autres, le danger des isotopes radioactifs et en particulier de l'Iode 131 qui se fixant électivement sur la thyroïde du produit de conception le conduirait au crétinisme (Montagu, 1962).

Quelle est chez l'Homme l'évolution de la radiosensibilité du système nerveux en voie de développement?

La période la plus dangereuse commence au quinzième ou seizième jour et se termine avec la sixième semaine qui suit la conception. C'est le temps de l'organogénèse majeure durant laquelle une dose unique de 30 à 40 r atteignant l'embryon pourrait être critique, en induisant des malformations neurologiques (Hicks, 1958; Montagu, 1962; Rugh et Grupp, 1959; Russell, 1952, 1955).

Chez une femme qui pourrait être enceinte, la prudence est donc requise pour l'exploration radiologique du tube digestif, du bassin et aussi du système dentaire. Dans ce dernier cas, il faudra donner au faisceau de rayonnement une orientation qui épargne les organes pelviens. Remarquons également qu'au cours de la période incriminée une grossesse est souvent méconnue. Dès lors certains auteurs ont proposé d'interdire toute radiographie, surtout des régions abdominale et pelvienne, pendant les deux semaines pré-menstruelles. Ces examens seraient autorisés pendant les deux semaines qui suivent le début des règles.

Une telle mesure limitative ne paraît guère rencontrer d'objections majeures hormis les cas d'urgence indiscutable où en fonction des doses requises, certains auteurs ont même proposé un curetage systématique après une irradiation thérapeutique. Ceci pose un problème d'éthique tant dans l'appréciation de l'état d'urgence que dans celle des conséquences redoutées des doses indispensables.

Avant le quinzième jour, au delà du quarante ou quarante-cinquième, le produit de conception est moins vulnérable tout au moins aux doses de diagnostic. Les fortes doses utiles en radiothérapie et plus encore les hautes énergies des radiations particulières, neutrons, protons, deuteron ou alpha, restent redoutables à n'importe quel moment de la grossesse. Pour s'en convaincre il suffit de rappeler les grands délabrements déterminés par ces rayons dans le système nerveux adulte; nous y reviendrons brièvement plus loin à propos de la discussion. Cependant les faibles ionisations - la limite inférieure pourrait être aussi minime qu'I r, peut-être moins - ne restent pas inactives sur le devenir de la neurogénèse. Cette action est moins évidente qui ne provoque plus les grandes anomalies structurelles comme l'hydrocéphalie, les hernies cérébrales, les réductions volumétriques de l'œil ou du cerveau. Elle se marque plutôt dans des perturbations fonctionnelles, neurophysiologiques, des troubles du comportement ou des déficiences sensorielles. L'expérimentation animale en a fourni des preuves abondantes. S'il convient de ne transposer qu'avec réserve ces résultats, de l'animal à l'homme, il faut surtout ne pas les méconnaître et mesurer ses risques en connaissance de cause. Il y a enfin les mutations possibles dont l'exencéphalie chez le rat, nous a montré un redoutable exemple et qui projettent nos responsabilités dans les générations futures.

Les documents cliniques actuellement connus et publiés ne fournissent pour la plupart que des arguments de probabilité. Nous avons signalé le mongolisme. De toute part, on ressent la nécessité d'enquêtes systématiques sur l'avenir neurologique d'enfants irradiés au cours de leur vie intrautérine. Les dernières semaines de la grossesse sont peut-être plus vulnérables qu'on ne le pense. C'est à ce moment que le réseau cortical s'organise, que les dendrites basilaires et apicaux se développent, que l'activité électrique cérébrale se dessine, sporadique d'abord et plus rythmique ensuite. Voici brièvement résumée, une observation qui pour n'apporter aucune preuve n'en est pas moins suggestive.

Obs. 5520. Une fillette fait à l'âge d'un an et demi une première crise de perte brusque de conscience avec révulsion des yeux, cyanose de la face et flaccidité généralisée. La crise ne dure que quelques secondes et l'enfant en referra deux pareilles à quelques jours d'intervalle à l'âge de deux ans et demi. Il n'y a par ailleurs aucun trouble du développement neurologique ou intellectuel. L'enquête étiologique n'apprend absolument rien, sauf une radiographie pelvienne de la mère lorsqu'elle était enceinte de six mois.

Or, en comparant les deux EEG enregistrés respectivement à 2½ ans et 4½ ans, on constate qu'ils sont très semblables. Ces deux années n'ont amené aucune accélération du rythme occipital qui oscille dans les deux cas entre 4 et 6 c/sec, avec une amplitude inchangée de 75 à 100 microvolts (Fig. 3). Il n'est évidemment pas possible d'affirmer une relation de cause à effet entre l'irradiation d'un fœtus de six mois d'une part et un ralentissement de la maturation électrique cérébrale décelable à 4½ ans, d'autre part.

Rapprochons cette observation de celles qu'ont pu faire Rugh et ses collaborateurs sur les embryons irradiés de rats. Là aussi l'accélération des rythmes

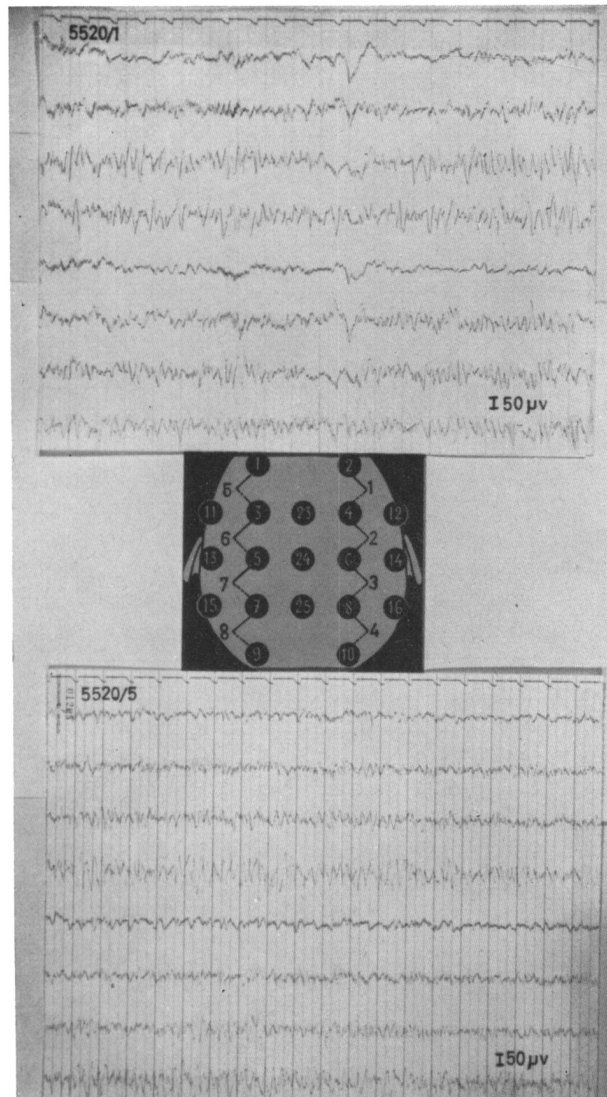


Fig. 3. Obs. 5520. Irradiation pelvienne de la mère au sixième mois de gestation. En haut, tracé enregistré chez l'enfant à 2½ ans; en bas, à 4½ ans. Mêmes conditions techniques. Explications dans le texte. La ligne supérieure marque le temps en secondes (Appareil Schwarzer)

corticaux après la naissance était plus lente que chez les animaux témoins non irradiés.

Faut-il répéter que seule l'accumulation de faits cliniques précis de ce genre permettra de délimiter la certitude, de l'hypothèse. Tout récemment, nous avons eu l'occasion de voir deux enfants âgés l'un de deux et l'autre de trois ans ayant subi au sixième mois de leur vie intrautérine, l'un, une seule et l'autre deux radiographies pour raison obstétricale.

Le premier (obs. 7342) a fait entre un et deux ans trois crises brèves de perte brusque de conscience avec flaccidité généralisée et cyanose. Cet enfant présente un développement neurologique normal et n'a aucun antécédent pathologique. Il y a peut-être un facteur génétique, sa mère ayant eu quelques convulsions dans l'enfance. L'EEG dont la maturation est normale ne montre que quelques ondes à front abrupt en occipital gauche, sans signification précise.

Le deuxième (obs. 7407) a fait à trois ans, à quelques semaines d'intervalle deux crises convulsives généralisées d'emblée. Si le développement neurologique est normal, l'enfant est cependant animé de nombreux tics à la face, et chaque nuit perd ses urines. Il n'y a aucun antécédent ni personnel ni familial. L'EEG montre un léger retard de maturation par la présence de nombreuses ondes lentes.

Les conséquences éloignées de l'irradiation du système nerveux chez le nouveau-né ou le jeune enfant ne sont pas mieux connues. D'après les documents expérimentaux, il faut attendre un certain temps après la naissance - le dix-septième jour chez les rongeurs - pour voir le virage du système nerveux vers la radiorésistance. De plus, le rythme du développement pré- et postnatal est très différent d'une espèce animale à l'autre. Le cobaye présente à la naissance un cerveau mieux organisé que le poulet.

Tant les données posologiques que chronologiques manquent chez l'Homme pour fixer une limite ou établir une règle. Il est probable en tout cas qu'une radio-résistance suffisante apparaisse assez vite chez l'enfant. Il faut un recul suffisant pour apprécier cette inocuité et les tumeurs malignes de l'encéphale traitées par les rayons ne le concèdent généralement pas.

Les plus jeunes enfants irradiés avec plus de 5000 r sur la tête à doses réparties, que nous avons pu suivre pendant plus de six ans étaient âgés l'un de 13 mois et l'autre de 2½ ans. Un tel intervalle permet déjà une estimation valable des conséquences éloignées éventuelles des radiations ionisantes sur le développement neurologique de l'enfant.

Dans les deux cas, nous avons pu observer un processus maturatif normal, tant sur le plan clinique qu'intellectuel et notamment scolaire où les résultats furent satisfaisants. L'interprétation de la maturation électrique cérébrale est rendue beaucoup plus complexe par la présence d'une lésion intracrânienne et l'action directe des rayons sur elle. Nous avons néanmoins vu apparaître un rythme occipital bien organisé de la bande alpha à 8 c/sec, dès l'âge de 4 ans.

Il est évident que les irradiations thérapeutiques du jeune enfant posent de très nombreux problèmes techniques de répartition des doses, dans le temps et dans l'espa-

ce, de collimation, de protection et de rayonnements secondaires qui ne sont pas de la compétence de ce travail.

Nous croyons pouvoir affirmer que la radiosensibilité du système nerveux reste redoutable pendant toute la grossesse, même aux faibles doses. Il semble qu'après la première année, on assiste à un virage vers la radiorésistance relative d'ailleurs mais analogue à celle du système nerveux adulte. Que se passe-t-il au cours des douze premiers mois? On sait qu'il y a encore des neuroblastes en activité, que l'organisation corticale s'achève et que ces éléments sont susceptibles d'être influencés par les rayons. Il serait donc imprudent d'y recourir sans une formelle nécessité.

III. Discussion

Nous limiterons la discussion à deux points; d'une part à la définition de la cellule nerveuse en voie de développement la plus radiosensible et de l'autre aux conséquences possibles mais immédiatement inapparentes d'une irradiation prénatale.

Au cours de la neurogénèse, on distingue quatre âges cellulaires différents dans leur métabolisme et leurs réactions aux radiations ionisantes. Il y a d'abord les neuroectoblastes primitifs, cellules éphémères, bordant la paroi de la gouttière, puis du tube neural primitif et dont les divisions se succèdent à un rythme rapide. Malgré les nombreuses mitoses et une synthèse abondante d'acides nucléiques, ces cellules germinales sont nettement plus radiorésistantes que les neuroblastes auxquels elles vont donner naissance. Il semble en effet que la radiovulnérabilité cellulaire soit moins liée à la rapidité des mitoses qu'aux tendances à la différenciation des protéines postmitotiques.

Telles sont les conclusions de Hicks étudiant par la thymidine marquée les cellules nerveuses embryonnaires du rat irradié. On constate que le plus grand nombre de cellules tuées, avec une dose modérée, 200 r, sont celles qui ayant achevé leur mitose depuis quelques heures sont dans la phase postmitotique « avancée ». Avec de plus fortes ionisations, et déjà à 1200 r, on observe toujours une certaine sensibilité différentielle suivant le stade mitotique; la synthèse d'ADN, lorsqu'elle est en cours se poursuit, mais quelques heures plus tard, aucune cellule nouvelle n'amorce une mitose. Avec 5000 r, on provoque un arrêt total et instantané de la synthèse d'ADN (De Grouchy, 1958).

De telles recherches sur la survie cellulaire ne tiennent pas compte des mutations possibles, au cours de la duplication de l'ADN. On sait en effet qu'une erreur de reproduction dans l'enchaînement d'une seule base de la molécule d'ADN peut être à l'origine d'importantes modifications génétiques et que de faibles doses de rayonnements peuvent engendrer ces mutations apparentes seulement dans les générations futures (Brachet, 1961).

La radiosensibilité élective de la cellule qui achevant sa mitose ébauche la différenciation de ses protéines permet de comprendre la grande vulnérabilité du neuroblaste et peut être aussi du spongioblaste. Ces cellules seraient les plus radiosensibles

de toutes et nettement plus que les cellules tumorales à division accélérée du neuroblastome ou du glioblastome (Hicks, 1962).

Les neuroblastes en effet, donnent naissance au tissu nerveux qui croît en spécifiant ses protéines, différenciation moins marquée dans les divisions néoplasiques du type précité.

Il est probable que la radiosensibilité différente de la cellule germinale primitive et du neuroblaste soit liée à une évolution biochimique de la cellule nerveuse en voie de développement. De nombreux agents cyto-inhibiteurs ont permis de préciser cette évolution du métabolisme cellulaire; parmi eux citons l'anoxie, l'hypoglycémie, les stéroïdes, les divers poisons radiomimétiques dont l'Ypérite à l'azote, et les facteurs d'oxydation des groupes sulfhydryles des molécules enzymatiques (Hicks, 1953).

Ce vaste et passionnant problème de biochimie cellulaire qui touche aux origines mêmes de la vie et des malformations, dénominateur commun des embryopathies et des influences prénatales sort du cadre de ce travail.

En ce qui concerne les radiations ionisantes, on suppose que libérant dans le neuroblaste des radicaux hydroxyles ou des peroxydes, elles y provoqueraient une oxydation des groupes sulfhydryles fermentaires. Un tel phénomène ne se produirait pas dans le neurectoblaste.

A quelle dose la radiosensibilité du neuroblaste apparaît-elle? Nous avons longuement discuté ce point dans l'exposé des travaux expérimentaux et des implications cliniques possibles. Nous les résumerons en disant que le risque clinique commence déjà à 20 ou 30 r. Et plus il y a de neuroblastes au moment de l'irradiation, plus les malformations neurologiques seront graves ou manifestes. Rappelons qu'ils apparaîtraient dès le douzième jour après la conception pour ne disparaître que plusieurs semaines après la naissance.

Le troisième stade cellulaire de la neurogénèse, le neurone néonatal, présente certains aspects métaboliques comme la résistance à l'anoxie qui le rapprochent du neuroblaste, tandis que sa sensibilité à l'hypoglycémie le rapproche du neurone adulte.

Le neurone néonatal survit longtemps à l'anoxie utilisant une chaîne de glycolyse anaérobie peu sensible aux irradiations. La vie fermentaire des deux types neurologiques néonatal et adulte est différente. Il ne nous appartient pas d'en faire ici l'étude mais ces divergeances biochimiques sont peut être à l'origine d'une vulnérabilité différente elle aussi aux radiations ionisantes. Au stade de l'organisation cérébrale, le métabolisme cellulaire n'est plus le seul facteur modifiant les réactions du tissu nerveux aux radiations ionisantes. Les traceurs radioactifs ont apporté la preuve d'une barrière hémato-encéphalique modifiée par l'irradiation du cerveau adulte; le passage devient alors pratiquement libre entre le plasma et la radiolésion provoquée. On constate également une différence dans la pénétration du P₃₂, entre le cerveau fœtal ou du nouveau-né et le cerveau adulte. Alors que chez ce dernier après une injection intraveineuse, la concentration isotopique est la plus marquée dans le cortex superficiel, les parois ventriculaires ou les plexus choroïdes, la distribution est beaucoup plus uniforme dans les différentes régions du cerveau fœtal, en relation semble-t'il, avec son réseau vasculaire. Cette relation entre la fixation du traceur et

le réseau vasculaire n'existe pas chez l'adulte à l'état normal. Il est possible que l'évolution de la barrière hémato-encéphalique intervienne dans l'acquisition de la radio-résistance du cerveau adulte. Nous ignorons par contre les effets de l'irradiation sur la barrière hémato-encéphalique du cerveau fœtal (Bakay *et al.*, 1959; Bakay, 1957).

Le neurone adulte est relativement radiorésistant. S'il est possible d'y provoquer des lésions, les doses utiles seront beaucoup plus élevées. Radiorésistance relative et non absolue, comme on l'a cru, attribuant les altérations nerveuses observées après une irradiation à des lésions vasculaires, endothéliales primitives.

Les travaux plus récents mettent en évidence une radiovulnérabilité directe du cerveau et de la moëlle à des doses dépassant généralement 1000 r, d'une source conventionnelle de 250 KV ou à des doses équivalentes avec d'autres sources d'énergie.

Il semble d'ailleurs que le corps cellulaire ne soit pas lui-même le plus atteint mais plutôt ses prolongements par destruction directe de la myéline et des axones. Les radiolésions cérébrales aboutissent à une véritable maladie démyélinisante avec une conservation relative des corps cellulaires (Arnold *et al.*, 1954; Dugger *et al.*, 1954).

L'influence des rayons sur la maturation des prolongements cellulaires et des gaines myéliniques n'a pas été décrite, à notre connaissance. Berry et ses collaborateurs ont signalé une réduction des dendrites apicaux des cellules pyramidales du cortex cérébral mais ils ne semblent pas l'interpréter comme une action directe des radiations sur ces prolongements.

Ajoutons pour terminer que chez l'Homme, le lit capillaire du système nerveux s'ébauche dès la 3^e ou 4^e semaine et chez la souris pas avant le dernier tiers de la période de gestation. Les radiolésions induites du système nerveux avant ce développement du réseau capillaire doivent donc attaquer directement les éléments nerveux. Si les relations chronologiques permettent une hésitation chez l'Homme, aucun doute n'est possible chez la souris où les malformations nerveuses les plus importantes sont provoquées du neuvième au douzième jour.

Les conséquences fonctionnelles maturatives ou retardées de l'irradiation prénatale sont à peine entrevues. Nous avons signalé les troubles des performances psychologiques, des facultés de discrimination sensorielle, d'acquisition et d'inhibition des réflexes conditionnels et les modifications de l'activité électrique cérébrale. Il est évident que l'application à l'homme de ces recherches neurophysiologiques chez l'animal doit être faite avec réserve, mais il ne faut pas non plus les écarter sous le prétexte de la trop grande complexité des facteurs mis en cause. Les dangers de l'irradiation prénatale doivent être connus et diffusés et ce n'est qu'à la lumière de nombreux documents cliniques précis et circonstanciés qu'ils pourront être mieux délimités.

L'orientation des recherches s'inspirera utilement des résultats connus des conséquences fonctionnelles de l'irradiation du cerveau adulte. Gerstner et Kent ont étudié le seuil convulsivant de lapins ayant reçu de 4200 à 9000 r, sur la tête à raison de 300 r par minute (260 KV). Il faut remarquer que la recherche de ce seuil est une bonne méthode de radiobiologie car s'il y a une dose liminaire indispensable

— entre 5000 et 6000 r — le départ de la phase convulsive est indépendant de la dose et se fait toujours près de la cinquantième minute suivant le début de l'irradiation. Dès ce moment, la durée de la phase convulsive, augmente avec la dose et s'accompagne d'un état de déshydratation cérébrale. Dans le même ordre d'idées, Dorothea Miller a découvert certaines races de souris particulièrement réceptives à l'épilepsie audiogénique et qui verraient leur seuil épileptogène abaissé par une dose de rayons gamma aussi faible qu'1.2 rad. administrée par fractions de 24 m rad par heure, 8 heures par jour pendant une semaine (Rugh, 1962). Une dépression précoce mais transitoire de l'activité électrique cérébrale, sous forme de diminution de l'amplitude avec ralentissement peut également s'observer après une ionisation importante 1000 r/min de tout le corps, chez le singe (Brooks, 1956).

Si l'on rapproche ces propriétés convulsivantes des radiations ionisantes de l'évolution chronologique de la susceptibilité épileptogène chez les mammifères et chez l'Homme, généralement très faible à la naissance, atteignant un maximum quelques semaines ou quelques mois plus tard pour décroître ensuite, on mesurera plus encore la prudence avec laquelle il faut appliquer ces radiations à de très jeunes enfants. D'autant plus qu'à cet âge des mutations sont possibles qui modifieraient le seuil épileptogène des générations suivantes.

Le Comité Scientifique des radiations atomiques des Nations Unies a déclaré en 1958 que l'irradiation intrautérine « augmentant les mutations pouvait altérer certains caractères biologiques essentiels tels que l'intelligence ou la longévité ». Et même à de très faibles doses. On se rappellera également les travaux de Meier sur l'irradiation et le vieillissement.

Résumé

Les premières différenciations cellulaires de la segmentation aboutissent à la période embryonnaire, celle de l'organogénèse majeure du système nerveux. Elle se situe chez l'Homme entre la deuxième et la huitième semaine après la conception.

Au cours des périodes fœtale et périnatale l'organisation nerveuse se développe principalement au niveau du cervelet et du cortex cérébral. La maturation fonctionnelle du cerveau se poursuit d'ailleurs bien au delà de la naissance.

Le neuroblaste est la cellule-mère la plus répandue dans le système nerveux en voie de développement, au cours de la période embryonnaire mais on en retrouve encore après la naissance.

L'expérimentation animale a démontré que les radiations ionisantes étaient capables de désorganiser la neurogénèse à un moment quelconque de ses étapes maturatives et même à de très faibles doses. Il est possible d'établir un tableau chronologique des malformations anatomiques ou fonctionnelles d'après l'âge embryonnaire au cours duquel les rayons sont appliqués.

Il semble que chez l'Homme l'époque la plus dangereuse se place entre le début de la deuxième et la fin de la huitième semaine après la conception. A ce moment

une grossesse est souvent méconnue et une dose de 20 à 40 r pourrait entraîner de sérieux dommages, tels que la microcéphalie, les hernies cérébrales ou des arriérations mentales.

A l'approche de la naissance le système nerveux fœtal ou néonatal des rongeurs et des primates est encore radiosensible spécialement au niveau du cortex cérébral et les conséquences se situent dans la sphère neurophysiologique ou psycho-sensorielle. Certaines embryopathies ou altérations neurologiques ne seraient visibles que dans les générations ultérieures par suite de mutations induites dans les cellules-mères du système nerveux. Des malformations génétiques du système nerveux peuvent également résulter d'irradiations modérées des gonades.

A côté des recherches expérimentales précises sur la radiovulnérabilité du système nerveux embryonnaire ou fœtal de l'animal, certaines observations cliniques sont présentées qui orientent vers des conclusions comparables.

Les bombardements atomiques ont fait apparaître de nombreux troubles neurologiques chez les enfants irradiés in utero. Et les effets génétiques ne sont encore qu'imparfaitement connus.

Cet ensemble de données expérimentales et cliniques doit inciter à la plus grande prudence dans l'utilisation des radiations ionisantes même à faible dose chez la femme enceinte et le nouveau-né.

Remerciements

En terminant ce travail, l'auteur tient à exprimer sa reconnaissance pour l'aide et les conseils qu'ils lui ont apporté au professeur Luigi Gedda, directeur de l'Institut Gregorio Mendel à Rome, au docteur baron Ludo van Bogaert, président de la Fédération Mondiale de Neurologie, au professeur Joseph Hœt, de l'Université de Louvain, membre de la Commission de Biologie de l'Euratome, au docteur Alphonse Lafontaine, directeur de l'Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie du Ministère Belge de la Santé Publique et au docteur Joseph Detroux, chef du Service de Radiothérapie au Cliniques S.te Elisabeth à Bruxelles.

Il remercie Mr. de Lannoy, bibliothécaire de l'Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie et Mlle. Racine, bibliothécaire de l'Oeuvre Nationale Belge de Lutte contre le Cancer pour leurs précieuses recherches bibliographiques, il leur associe ses dévouées collaboratrices Mlles. Franck et Richir.

Bibliographie

La liste bibliographique que nous présentons est limitée aux travaux postérieurs à 1950.

L'Agence Internationale de l'Energie Atomique à Vienne a publié en 1962, un ouvrage intitulé « Effects of ionizing radiation on the nervous system » auquel nous avons fait de nombreux emprunts.

ALBITSKAYA E. F., KRIVOVA A. A. (1961). Effect of single doses of ultraviolet irradiation on higher nervous activity in animals. *Pavlov J. Higher Nervous Activ.*, 11: 134-136.

ANDREWS T. G. (1952). Méthodes de la Psychologie. (Traduct. Fraisse). Presses Universitaires de France.

- ARNOLD A. *et al.* (1954). Changes in the central nervous system following irradiation with 23-mev. X-rays from betatron. *Radiology*, **62**: 37-46.
- *et al.* (1954). Effects of betatron radiations on brain of primates. *Neurology*, **4**: 165-178.
- BACHOFER C. S. (1962). Radiation effects on isolated nerves. *In*: Effects of ionizing radiation on the nervous system. I.A.E.A., Vienna.
- BACQ Z. (1951). Radiochimie et radiobiologie. *J. Radiol. Electrol.*, Paris, **32**: 327-332.
- BAKAY I. *et al.* (1959). P₃₂ Uptake by normal and ultrasonically irradiated brain tissue from cerebrospinal fluid. *A.M.A. Arch. Neurol.*, **1**: 59-67.
- (1957). Relationship between cerebral vascularity and P₃₂ uptake. *A.M.A. Arch. Neurol Psychiat.*, **78**: 29-36.
- BALLANTINE JR. H. *et al.* (1960). Progress and problems in the neurological applications of focused ultrasound. *J. Neurosurg.*, **17**: 858-876.
- BASIC M., WEBER D. (1956). Über intrauterine Fruchtschädigung durch Röntgenstrahlen. *Strahlentherapie*, **99**: 628-634.
- BERRY M. *et al.* (1963). Electroconvulsive activity in the rat X-irradiated during early development. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **15**: 91-104.
- ANDREWS J. (1963). The effect of radiation ionization density (LET) upon the reproductive capacity of mammalian tumour cells irradiated and assayed in vivo. *Brit. J. Radiol.*, **36**: 49-55.
- BODEN G. (1948). Radiation myelitis of the cervical spinal cord. *Brit. J. Radiol.*, **21**: 464-469.
- BOYD J. (1955). Some aspects of the early development of the nervous system. *In*: Biochemistry of the Developing Nervous System. H. Waelsch Ed. Academic Press Inc., New York, p. 3-27.
- BRACHET J. (1963). DNA and genetic information. *Proceed. IInd. Internat. Congr. Hum. Genet.*, Rome.
- BRANTE G. (1955). On the role of some polysaccharidic substances in the development of nervous tissue. *In*: Biochem. of the Developing Nerv. Syst. H. Waelsch Ed., Academic Press Inc., N. Y.
- BRIZZE E. K. *et al.* (1961). Effect of total X-irradiation in utero on early post-natal changes in neuron volumetric relationships and packing density in cerebral cortex. *Rad. Research.*, **14**: 96-103.
- BROOKS Ph. (1956). The prompt effects of whole body irradiation at high dose rate on EEG of monkeys. *Radiations Res.* **4**: 206-216.
- CAVENESS W. (1963). The EEG reflection of ionizing radiation of the central nervous system. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **15**: 165.
- CHANG H-T. (1951). Dendritic potential of cortical neurons produced by direct electrical stimulation of the cerebral cortex. *J. Neurophysiol.*, **14**: 1-21.
- CHAPMAN A., LATTA J. (1956). Abnormalities produced in chick embryo by radioactive phosphorus P-32. *Anat. Rec.*, **124**: 452-453.
- CLEMENTE C., HOLST E. (1954). Pathological changes in neurons, neuroglia and blood-brain barrier induced by X-irradiation of heads of monkeys. *A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat.*, **71**: 66-79.
- COLLIN R. (1944). L'Organisation Nerveuse. Ed. Albin Michel., Paris.
- COSTA C. (1948). Elements d'Embryologie. Ed. Masson, Paris.
- COWAND D., GELLER L. (1960). Long term pathological effects of prenatal X-irradiation on the central nervous system of the rat. *J. Neuropath. Exp. Neur.*, **19**: 488-527.
- DALCQ A. (1941). L'œuf et son dynamisme organisateur. Ed. Albin Michel., Paris.
- DAVIDOFF L. *et al.* (1938). The effect of radiation applied directly to the brain and spinal cord. *Radiology*, **31**: 451-463.
- DI MASCIJO A. *et al.* (1956). Effect of total body X-irradiation on delayed response performance of dogs. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **49**: 600-604.
- DUGGER *et al.* (1954). Necrosis of the brain following roentgen irradiation. *Amer J. Roentgenol., Rad. Therapy and Nuclear Med.*, **72**: 953-960.
- DUPERROY (1967). Acta Congrès Internat. Gynecol. Obstét. Rome (September). *A paraître.*
- DUSTIN P. (1951). Imitation chimique des radio-lésions cellulaires par les agents « radiomimétiques ». *J. Radiol. Electrol.*, **32**: 333-344.
- EGANA E. (1962). Aerobic and anaerobic studies of CNS exposed to internal irradiation (P₃₂). International Atomic Energy Agency, Vienna.

- ELDRED E., TROWBRIDGE W. (1953). Neurological and EEG findings in the monkey after total body x-irradiation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **5**: 259-270.
- ELLINGSON L. (1958). EEG of normal, full term newborns immediately after birth with observations on arousal and visual evoked responses. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **10**: 31-50.
- ERSKINE C. (1955). Human anencephaly in early developmental stages. *Acta Anat.*, **23**: 251-258.
- FLEXNER L. *et al.* (1950). Biochemical and physiological differentiation during morphogenesis. *J. Neurophysiol.*, **13**: 427-430.
- (1955). Enzymatic and functional patterns of the developing mammalian brain. *In*: Biochemistry of the Developing Nervous System. Ed. H. Waelsch. Acad. Press. N. Y.
- FOLCH-PI J. (1955). Composition of the brain in relation to maturation. *In*: Biochem. of the Develop. Nerv. Syst. Ed. Waelsch. Academic Press. N. Y.
- FOLTZ E. *et al.* (1953). Brain necrosis following x-ray therapy. *J. Neurosurg.*, **10**: 423-429.
- FRASER F., FAINSTAT T. (1951). Causes on congenital defects; review. *A.M.A. Amer Dis. Child.*, **82**: 593-603.
- FRIEDE R. (1961). Enzymes d'oxydation du S.N.C. *World Neurol.*, **2**: 1094-1107.
- GEDDA L. *et al.* (1963). Malformations du tube neural. *Proced. IInd Internat. Congr. Hum. Genet.*, Rome, 1961; 420.
- GERSTNER H., KENT S. (1957). Early effects of head X-irradiation in rabbits. *Radiation Res.*, **6**: 626-644.
- GIROUD A., MARTINET M. (1957). Morphogénèse de l'anencéphalie. *Arch. Anat. Micros. Morph. Exp.*, **46**: 247-264.
- GLUECKSOHN S. (1955). Genetic factors and the development of the nervous system. *In*: Biochemistry of the Develop. Nerv. Syst., Academic Press. N. Y.
- GRAHAM T. *et al.* (1959). Effects on X-irradiation discrimination learning in the rat. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **100**: 78-81.
- GROSSMANN C. (1955). Electro-ontogenesis of cerebral activity. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **74**: 186-202.
- GROUCHY J. de (1958). L'Hérédité Moléculaire. *Analecta Genetica*, Roma.
- HAKANSON (1962). EEG changes following irradiation of brain tumors. I.A.E.A., Vienna.
- HAMBURGER V. (1955). Trends in experimental neuroembryology. *In*: Biochemistry of the Develop. Nerv. Syst., Academic Press., N. Y.
- HARRISON R. (1959). A textbook of human embryology. Thomas, Springfield.
- HAYMAKER W. (1962). Morphological changes in the nervous system following exposure to ionizing radiation. I.A.E.A., Vienna., 309-360.
- Hazards to Man of Nuclear and Allied Radiations (1961). London, H. M. Stationery Office.
- HICKS S. (1953). Developmental malformations produced by radiation. *Amer J. Roentgenol. Rad. Ther.*, **69**: 272-293.
- (1953). Effects of ionizing radiation on the adult and embryonic nervous system. *A.R.N.M.D.*, **32**: 439-462 (Baltimore).
- (1953). Effects of ionizing radiation, certain hormones, and radiomimetic drugs on developing nervous system. *AECU.*, 2697.
- (1957). Regeneration and malformations in the nervous system, eye and mesenchyme of the mammalian embryo after irradiation injury. *Amer J. Path.*, **33**: 459-481.
- (1958). Radiation as an experimental tool in mammalian development neurology. *Physiol. Rev.*, **38**: 337-356.
- (1962). The nature of the radiosensitive cells in the developing nervous system studied with tritiated thymidine. I.A.E.A., Vienna, 200.
- D'AMATO (1961). How the design and build abnormal brains using radiation during development. *In*: Disorders of the Developing Nervous System. Thomas, Springfield.
- HOBBS A. (1950). Fetal tolerance to roentgen rays. *Radiology*, **54**: 242-246.
- HUG O. (1962). Hypothesis on the action mechanisms of the effect of ionizing radiation on the nervous system. I.A.E.A., Vienna, 489-498.
- HUGHES A. (1955). Ultraviolet studies on the developing nervous system of the chick. *In*: Biochemistry of the Develop. Nerv. Syst., Academic Press., N. Y.
- KAPLAN S. (1954). Some effects of lethal dose of X-irradiation upon memory (NP-5321).
-

- (1962). Behavioural manifestations of the deleterious effect of prenatal X-irradiation. I.A.E.A., Vienna, 225-244.
- KAWAMOTO *et al.* (1954). Physical and clinical status in 1952 of children exposed in utero to atomic bomb at Nagasaki. Report Atomic Bomb Casualties Commission, March 15.
- (1955). Summary of studies on children exposed in utero to atomic bomb in Nagasaki. Report ABCC.
- KELLAWAY P. (1957). Ontogenic evolution of the electrical activity of the brain in man and in animals. I Congrès Intern. Sciences Neurol. *Acta Medica Belgica*, Bruxelles.
- KERR F. *et al.* (1954). Experimental effects of radioactive colloidal gold in the subarachnoid space. *AMA Arch. Surg.*, **69**: 634-706.
- KIMELDORF *et al.* (1958). A demonstration of radiation induced avoidance behaviour in cats, mice and rats. *Radiation Res.*, **9**: 139 (abstract.)
- KOCH E. (1951). Bericht über 68 röntgenkinder und 13 röntgenenkel aus der universitäts frauenklinik. *Arch. Gynäk.*, **180**: 256-260.
- LASHER R., RUGH R. (1962). The "Hertwig effect" in teleost development. *Biol. Bull.*, **123**: 582-588.
- LE GROS CLARK W. (1955). (Discussion) in Biochem. of the Develop. Nerv. Syst. *Academic Press*, N. Y., p. 25.
- LEE J. *et al.* (1955). Effects of acute X-irradiation on evoked cerebellar response. *Radiation Res.*, **3**: 267-271.
- LEVINSON B. (1952). Effects of fetal irradiation on learning. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **45**: 140-145.
- MALYUKOVA I. (1961). Effects of small doses of X-rays on extinctive inhibition in rabbits. Pavlov, J. Higher Nerv. Activ., 115.
- MCINTOSH R. (1954). The incidence of congenital malformations. *Pediatrics*, **14**: 505-552.
- MEIER (1962). Irradiation, genetics and aging. In: Effects of ionizing radiation on the nervous syst. I.A.E.A., Vienna, 87.
- (1962). Indirect fetal irradiation effects in the development of behaviour. I.A.E.A., Vienna, 245.
- MILLER R. (1956). Delayed effects occurring within first decade after exposure of young individuals to Hiroshima atomic bomb. *Pediatrics*, **18**: 1-18.
- MONTAGU M. (1962). Prenatal influences. C. Thomas., Springfield.
- MULLER H. (1954). Damage to posterity caused by irradiation of gonads. *Amer J. Obst. Gynec.*, **67**: 467-483.
- MURAKAMI U. *et al.* (1954). Basic processes seen in disturbance of early development of the central nervous system. *Nagoya J. Med. Sci.*, **17**: 74-84.
- (1956). Clinico-genetic study of hereditary disorders of the nervous system, especially on problems of phenogenesis. *Folia Psychiat. Neurol. Jap.*, (Suppl.).
- (1958). Effects of low dose irradiation on mouse embryo. *AMA J. Dis. Child.*, **96**: 272-277.
- NEEL J. *et al.* (1956). Effect of exposure to atomic bombs on pregnancy termination in Hiroshima and Nagasaki. *Nat. Acad. Sci. Pub.*, **26**: 461.
- OTIS E., BRENT R. (1952). Equivalent ages in mouse and human embryos. UR-194.
- PALLADIN A. (1955). Metabolism of nucleic acids in the brain during its development. In: Bioch. of the Develop. Nerv. Syst., Academic Press., N. Y.
- PLUMMER G. (1952). Anomalies occurring in children exposed in utero to atomic bomb in Hiroshima. *Pediatrics*, **10**: 687-693.
- PURPURA D. (1962). Synaptic organisation of immature cerebral cortex. *World Neurol.*, **3**: 275-298.
- RIGGS *et al.* (1956). Malformation of adult brain resulting from prenatal irradiation. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, **15**: 432-447.
- ROLAND M., WEINBERG A. (1951). Radiation effect on unborn embryo immediately after conception. *Amer. Obst. Gynec.*, **62**: 1167-1169.
- ROSS J. *et al.* (1954). Neurological and EEG effects of X-irradiation on head of monkeys. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **71**: 238-249.
- RUGH R., GRUPP E. (1959). X-irradiation exencephaly. *Amer. J. Roentgenol. Rad. Ther. Nuclear Med.*, **81**: 1026-1052.
- (1956). Effects on behavior after x-irradiation of the fetal nervous system. *Radiation Res.*, **5**: 611. (abstract).
- (1958). Responses of the developing fetal nervous system to roentgen irradiation. *Radiology*, **71**: 729-731.
- (1962). Neurological sequelae to low-level X-irradiation of the developing embryo. *IAEA*, Vienna, 207-224.

- (1962). Ionizing radiations and congenital anomalies of the nervous system. *Military Medicine*, **127**: 883-907.
- DYKE R. (1962). Reactions of the X-irradiated embryonic eye in a normal field and vice versa. *J. Exper. Zool.*, **149**: 217-231.
- *et al.* (1963). Structural and functional changes in the post-natal mammalian brain resulting from X-irradiation of the embryo. *Military Medicine*, 392-408.
- RUSSELL L. W. (1952). Radiation hazards to embryo and fetus. *Radiology*, **58**: 369-377.
- (1955). Hazards to embryo and fetus from ionizing radiation. *Proc. Int. Congr. Peaceful Uses Atomic Energy*, Geneva., **11**: 175-178.
- SCHWARTZBAUM J. *et al.* (1956). Effect of whole body x-irradiation on electroconvulsive threshold of rats. USNRDL-TR-95.
- SERVIT Z. (1962). Phylogenesis and ontogenesis of the epileptic seizure. *World Neurol.*, **3**: 259-274.
- SHULL W., NEEL J. (1962). Maternal radiation and mongolism. *Lancet*, p. 537.
- SIMONOV (1961). Effects of X-irradiation on the duration of so called animal hypnosis in intact and decorticate cats. *Pavlov. J. Higher Nerv. Act.*, **11**: 118.
- SUTOW W. *et al.* (1953). Neurological and psychometric examinations of children exposed in utero to atomic bomb in Nagasaki. ABCC-APO-182.
- THIS B. (1960). *La Psychanalyse*. Casterman., 69.
- VOEVODINA O. (1961). Reproduction of some symptoms of radiation sickness in previously X-irradiated dogs by indications of changes in complex conditioned motor activity. *Pavlov. J. Higher Nerv. Act.*, **11**: 71-74.
- WAELSCH H. (1955). Biochemistry of the Developing Nervous System. Academic Press Inc., N. Y.
- WERBOFF J. *et al.* (1961). Effects of prenatal X-ray irradiation on audiogenic seizures in the rat. *Exp. Neurol.*, **4**: 189-196.
- WILSON J. (1954). Symposium on effects of radiation and other deleterious agents on embryonic development. *J. Cell. Comp. Physiol.* (Suppl.) **I**, **43**: 11-37.
- YAKOVLEV (1962). Maturation of cortical substrata of epileptic events. *World Neurol.*, **3**: 299.
- YAMAZAKI J. *et al.* (1954). Outcome of pregnancy in women exposed to atomic bomb blast in Nagasaki. *Amer. J. Dis. Child.*, **87**: 448-463.
- ZVORYKIN V. (1961). The functional state of the higher divisions of the C.N.S. in persons who have had prolonged contact with ionizing radiation. *Pavlov. J. Higher Nerv. Act.*, **11**: 23-27.

RIASSUNTO

Le prime differenziazioni cellulari nel processo di segmentazione conducono al periodo embrionario — il principale periodo organogenetico del sistema nervoso. Nell'uomo, esso appare fra la seconda e l'ottava settimana. Durante i periodi fetale e perinatale l'organizzazione nervosa si sviluppa principalmente a livello del cervelletto e della corteccia cerebrale. La maturazione funzionale del cervello prosegue molto oltre la nascita. Esperimenti animali hanno dimostrato che le radiazioni ionizzanti sono in grado di disorganizzare la neurogenesi in qualsiasi momento dei suoi stadi di maturazione, anche se in dosi molto ridotte. È possibile stabilire una tabella cronologica in-

dicante le anomalie anatomiche o funzionali in rapporto con il periodo embrionale dell'irradiazione. Nell'uomo il periodo più pericoloso sembra situarsi fra l'inizio della seconda e la fine dell'ottava settimana. In tale periodo, la gravidanza può essere facilmente non individuata e una dose di 20/40 r è sufficiente a provocare gravi danni quali microcefalia, protrusioni cerebrali o ritardo mentale. All'approssimarsi della nascita, il sistema nervoso fetale o neonatale nei roditori e nei primati è ancora radio-sensibile e specialmente a livello cortico-cerebrale, con possibili conseguenze di natura neuro-fisiologica o psico-sensoriale. Talune embriopatie o alterazioni neurologiche

potrebbero insorgere soltanto nelle generazioni successive in seguito a mutazioni indotte nelle cellule madri del sistema nervoso. Malformazioni genetiche del sistema nervoso possono anche risultare da lieve irradiazione delle gonadi.

A fianco di precise ricerche sperimentali sulla radiovulnerabilità del sistema nervoso embrionale o fetale dell'animale, vengono presentate osservazioni cliniche che consentono con-

clusioni analoghe. I bombardamenti atomici hanno fatto comparire numerosi disturbi neurologici nei bambini irradiati in utero. Gli effetti genetici non sono ancora del tutto noti.

Quest'insieme di dati sperimentali e clinici deve indurre alla massima prudenza nell'utilizzazione delle radiazioni ionizzanti, sia pure in minime dosi, sia nella donna incinta che nel neonato.

SUMMARY

The first cellular differentiation in the process of segmentation leads to the embryonic period, the major organogenetic period for the nervous system. In man, it appears between the second and the eighth week after conception.

During the foetal and perinatal periods, the nervous organization mainly develops at the cerebellum and cerebral cortex levels. The cerebrum functional maturation continues well beyond birth.

Neuroblasts are the most widespread mother-cells in the developing nervous system during the embryonic period, but some are still to be found after birth.

Animal experiment has demonstrated that ionizing radiations were able to disorganize neurogenesis in any of its maturation stages, even at very low doses. It is possible to establish a chronological table showing the anatomical or functional deformities in relation with the embryonic age at which rays have been given.

It appears that in man the most dangerous period is between the beginning of the second and the end of the eighth week after conception. At that moment, pregnancy is often ignored and a dose of 20 to 40 r is sufficient to entail serious damages, such as microceph-

aly, protrusions of the brain or mental retardation. On drawing near to birth the foetal or neonatal nervous system of rodents or primates is still radiosensitive, especially at the cerebral cortex level and the consequences will be of a neurophysiologic or psychosensorial nature. Certain embryopathies or neurologic alterations would only be apparent in subsequent generations, following mutations induced into the mother-cells of the nervous system. Genetic deformities of the nervous system can also result from moderate irradiations of the gonads.

Further to the precise experimental research work on the radiovulnerability of the embryonic or foetal nervous system of the animal, certain clinical observations are presented, which lead to similar conclusions.

The atomic bombardments have caused numerous neurological trouble among the children who had been irradiated in utero. And the genetic effects are not yet perfectly known to-date.

This set of experimental and clinical data must prompt us to be very careful when using ionizing radiations, even at low doses, in pregnant women and newborn.

ZUSAMMENFASSUNG

Die ersten zellulären Differenzierungen bei der Segmentation führen zur embryonalen Stufe, in der die wichtigste Organbildung des Nervensystems stattfindet. Beim menschlichen Embryo wickelt sich letztere zwischen der 2. und der 8. Woche nach der Empfängnis ab.

Während der fetalen Stufe und in der Geburtsperiode entwickelt sich das Nervensystem hauptsächlich im Kleinhirn und in der Kleinhirnrinde. Die Reifung der Gehirnfunktionen setzt sich übrigens noch lange nach der Geburt fort.

Die Neuroblasten stellen die während der embryonalen Periode am weitesten verbreiteten Mutterzellen des sich entwickelnden Nervensystems dar, sie werden aber auch noch nach der Geburt vorgefunden.

Tierversuche haben erkennen lassen, dass ionisierende Strahlungen auch bei sehr geringer Dosis für die Entwicklung des Nervensystems zu jedem Zeitpunkt seines Reifungsprozesses schädlich sein können. Es ist sogar möglich, eine Zeittabelle der Missbildungen anatomischer und funktioneller Art nach dem Alter der den Strahlungen ausgesetzten Frucht aufzustellen.

Beim menschlichen Embryo scheint die gefährlichste Periode zwischen dem Anfang der 2. und dem Ende der 8. Woche nach der Empfängnis zu liegen. Zu dieser Zeit ist eine Schwangerschaft öfters noch nicht erkannt worden und könnte eine Dosis von 20 bis 40 R

beträchtliche Hirnschäden, nämlich Kleinköpfigkeit, Gehirnbruch oder Schwachsinnigkeit, hervorrufen.

Auch unmittelbar vor der Geburt ist das Nervensystem und namentlich die Kleinhirnrinde der reifen Frucht der Nagetiere und der Primaten noch strahlungsempfindlich; die Folgen werden neurophysiologischer und psychosensorischer Art sein. Gewisse Embryopathien oder neurologische Störungen werden vielleicht erst bei den folgenden Generationen erkenntlich wegen der in den Mutterzellen des Nervensystems auftretenden Mutationen. Genetisch bedingte Missbildungen des Nervensystems können auch durch mässige Bestrahlung der Gonaden hervorgerufen werden.

Neben den einzelnen Experimentaluntersuchungen zur Strahlungsempfindlichkeit des Nervensystems der embryonalen oder fetalen Tierfrucht, werden auch gewisse klinische Beobachtungen, die zu ähnlichen Schlussfolgerungen führen, besprochen. Nach den Atombombenangriffen auf Japan sind zahlreiche neurologische Störungen bei im Mutterleib bestrahlten Kindern aufgetreten. Die genetischen Folgen sind übrigens noch nicht völlig bekannt.

Die gesamten experimentellen und klinischen Gegebenheiten müssen zu grösster Vorsicht veranlassen bei der Verwendung von ionisierenden Strahlungen auch bei geringer Dosimetrie, bei schwangeren Frauen und Neugeborenen.