ASPECTS QUANTITATIFS DES EFFETS HÉMATOLOGIQUES DES RADIATIONS IONISANTES ⁽¹⁾

par Roland LE GÔ

*Département de la Protection Sanitaire
Centre d'Etudes Nucléaires de Fontenay-aux-Roses*

Lorsqu'un être vivant — et tout particulièrement l'Homme, se trouve soumis à des doses, mêmes moyennes ou fortes de radiations ionisantes, aucune information sensible ou sensorielle projetée dans sa conscience, n'avertit le sujet irradié qu'il se trouve soumis à une exposition dangereuse.

L'être vivant ne réagit donc pas, comme le ferait un détecteur physique de radiations ou de particules, en donnant une réponse instantanée.

Du point de vue purement physique, cela se conçoit. Notre détecteur de photons, la rétine, est un spectromètre monocanal à sélectivité très étroite, puisque sa fenêtre ne couvre qu'une portion excessivement courte du spectre électro-magnétique. Et cette fenêtre se trouve calée par construction sur la bande des énergies comprises entre 5 et 10 électrons-volts. Ceci explique qu'il reste muet devant les énergies ionisantes les plus faibles, puisque celles-ci sont d'au moins 32,5 électrons-volts dans l'air.

Mais s'il est vrai que les radiations ionisantes ne déclenchent pas dans le domaine perceptible, de *réactions instantanées*, il se produit en tout cas au moment de leur action, des *lésions instantanées*, lésions qui par les mécanismes radiochimiques de transfert de l'énergie, ont pour conséquence au niveau des cellules vivantes, des perturbations et des dommages plus ou moins profonds de leur potentiel vital et fonctionnel.

Ce transfert d'énergie initial ne peut donc être « vu », (au sens où l'on entend qu'un détecteur « voit » un phénomène) qu'au travers de sa traduction par les processus de la vie cellulaire, quel qu'en soit le domaine d'observation : hématologique, cytogénétique ou biochimique.

EFFETS HÉMATOLOGIQUES

Si l'on veut traiter des « aspects quantitatifs », au niveau des effets hématologiques, il n'est donc pas inutile de schématiser tout d'abord *la structure* de notre Dosimètre Biologique, et d'exposer brièvement *la cinétique* de son fonctionnement.

Bien que l'Hématopoïèse soit fonctionnellement répartie chez l'homme entre les trois systèmes : lymphoïde, histiocytaire et myéloïde, nous nous bornerons à esquisser la cinétique de l'hématopoïèse myéloïde, puisqu'aussi bien,

(1) Voir note p. 67.

au décours d'une irradiation et dans une très large gamme de doses, c'est bien la moelle osseuse qui représente l'*organe critique*.

C'est en effet de l'évolution des trois lignées sanguines qu'elle produit : hématies — et surtout granulocytes et plaquettes — que va dépendre la survie, ou la non-survie de l'irradié.

L'hématopoïèse myéloïde

peut être envisagée comme un système de compartiments successifs, en état d'équilibre cinétique, de « steady state ».

I - Le premier compartiment est évidemment le COMPARTIMENT DES BLASTES, ou *cellules-souches* de la moelle osseuse.

Sa population totale est estimée à 120 milliards de cellules.

Les *blastés* ont la double propriété :

- d'une part, d'engager un certain pourcentage d'entre eux dans la filière de *différenciation*,
- d'autre part, de maintenir constant, malgré ce départ régulier, le chiffre de leur population, ceci grâce à un taux équivalent de mitoses.

Le taux quotidien de différenciation, serait de l'ordre de 10 pour 100. C'est dire, que sur les 120 milliards de blastés, 12 milliards entrent chaque jour dans le compartiment suivant : compartiment de maturation.

II - LE COMPARTIMENT DE MATURATION-MULTIPLICATION fait suite au précédent. *Chacune* des 12 milliards de cellules entrées dans ce compartiment, va se diviser en moyenne n fois. Sa *descendance*, à l'autre extrémité du compartiment, va donc comporter 2^n éléments cellulaires.

En général, n est égal à 4 ou à 5 — ce qui fait que le nombre de cellules qui constituent le *flux d'entrée*, se trouve multiplié par un facteur 30 environ. Le *flux de sortie*, pour les cellules arrivées à maturité est donc d'environ 400 milliards par jour, ce qui maintient le *steady state* dans le deuxième compartiment. On a donc là affaire à un véritable système « cytomultiplicateur » à 5 dynodes.

Dans ce parcours, chacune des trois lignées myéloïdes, traverse ce que l'on pourrait considérer comme des « *compartiments secondaires* » :

- les premiers, sont les 4 ou 5 étapes de *division avec maturation*,
- le dernier, est un compartiment d'attente sans division, de *stockage médullaire* de cellules *sanguines* jeunes. Ce stockage est sans doute de durée au moins égale, à la durée de la maturation qui le précède.

a) *Pour la Lignée Granulocytaire :*

— On évalue à 6 jours, la durée de maturation des cellules myéloïdes — et à 5-6 jours leur présence dans le compartiment de stockage. Celui-ci représente donc une réserve, de volume important, pour les cellules prêtes à passer dans le sang.

b) *Pour la Lignée Rouge :*

— les durées de maturation et de stockage sont du même ordre de grandeur.

Le compartiment de stockage des Globules Rouges jeunes, c'est-à-dire, des Réticulocytes de la moelle, représente donc lui aussi une certaine réserve.

III - Restent à définir les aspects quantitatifs, du TROISIÈME COMPARTIMENT :
LE SANG PÉRIPHÉRIQUE.

Dans les conditions normales, l'état d'équilibre cinétique réalisé au niveau des compartiments précédents, se retrouve au niveau du sang, puisque, on le sait :

- les taux globulaires,
- et leurs proportions relatives, qui constituent la formule sanguine, sont des *constantes biologiques*.

Cet aspect « *pris en instantané* », du steady state, est donc connu. Mais il est plus difficile de saisir quantitativement son *aspect cinétique*, c'est-à-dire :

- la durée de présence de chaque type cellulaire dans le sang,
- le volume des populations de chaque type,
- le volume des compartiments branchés « en aval » du sang — et vers lesquels s'écoule une partie de la population sanguine : granulocytes et monocytes,
- l'éventuel « re-cyclage » de certaines espèces cellulaires — tels les Lymphocytes — dans le compartiment sanguin.

Ce que l'on sait, c'est que :

Pour les globules rouges,

- la durée de vie est de 120 jours,
- après quoi, les G R disparaissent en tant que cellules, par destruction principale dans la rate.

Pour les granulocytes, il existe au moins *deux* compartiments sanguins :

- le compartiment des *granulocytes en libre circulation* (c'est celui que mesure la Numération Leucocytaire),
- le compartiment des *granulocytes marginaux*, accolés aux parois des vaisseaux, compartiment qui serait le *triple* du précédent.

La durée de vie des Granulocytes est estimée différemment selon les techniques mises en œuvre pour l'explorer :

- leur demi-vie a été estimée par TUBIANA à 6,4 heures (par une technique de marquage au DFP - 32) — avec une fréquence de renouvellement de leur population, qui serait de 2 fois 1/2 par jour,
- d'autres techniques, au Cr-51, donnent des durées de demi-vie plus longues, de l'ordre de 12 à 16 heures.

Les lymphocytes, ont une durée de vie qui pose des problèmes encore mal résolus. Il semble que la demi-vie soit de l'ordre de 30 jours. Mais ils ne transitent en réalité dans le sang que durant fort peu de temps (30 minutes à quelques heures), avec des recyclages possibles entre la circulation sanguine et la circulation lymphatique.

Quant aux *plaquettes*, elles auraient une durée de vie de l'ordre de 8 à 10 jours environ.

Cinétique pathologique

Tel est le Dosimètre, à l'état d'équilibre. Comment les radiations agissent-elles sur sa Cinétique ?

On le sait, l'aspect essentiel par lequel se traduisent les dommages subis à l'échelle cellulaire, est le phénomène que l'on appelle : *la mort différée de la cellule*.

Le cycle cellulaire, qui est « l'Histoire naturelle » de la vie d'une cellule, se déroule entre deux événements identiques :

- une mitose qui lui donne naissance,
- une seconde mitose, par laquelle la cellule disparaît en se dédoublant, ce qui ouvre la première génération de sa descendance future (fig. 1).

FIG. 1. — Le cycle cellulaire se déroule entre deux mitoses (M). Après la mitose qui lui donne naissance, la cellule entre en phase de repos post-mitotique (G1) ou gap, puis elle entre en phase de synthèse (S) au cours de laquelle elle double son capital d'A.D.N. Cette phase est suivie d'un repos pré-mitotique (G2). Puis la vie de l'individu cellulaire se termine par l'événement Mitose (M) par lequel elle inaugure sa descendance en produisant 2 cellules-filles.

Sous l'action des rayonnements, un certain pourcentage de cellules sont frappées de « mort différée » : le Cycle cellulaire se poursuit, en apparence inchangé, mais la cellule porte en elle sa *lésion létale*. Et une fois son Cycle de vie parcouru, la lésion latente s'extériorise et la cellule incapable de se diviser, disparaît à la fois : en tant qu'individu, et en tant que descendance potentielle. La rapidité du dépeuplement apparaît comme fonction directe, de la brièveté du cycle cellulaire.

I - C'est donc au niveau des cellules à cycle cellulaire rapide, AU NIVEAU DU COMPARTIMENT DES BLASTES essentiellement, que la population va se trouver décimée par les effets de l'irradiation.

A partir des estimations basées sur les courbes expérimentales de ЛАЙТНА, on peut calculer théoriquement la *proportion de cellules-souches* stérilisées immédiatement, après une dose unique (fig. 2).

Le nombre de cellules survivantes est rapidement décroissant avec la dose :

50 p. 100 des Blastes,	survivent après 50 Rads
10^{-2}	survivent après 300 Rads
10^{-4}	survivent après 600 Rads
10^{-6}	survivent après 900 Rads

FIG. 2. — Les résultats expérimentaux de LAJTHA permettent d'établir cette courbe qui exprime le dépeuplement de la population des cellules-souches, en fonction de la dose (courbe à flèches descendantes). La courbe juxtaposée (double trait) exprime le nombre de mitoses successives, qu'il est nécessaire que les cellules survivantes accomplissent, pour rétablir le chiffre de la population initiale. (LAJTHA, L.G., Currents topics in Radiation Research, 1965, Vol. 1, 139-163).

II - LE COMPARTIMENT DE MATURATION subit lui aussi un dépeuplement, car ses cellules ont un cycle cellulaire de l'ordre de 12 à 16 heures et que par ailleurs, le flux d'entrée dans ce compartiment se trouve tari. La moelle dans son ensemble — et l'étude des frottis au cours des premiers jours le montre — prend très vite une apparence désertique.

III - QUANT AU SANG PÉRIPHÉRIQUE, ses cellules, qui sont adultes, se montrent peu sensibles à l'irradiation, puisqu'elles n'ont plus en principe, à effectuer de mitoses : elles achèvent donc leur cycle cellulaire, chacune avec sa durée de vie propre.

IV - Au total la réponse de l'ENSEMBLE DU SYSTÈME, à la suite d'une irradiation va donc être une perturbation du steady state général.

Elle est, on le conçoit, une *sommat*ion des événements élémentaires au niveau de chaque flux, de chaque étape de division, de chaque réserve. Et par-dessus

cet ensemble, viennent se surimposer les réactions stimulatrices de *feedback*, provoqués par les *mécanismes physiologiques de régulation* notamment les « Hormones Hématopoïétiques », mécanismes eux-mêmes probablement perturbés.

MÉTHODES D'OBSERVATION

Ayant ainsi défini le mécanisme de réponse du Dosimètre Hématologique, voyons maintenant comment s'extériorise cette réponse, à travers l'optique de nos divers moyens d'investigation.

I - L'ÉTUDE DIRECTE DU COMPARTIMENT DES BLASTES se heurte au faible pourcentage des cellules-souches, parmi l'ensemble des cellules nucléées de la moelle — et ce pourcentage diminue, on l'a vu, très vite par un facteur 10^{-1} ou 10^{-2} après des irradiations dépassant la centaine de Rads.

Des méthodes expérimentales d'estimation du nombre des *Blastes viables*, sont utilisables chez certaines espèces animales (souris). Elles sont basées sur l'observation de la survie d'animaux irradiés à dose léthale (et qui servent de « réactif ») en fonction du nombre des blastes présents dans le greffon que l'on veut « doser », ou bien encore, sur l'apparition de « nodules spléniques », qui sont de véritables micro-colonies, qui prennent naissance à partir de chacun des blastes injectés et peuvent être dénombrées à la surface de la rate du receveur (qui est toujours une souris irradiée à dose léthale).

FIG. 3. — Index Mitotique : taux des cellules en mitoses sur 1 000 cellules nucléées de la moelle. Evolution en fonction du temps pour une irradiation faible et pour une irradiation moyenne (D'après FLIEDNER), T.M. et Coll., Acta Haemat. (Bâle), 1959, 22, 65).

En clinique humaine, elles ne sont pas transposables et l'on ne peut guère avoir qu'une estimation non quantitative du taux des blastes survivants, par l'établissement des médullogrammes.

II - L'EXPLORATION DU COMPARTIMENT DE MATURATION peut cependant tirer parti des examens de frottis de moelle, par l'établissement de :

1° *L'index mitotique* (fig. 3).

Normalement, 9 cellules nucléées sur 1 000 sont en mitose dans les frottis de moelle. Cet index mitotique chute après irradiation, à 2, 1 ou même 0. Une étude extensive en a été faite sur des irradiés totaux thérapeutiques (irradiés en vue d'une greffe de rein), par l'équipe de TUBIANA. Cette épreuve a également été étudiée chez l'homme, sur des irradiés accidentels d'Oak Ridge.

2° Une deuxième exploration de ce compartiment peut être faite par (fig. 4) *l'épreuve d'incorporation du ^{59}Fe dans les Hématies*. La moelle normale restitue, dans l'Hémoglobine des Hématies nouvelles qu'elle produit, 80 % en 5 à 6 jours, du fer radio-actif que l'on a injecté au sujet, à dose traçeuse.

3° Enfin, la production médullaire en Globules rouges neufs, peut être également estimée par la méthode simple de la *numération des réticulocytes* dans le sang circulant. Nous y reviendrons.

III - En effet, c'est en définitive, *l'exploration du compartiment sanguin*, qui constitue l'essentiel de l'étude hématologique des irradiés.

FIG. 4. — Epreuve d'incorporation du ^{59}Fe dans les hématies. Normalement (courbe pointillée) le fer injecté, repris par la moelle osseuse pour l'élaboration des hématies est retrouvé dans celles-ci au cours des jours suivants, à raison de 80 % environ de la quantité injectée, au bout de 8-10 jours.

La moelle irradiée (trait continu) incorpore plus lentement et moins complètement le fer qu'on lui a fourni.

Cette Dosimétrie Biologique a donc pour caractéristique :

— que *la lésion* porte essentiellement sur le premier compartiment du système, celui des Blastés,

— et que *les observations* sont faites, au jour le jour, sur le compartiment des cellules adultes du sang périphérique.

RÉPONSES HÉMATOLOGIQUES

Voyons quelles sont les réponses, au niveau du sang — et comment on peut en tirer certaines interprétations quantitatives. Nous envisagerons, au niveau des différentes lignées, les courbes évolutives à la suite d'irradiations de quelques centaines de Rads.

A. LES GRANULOCYTES augmentent de nombre au cours des premières heures. Si l'on peut disposer de points assez rapprochés au cours des 24 premières heures, on met en évidence un PIC (fig. 5).

FIG. 5. — Evolution des granulocytes neutrophiles dans un cas d'irradiation humaine grave. Les éléments de la courbe à retenir sont : pic initial, remontée abortive, chute critique, réparation rapide.

— de leur chiffre normal de 4 à 5 000, les Granulocytes montent à des taux de 10 000, 15 000, 20 000; puis ils retombent très vite à leur chiffre initial — et commencent alors leur *descente progressive*,

celle-ci se fait en pente plus ou moins accusée, selon la gravité — et la courbe atteint un chiffre minimal, aux environs du 25-30^e jour.

— ce minimum se maintient au cours d'une *période critique* qui peut durer de 2-3 jours, à une huitaine de jours,

— cette période une fois franchie, on assiste à une remontée, en général assez rapide, qui restitue le taux normal de départ, en 8 à 10 jours.

Sur cette courbe, au niveau de sa première partie descendante, se greffe en général une *onde positive*, qui s'étend en moyenne du 8-9^e jour au 15-20^e jour, et qui peut être interprétée comme une reprise abortive.

Quels sont les *éléments de ce tracé évolutif*, qui peuvent servir, sinon de Dosimètre, du moins de points de repère.

1^o La hauteur du Pic initial.

Ce pic est dû vraisemblablement à un brusque passage des granulocytes du compartiment de margination, dans le compartiment de libre circulation. Sa hauteur se montre dans une certaine mesure, liée à la dose reçue. Voici quelques chiffres relevés chez des accidentés (fig. 6) :

FIG. 6. — Comparaison entre les chiffres atteints par le pic initial des granulocytes, au cours de plusieurs cas d'irradiations humaines accidentelles graves.

Pour des doses très élevées, autour de 1 000 Rads, ou même au-dessus, on a observé des pics respectivement :

— à 28 000 et à 22 000, chez des accidentés de Los Alamos ayant reçu : l'un 4 500 Rads, l'autre 1 350.

— ce pic était à 11 000, chez le plus irradié des Yougoslaves.

Des doses moins fortes, entre 240 et 360 Rads, chez des accidentés d'Oak Ridge, ont permis d'observer des pics granulocytaires entre 9 000 et 12 500.

Un accidenté récemment étudié, a présenté un pic précoce de 16 500.

Ce pic est donc une indication que l'irradié a reçu une dose sévère et que cette dose atteint ou dépasse au moins 200 à 250 Rads.

2° Le Taux Minimal atteint par la courbe de Granulocytes est également un témoin de la sévérité de la dose.

Ainsi, chez les 5 accidentés d'Oak Ridge, les taux minimaux se sont étagés :

— entre 3 150 et 800, pour des doses comprises

— entre 236 et 365 Rads.

Si l'on porte ces résultats en coordonnées semi-log, on les trouve assez bien alignés, pour en tirer une COURBE DOSE-EFFET (fig. 7).

Fig. 7. — Comparaison entre les taux minimaux atteints par les granulocytes au cours de 2 accidents : Vinca et Y-12, Oak Ridge.

3° *La Pente* de la courbe descendante, est encore un repère :

— les doses *les plus élevées*, entraînent le taux minimal *le plus précoce* : au 29^e et 30^e jour, pour les 2 sujets les plus irradiés du groupe précédent; entre le 33^e et le 36^e jour, pour les moins irradiés.

4° A noter d'ailleurs que *la Pente de remontée* est, elle, d'autant plus rapide que la dose était plus forte.

Cet aspect des constatations faites chez l'homme, est confirmé par certains résultats expérimentaux; c'est ainsi que la leucopénie globale de la souris irradiée a été proposée par le Dr. BONET-MAURY, comme un test quantitatif de l'irradiation et même de l'E.B.R.

FIG. 8. — Evolution du taux des lymphocytes, dans un cas d'irradiation humaine grave. L'élément le plus significatif de cette courbe est la pente de chute au cours des 2 ou 3 premiers jours, ainsi que le taux minimal atteint à ce moment.

Suivons maintenant l'évolution au niveau des :

B. LYMPHOCYTES

Le nombre absolu des Lymphocytes se situe aux alentours de 2 500 par millimètre cube de sang. Ce chiffre est très précocement influencé par l'irradiation (fig. 8) :

— on observe une chute rapide, qui atteint un taux très bas en général au bout de 24 à 48 heures.

— après quoi, le taux oscille autour de ces valeurs basses, durant plusieurs semaines — et ne commence à se rétablir qu'au moment de la remontée générale des cellules sanguines.

C'est donc sur *les deux premiers jours* qu'il faut interroger la courbe des lymphocytes. Là encore, une corrélation existe entre leur chute et la dose : voici quelques chiffres (fig. 9) :

- après 4 000 Rads : chute à zéro à la 6^e heure,
- après 1 350 Rads : chute à zéro en 24 heures.

FIG. 9. — Comparaison entre les pentes de chutes des lymphocytes, selon la gamme de gravité de l'irradiation.

Pour des doses comprises entre 236 et 365 Rads :

- le point minimal a été atteint au 2^e jour,
- il s'est situé entre 600 et 1 300.

Chez d'autres accidentés, à des doses inférieures à 200 Rads :

- la descente s'est établie jusqu'au 3^e jour,
- les taux minimaux étaient entre 1 200 et 2 000.

Là encore, le chiffre minimal — et la pente expriment l'importance de la dose reçue.

C. LES PLAQUETTES subissent la loi commune, de chute progressive, d'autant plus rapide et prononcée que la dose est plus élevée. De leur taux de 250 à 300 000 par millimètre cube elles descendent lentement mais avec régularité, pour atteindre leur taux minimal, entre le 20^e et le 30^e jour (fig. 10).

Ce taux minimal peut se situer, suivant la dose, à 100 000, à 50 000 ou même au-dessous.

FIG. 10. — Evolution des plaquettes sanguines dans un cas d'irradiation humaine grave. L'élément le plus significatif est le taux minimal atteint (ici : 15 000 par mm^3).

FIG. 11. — Evolution de la lignée rouge dans un cas d'irradiation humaine grave. La courbe la plus significative est celle des Réticulocytes dont l'évolution est comparable à celle des Granulocytes.

D. LA LIGNÉE ROUGE représente un compartiment dont l'inertie est considérable : 25×10^{12} hématies avec une durée de vie de 120 jours. Le taux de renouvellement, qui est donc de l'ordre de moins de 1 pour 100 par jour, explique que les modifications du flux d'entrée dans ce compartiment, n'influencent que très modérément et avec une pente très faible, les chiffres sanguins des hématies—ainsi que les valeurs qui s'y rattachent : (taux d'Hémoglobine, Hématocrite...), (fig. 11).

Mais il est beaucoup plus instructif de suivre l'évolution du TAUX DES RÉTICULOCYTES ou mieux, de leur *chiffre absolu*, qui caractérise davantage la production rouge par la moelle.

La courbe suit une évolution assez semblable à celle des Granulocytes, avec une descente progressive vers un minimum, descente sur laquelle vient interférer, comme pour les granulocytes, une *remontée abortive*, étalée sur une semaine environ.

E. Cette Réticulocytose témoigne d'un re-démarrage de la production médullaire. On a encore un témoignage de ce démarrage, en observant LES FLUCTUATIONS DE LA MYÉLÉMIE, c'est-à-dire, de la présence dans le sang, de cellules encore immatures, telles qu'on les voit seulement dans la moelle à l'état normal (fig. 12).

FIG. 12. — Evolution de la Myélémie. On a porté en histogramme, selon une méthode personnelle, les nombres absolus des Pro-Myélocytes (PMC), Myélocytes (MC) et Méta-Myélocytes (MMC), en les superposant de bas en haut, chaque jour.

L'enveloppe de l'histogramme décrit une courbe très significative de l'activité médullaire

La présence de formes *jeunes*, *très jeunes*, ou même de *précurseurs* de la Lignée Granuleuse et de la Lignée Erythroblastique a été peu rapportée dans la littérature. Nous avons eu l'occasion de l'étudier chez un irradié et son évolution se trouve calquée sur la courbe évolutive des Granulocytes. Elle représente une bonne estimation de l'activité fonctionnelle de la moelle osseuse.

Telles sont, très schématiquement, les principales données que l'on peut recueillir dans le domaine hématologique, après une irradiation. Il est d'autres tests plus spéciaux, qui n'ont pas été évoqués ici, parce qu'ils restent encore du domaine expérimental. Telles sont par exemple : la recherche de micro-lésions des cellules de la moelle ou du sang, révélées par la fluorescence de l'acridine-orange en lumière ultra-violette; le comptage, après marquage à la thymidine tritiée, des cellules à D.N.A.-Synthèse; et d'autres encore qui viendront peut-être se joindre au groupe des études systématiques, que nous avons étudiées principalement.

SYNTHÈSE

Nous avons jusqu'ici procédé à une étude analytique des différentes courbes évolutives des cellules sanguines — des points de repère qu'il était possible de relever sur ces courbes — et des valeurs observées de ces repères, dans des cas concrets d'irradiation pour laquelle la dose reçue était connue avec une bonne précision.

La plupart de ces courbes sont intéressantes : d'une part, par leur PENTE, d'autre part, par leur TAUX MINIMAL. Malheureusement, ces deux caractéristiques ne peuvent être appréciées qu'à une période relativement avancée de l'évolution.

FIG. 13. — Ensemble de la Réponse Hématologique dans le cas d'irradiation humaine grave pris comme exemple. Pour juger de sa gravité évolutive, on peut tenter de le rapprocher de l'un des types évolutifs schématisés dans la figure 14.

Quant aux deux repères plus précoces :

- le pic initial des Granulocytes,
- la chute précoce des Lymphocytes, leur valeur, quoique certaine, n'est pas absolue.

FIG. 14. — Evolution hématologique schématisée pour 4 doses d'irradiation de gravité croissante. D'après GOULD, A. ANDREWS et Roger GLOUTIER, Oak Ridge. (Arch. Environm. Health, 10, 3, 498-507). Ces courbes peuvent servir de point de repère très schématique pour estimer la gravité des dommages hématologiques.

D'une part, le sommet réel du pic granulocytaire ne peut être déterminé avec certitude, sans avoir des prélèvements très rapprochés au cours des premières heures.

D'autre part, la chute des lymphocytes n'est pas considérée par tous comme encore fiable, au-delà d'une certaine dose d'irradiation.

Ces restrictions étant admises, il n'en reste pas moins vrai que si chaque courbe évolutive prise individuellement, se saurait avoir valeur de dosimètre, elles constituent — par leur ensemble — un faisceau d'arguments qui permettent de SITUER un cas individuel d'irradiation, dans une certaine GAMME DE GRAVITÉ (fig. 13).

Voici par exemple plusieurs tableaux synthétiques, qui représentent des *évolutions moyennes*, observables après des doses variées : 100 Rads - 200 Rads - 300 Rads - et 450 Rads (fig. 14) d'après Gould A. ANDREWS et R.J. CLOUTIER.

Chacun de ces TABLEAUX HÉMATOLOGIQUES TYPES, ne saurait avoir la prétention d'être autre chose qu'un GUIDE APPROXIMATIF. Il ne saurait être question d'établir de manière plus serrée, des courbes dose-effet, dans un domaine aussi fluctuant que celui des réactions biologiques individuelles.

Ne restons donc pas attachés trop étroitement à l'idée de vouloir établir à tout prix une corrélation chiffrée entre les observations tirées de l'Hématologie et les estimations de la DOSIMÉTRIE PHYSIQUE.

Ce que nous pouvons demander à l'Hématologie, c'est une Dosimétrie du DOMMAGE CAUSE, avec ce que ce dommage comporte de caractère individuel et de réactivité propre pour un sujet particulier. Et ce caractère « personnalisé » de la réponse hématologique, loin d'être ici une gêne, devient au contraire un atout et un guide précieux, pour la conduite thérapeutique, c'est-à-dire : pour aider — et aussi pour ne pas nuire.

BIBLIOGRAPHIE RESTREINTE

- GRUPE D'AUTEURS. Diagnostic et traitement des radiolésions aiguës. CR de réunion AIEA et OMS Genève, oct. 1960. OMS, Genève édit. 1964.
- ANDREWS, G.A. & CLOUTIER, R.J. Accidental Acute Radiation Injury, *Arch. Environm. Health*, 10, 3, 498-507.
- ANDREWS, G.A., AUXIER, J.A. & LUSHBAUGH C.G. O.R.I.N.S. The importance of Dosimetry to the medical management of persons accidentally exposed to high levels of radiation.
- BAARLI & BONET-MAURY. Relative Biological effectiveness of 592 MeV protons on mice. *Nature*, 205-4969, p. 361-364 (1965).
- BOLL, I & KUHN, A. Granulocytopoiesis in human bone marrow cultures studied by means of kinematography Blood, 1965, 26, 4, 449-470.
- BOND, U.P. The kinetics of leucopoiesis in the irradiated mammal. BNL 8486, 6th Medical symposium IBM in cooperation with BNL, Pough keep sis and Upton, oct. 5-9 (1964).
- BOND, U.P., FLIEDNER, T.M. & ARCHAMBEAU, J.O. Experience with radiation injury in Man in : Mammalian radiation Lethality. Chap. 11.
- CRONKITE, E.P., BOND, V.P., FLIEDNER, T.M. & RUBINI (Jr) BNL. The use of tritiated thymidine in the studies od DNA synthesis and all turnover in hemopoietic tissues. *Lab. Invest.* 8, 263-77 (1959) Jan-Feb.
- CRONKITE, E.P. & FLIEDNER, T.M. Granulocytopoiesis. *New England J. of. Med.* 270- 1964 - 1347-1352 et 1403-1408.

- DAVIDOFF-ALIBERT, DORMONT, JAMMET, PARMENTIER & TUBIANA. Etude de l'index mitotique et de certains éléments médullaires chez cinq sujets ayant subi une irradiation totale à but thérapeutique. *Am. Radial.*, 1962, 5 (7-8) 499-513.
- DEALY, J.B. & TUBIANA. Hematological response to inhomogeneous and homogeneous whole-body irradiation. *Ann. of N Y Ac. Sc.* 114-1 (1964) 268-283.
- ELLIS, R.E. The distribution of active bone marrow in the adult. *Phys. Med. Biol.* 5 (1961) 255-258.
- HULSE, E.U. Recovery of erythropoiesis after irradiation; a quantitative study in the rat. *Brit. J. Haemato.*, 1963, 9, 365-375.
- LAJTHA, L.G., OLIVER & GURNY. Kinetic model of bone-marrow stem cell proliferation. *Brit. J. Haemato.*, 8, 447-460, 1962.
- LEIBMAN, J., GOTCH, F.A., & EDELMAN, I.S. Tritium assay on liquid scintillation spectrometry : comparison of tritium and deuterium oxids as tracers for body water. *Circulat. Res.*, 8, 907-912 (M. 60-Sept.).
- MECHALI, D., DOUSSET, M., BEAU, P. & LEGRAND, J. Tentative d'évaluation de la dose reçue par la moelle lors d'une exposition à un flux de neutrons, in *Personnel Dosimetry for radiation accidents I.A.E.A.-Vienne* 1965.
- MORGAN, R.L. Clinical experience of whole-body radiation in man as preliminary to renal transplantation, *Clinical Radiology*, 1963, 35-40.
- STOHLMAN Jr, Fr. Erythropoiesis, *New Engl. J. of Med.*, 267, 7, 342-348.
- STOHLMAN Jr, Fr. Observations on the dangers in the kinetics of red cell proliferation following irradiation and hypertransfusion, *New Engl. J. of Med.* 1960, p. 1777-1787.
- TUBIANA, M, PEREZ, R. & FOURNIER, B. Comparaison de la durée de séjour sanguin des granulocytes marqués par le DFP³² avant et après irradiation totale de l'organisme chez le chien. *Rev. Franç. Et. Clin. et Bio.*, 1962, VII, 1100-1105.
- LAJTHA, L.G. Response of bone marrow stem cells to ionizing radiations. *Current Topics in Rad. Res.*, 1965, 1, 138-163.
- WALD, Niel, THOMA Jr, George E. & GORONWY BROUN. Hematologic manifestations of radiation exposure in man, in *Progress in Hematology*, Vol. III, Grune and Stratton Ed., 1962.