LA RESTAURATION APRÈS IRRADIATION AIGUË UNIQUE A L'ÉCHELLE DE L'ORGANISME (*)

M. AVARGUÈS (**)

(manuscrit reçu le 5 juin 1970)

RÉSUMÉ

Les données expérimentales relatives à la radiorestauration à l'échelle de l'organisme, et recueillies, notamment, par la méthode de la dose fractionnée, sont analysées. La possibilité d'extrapoler à l'homme le schéma de restauration exponentielle est discutée.

La radiorestauration est considérée également lors d'irradiations locales ou fortement hétérogènes.

Cette analyse montre que les phénomènes de radiorestauration ne sont pas totalement expliqués par les seuls processus de multiplication cellulaire.

Il reste à définir la part qui revient aux facteurs humoraux ainsi qu'aux mécanismes neuro-endocriniens de régulation, dont l'altération par l'irradiation pourrait expliquer les divergences constatées d'une espèce à l'autre.

Leur connaissance permettrait d'étendre à l'homme avec plus de sûreté les résultats de l'expérimentation animale.

ABSTRACT

Experimental data about recovery at the level of the body supplied by the split dose technique especially is analyzed, and the possibility of extrapolating to man the scheme of exponential recovery discussed. Recovery is also considered in the case of local or highly inhomogeneous exposures. The analysis shows that recovery processes cannot be explained by cellular proliferation mechanisms only. There remains to determine the part played by humoral factors and neuro-endocrinian regulating mechanisms disturbed by exposure, which might account for the discrepancies noticed with different species. Such information would allow to extrapolate the results of animal experimentation to man with more reliability.

*
* *

L'organisme vivant, quel que soit son niveau d'organisation, détient le pouvoir de rétablir son intégrité après des agressions de toute nature, sous la réserve évidente que ces agressions n'aient pas débordé, par leur intensité, les processus normaux de réparation. L'exposition aux rayonnements ionisants n'échappe pas à cette règle, liée aux propriétés fondamentales de la vie.

(*) Communication présentée sur invitation à Brighton - Congrès International A.I.R.P. (3-8 mai 1970).

(**) Département de la Protection Sanitaire, Commissariat à l'Energie Atomique, 92-Fontenay-aux-Roses (France).

Les phénomènes de radiorestauration peuvent être analysés à l'échelle moléculaire et cellulaire. Ils peuvent l'être également à l'échelle des grandes fonctions physiologiques et de l'organisme entier. Ce dernier aspect intéresse plus directement le clinicien, confronté avec le problème du traitement des sujets gravement irradiés, et le radiothérapeute. Il intéresse aussi les autorités responsables de la protection radiologique en cas de situations exceptionnelles, et pour lesquelles la connaissance des possibilités de restauration constituera une des données majeures pour les décisions à prendre. Le radiobiologiste et le radiophysio-logiste, enfin, seront concernés au plan de l'analyse des mécanismes impliqués, car la restauration de l'organisme considéré comme un tout fonctionnel met en jeu, au-delà des événements spécifiquement cellulaires ou moléculaires, des facteurs d'un ordre différent, relevant des corrélations fonctionnelles et des régulations neuro-hormonales.

L'importance à la fois fondamentale et pratique de cette question a suscité depuis deux décennies de nombreux travaux expérimentaux.

Dans le cadre limité de cet exposé, nous nous efforcerons de donner une vue d'ensemble sur les connaissances acquises, non pas pour en dresser un inventaire systématique, mais plutôt pour y trouver des éléments de réflexion et d'orientation.

Les phénomènes de restauration ont été recherchés par les expérimentateurs, soit après irradiation globale homogène de l'organisme, soit après irradiation partielle ou hétérogène. Sur ces méthodologies générales, de nombreux protocoles expérimentaux ont été mis en œuvre, chez des espèces animales variées. La synthèse claire des résultats en est rendue difficile. Cependant, les données convergent pour montrer, en ce qui concerne tout au moins les effets somatiques à court terme, la réalité du pouvoir de restauration, de sorte que, à dose totale identique, l'étalement de l'irradiation dans le temps ou l'hétérogénéité de sa répartition sont moins nocifs que l'administration en une seule fois, sur un temps très court, et de manière homogène.

Nous passerons tout d'abord en revue les travaux mettant en œuvre l'*irradiation globale homogène* de l'organisme. Les premières recherches, et les plus nombreuses, ont été conduites selon la méthode de la dose fractionnée ou *split-dose*, décrite initialement en radiothérapie par KINGERY en 1920, et modifiée par HAGEN et SIMMONS en 1947.

La méthode, essentiellement mise en œuvre pour l'étude de l'effet de l'irradiation sur la survie, peut être schématisée ainsi. Une irradiation aiguë sublétalement entraîne un dommage qui évolue avec le temps et tend à disparaître. Il sera possible d'évaluer à chaque instant ce dommage résiduel, en déterminant la nouvelle dose d'irradiation nécessaire pour atteindre un effet biologique de référence, obtenu chez l'animal intact par l'administration d'une dose isolée.

Ainsi, si une dose de 800 rads, par exemple, est nécessaire pour entraîner la mort d'un animal normal, on pourra constater que, chez un animal précédemment exposé à une irradiation conditionnante, la dose provoquant la mort n'est que de 500 rads. S'il s'écoule un temps plus long entre la première et la deuxième exposition, la dose nécessaire pour tuer l'animal sera plus élevée, disons 600 rads. Avec le temps, la deuxième dose nécessaire pour entraîner la mort va croissant, l'organisme tendant à retrouver son état normal en réparant progressivement les dommages dus à l'irradiation conditionnante initiale. A chaque moment de

cette restauration progressive, le niveau de lésions résiduelles, non encore effacées, et que l'on nomme *Equivalent de Dose Résiduel* (*Equivalent Residual Dose*), peut être exprimé par la différence entre la dose de référence, appliquée à l'animal radiologiquement vierge, et la dose qu'il faut mettre en œuvre, pour obtenir le même effet chez un animal précédemment soumis à une irradiation conditionnante.

Dans l'exemple cité, l'équivalent de dose résiduel serait, successivement, de (800-500) rads = 300 rads, et de (800-600) rads = 200 rads.

Mais on constate en outre généralement que le dommage résiduel consécutif à l'irradiation conditionnante ne s'annule pas complètement. En d'autres termes, chez un animal préalablement irradié, et pour reprendre l'exemple choisi, la deuxième dose, déclenchant la mort, sera toujours inférieure à 800 rads. Il se dégage ainsi la notion importante, développée par H.A. BLAIR, de dommage réparable et de dommage irréversible.

Le diagramme suivant permet de résumer schématiquement le principe de la méthode de la dose fractionnée, (fig. 1).

D_R : dose unique déterminant l'effet de référence

D_C : dose conditionnante

D_0, D_1, D_2 : doses déterminant l'effet de référence après conditionnement

EDR_1, EDR_2 : équivalents de dose résiduels

(A) : dommage réparable

(B) : dommage irréparable

FIG. 1. — Schéma de principe de la méthode de la dose fractionnée.

La méthode de la split-dose permet de dégager, corrélativement à la notion d'équivalent de dose résiduel, celle de *taux de restauration* (rate of recovery), exprimant le taux de décroissance des troubles initiaux, et celle de *période de restauration* (recovery halftime), temps au bout duquel la moitié du dommage initial a été effacé.

On doit à H.A. BLAIR le premier essai d'analyse mathématique des résultats obtenus par la méthode de la dose fractionnée appliquée à la mesure du raccourcissement de la durée de vie. Cet auteur, étudiant les données expérimentales recueillies chez la souris, le rat, le cobaye et le chien, retient le schéma général d'une restauration exponentielle, proportionnelle à la dose délivrée, avec persistance d'un dommage irréparable constant, lui aussi proportionnel à la dose conditionnante. A chaque instant, le dommage résiduel total — ou équivalent de dose résiduel — sera la somme du dommage réparable, diminuant avec le temps, et du dommage irréparable, donnée constante.

BLAIR donne à cette évolution l'expression mathématique suivante :

$$E.D.R. (t) = aD_c + bD_c(e^{-\alpha t}),$$

où $E.D.R. (t)$ est l'équivalent de dose résiduel au temps t ,

D_c , la dose initiale conditionnante,

α , la constante de décroissance du dommage réparable,

a, b , des facteurs de proportionnalité.

Le schéma de BLAIR, qui exprime de manière simple les tendances générales de l'évolution des processus de restauration, a reçu tout d'abord l'appui de divers expérimentateurs comme DAVIDSON ou HOLLISTER. Mais l'accumulation de données expérimentales nouvelles, également obtenues par la méthode de la dose fractionnée, a conduit à revoir de plus près le schéma exponentiel, en mettant en évidence des divergences parfois importantes.

Tout d'abord sont apparues des différences sensibles de la période de restauration en fonction de l'espèce, de la souche animale utilisée, du sexe ou de l'âge. Selon KOHN et KALLMAN, travaillant chez la souris sur le test de la dose létale 50 %/30 i., pour une dose conditionnante identique de 350 rads, la période de restauration varie selon la souche de 1,6 à 2,8 j. HAGEN et SIMMONS, sur le même critère et dans des conditions comparables, trouvent pour le rat de souche Sprague-Dowley une valeur de 8,5 j. pour la période de restauration. Chez une autre souche de rats, KOHN et KALLMAN trouvent une période de restauration de 4,9 j. Chez la brebis, la même période est de 13 j. environ, selon PAGE, alors qu'elle n'est que de 3 j. chez le porc. La classification des diverses espèces animales, au regard de leur pouvoir de restauration, s'établirait ainsi par ordre décroissant : le porc, au pouvoir de restauration le plus actif, puis la souris, le rat, le lapin, le chien, la chèvre, la brebis, le cobaye, l'âne, et le singe.

Il est donc clair que, pour une dose conditionnante comparable, égale approximativement, dans toutes ces expériences, à la moitié de la dose létale 50 %, le facteur α de la formulation de BLAIR, qui fixe la valeur de la période de restauration, varie beaucoup d'une espèce à l'autre, voire d'une souche à l'autre, sans qu'il soit possible de relier ces valeurs à celle de la D.L. 50 % ni aux autres critères connus de radiosensibilité.

Le sexe serait également un facteur biologique à prendre en considération. Selon MELVILLE et coll., chez la souris, la période de restauration de la femelle est deux fois plus longue que celle du mâle (3,5 j. contre 1,5 j.), alors que les D.L. 50 % des deux sexes sont proches. L'âge, enfin, paraît intervenir mais les données sont rares et inhomogènes. BLAIR avait initialement retenu que le

pouvoir de restauration diminuait avec l'âge, mais de nombreux auteurs ont pu montrer, chez le rat et la souris, que le pouvoir de restauration variait peu au cours de la première moitié de la vie de l'adulte. SACHER observe cependant, chez la souris, une diminution sensible de ce pouvoir dans la deuxième moitié de la vie de l'adulte.

Un point important mérite également d'être discuté : celui de l'influence de la dose initiale conditionnante sur la radiorestauration. SPALDING note que le taux de restauration ne varie pas avec la dose conditionnante. Cependant, ces données sont infirmées par d'autres travaux. Ainsi, selon MOLE, chez la souris CBA, lorsque la dose conditionnante est égale à 27 % de la D.L. 50 %, la période de restauration est de 2 j. Si la dose conditionnante est de 85 % de la D.L. 50 %, la période devient 12 j. STORER confirme ces données. Mais les travaux d'AKOYEV (1963), également menés chez la souris, apportent des faits intéressants : chez la souris mâle, âgée de 2 à 4 mois, étudiée selon la méthode de la split-dose, cet auteur constate que le taux de restauration est maximum pour une dose conditionnante de 400 rads. Avec des doses supérieures, ce taux diminue rapidement et la période de restauration augmente. Mais celle-ci augmente aussi de manière inattendue pour des doses conditionnantes inférieures à 400 rads. Ces faits pourraient être en rapport avec une sollicitation moindre des mécanismes compensateurs, liés à la faiblesse relative de la dose utilisée, (fig 2).

FIG. 2. — Evolution de la période de restauration après irradiation unique d'après AKOYEV (1963).

Autre problème, lui aussi très important : la *proportionnalité du dommage irréversible à la dose initiale* (facteur a dans la formulation de BLAIR).

DAVIDSON, étudiant par la méthode de la dose fractionnée, la D.L. 50 % du rat, conclut que la fraction irréparable du dommage est liée par une relation

constante à la dose délivrée, et égale à environ 10 % de celle-ci. BLAIR chez la souris, montre que cette fraction dépend en réalité du débit d'exposition et que ses valeurs peuvent s'étendre de 1,5 %, pour les faibles débits, à 8 % pour les débits élevés. KREBS et ses coll. ont pris pour valeur moyenne de cette fraction : 10 à 12 %.

Mais le principe même de l'existence d'une dose résiduelle a été parfois remis en question. On peut citer ici, parmi d'autres, les travaux de PATERSON et coll. chez la souris, qui constatent, par la méthode de la dose fractionnée, que 20 j. après une irradiation conditionnante égale à la moitié environ de la D.L. 50 %, la radiosensibilité est à peu près égale à celle mesurée chez le lot témoin. Le dommage consécutif à la première irradiation a été pratiquement effacé. L'expérimentation n'apporte donc pas de réponse indiscutable à une question pourtant importante. Le rôle de la dose initiale semble ici déterminant.

L'influence de la *nature du rayonnement* a été analysée également par divers auteurs. VOGEL note chez la souris que la période de restauration est plus longue, à dose absorbée égale, pour les neutrons de fission que pour les rayonnements X ou γ . De manière générale, il semble qu'une corrélation existe entre la valeur de l'Efficacité Biologique Relative des divers rayonnements et la durée de la période de restauration. Cependant, les conclusions sur ce point ne sont pas, là encore, très nettes.

Mais au-delà des divergences notées en ce qui concerne la valeur des paramètres de l'équation de BLAIR et l'évolution des phénomènes de restauration, c'est le schéma exponentiel lui-même qui a été parfois remis en question. C'est ainsi que, en explorant de manière plus serrée l'évolution dans le temps de la radiorestauration, divers auteurs ont pu mettre en évidence, chez certaines espèces, un phénomène de radiorésistance accrue chez les sujets soumis au préalable à une irradiation conditionnante, par rapport aux individus radiologiquement intacts. PORTEOUS et LAJTHA, appliquant la méthode de la dose fractionnée à l'étude de la restauration chez la souris 3 H/ AKR F₁, ont montré que 12 j. après une dose conditionnante de 150 rads, la radiosensibilité des animaux est devenue plus faible que chez les témoins. De tels faits ont été exposés à plusieurs reprises, par BETZ, DACQUISTO, LOUIT, chez les rongeurs. Plus récemment le même phénomène a été observé chez le chien par AINSWORTH et coll., chez la brebis par PAGE, et chez le porc par NATHTWEY. Chez cette dernière espèce, la radio-résistance acquise après exposition à une première dose conditionnante est particulièrement nette et durable, (fig. 3).

Si l'on considère maintenant les phases initiales de la restauration la forme exponentielle est loin, là encore, de correspondre à toutes les données expérimentales. Plusieurs auteurs ont mis en évidence un phénomène d'oscillation de la radiosensibilité de l'animal conditionné par une irradiation préalable.

KALLMAN et SILINI, chez la souris, ont observé, au cours des premières quarante-huit heures suivant l'irradiation conditionnante, que la radiosensibilité présente un minimum à la 6^e heure, puis un maximum vers la 12^e heure.

Chez le hamster, HOLLOWAY et coll., étudiant des périodes de temps supérieures à 48 h, retrouvent ce phénomène d'oscillations, d'une particulière amplitude puisque, au 6^e j., les animaux présentaient un taux de restauration de 78 %, alors qu'au 14^e j., ce taux était ramené à 28 % pour remonter à 81 % au 20^e j.

FIG. 3. — Evolution de la restauration après irradiation unique, chez la souris, la brebis et le porc, d'après PAGE (1968).

On doit cependant remarquer que ces phénomènes d'oscillations observés dans le processus de restauration n'infirmant pas le schéma général de BLAIR, car l'évolution d'ensemble conserve une allure exponentielle, (fig. 4).

Si la méthode de la dose fractionnée a été la méthode la plus couramment mise en œuvre pour explorer les possibilités de restauration à l'échelle de l'organisme entier après irradiation aiguë, on ne peut passer sous silence des protocoles comparables visant au même but. C'est ainsi que GRAHN et SACHER ont mis en œuvre la méthode de la dose quotidienne (daily-dose method) que l'on peut résumer de la manière suivante :

Divers échantillons d'une population homogène de souris sont exposés à une irradiation globale aiguë, à différentes doses, allant de 150 à 1 050 rads. Les animaux sont ensuite exposés, soit immédiatement après l'irradiation conditionnante, soit 30 j. après celle-ci, à une irradiation continue à faible débit (de 43 ou 56 rads/jour, selon la souche de souris utilisée) jusqu'à leur mort. Le temps de survie moyenne des échantillons est retenu comme critère d'effet biologique, et sa valeur chez les animaux conditionnés est comparée à celle observée chez des lots témoins.

FIG. 4. — Evolution de la restauration après irradiation unique chez le hamster, d'après HOLLOWAY et coll.

On voit que, dans cette méthode, l'irradiation continue sert de révélateur et d'amplificateur des dommages résiduels consécutifs à la première exposition, la réduction de la survie exprimant le degré de dommage résiduel. Un tel protocole offre l'intérêt d'être applicable aux circonstances où une irradiation continue de faible niveau succède à une irradiation aiguë, telles que l'on pourrait les rencontrer lors d'un conflit ou d'un désastre nucléaire. On doit cependant noter que le délai fixé par les auteurs entre l'irradiation aiguë et le début de l'irradiation quotidienne apparaît comme quelque peu arbitraire. Par cette méthode, GRAHN et SACHER ont pu notamment montrer que le dommage résiduel était bien proportionnel à la dose initiale, et qu'il lui serait relié par une relation polynomiale du deuxième degré de la forme :

$$D_R = y D_e + z (D_e)^2$$

où D_R est le dommage résiduel au début de l'irradiation continue, soit 30 j. après l'irradiation conditionnante, D_e la dose conditionnante, y et z étant des facteurs variables avec la souche utilisée.

Telles sont donc les principales données expérimentales rassemblées sur les phénomènes de restauration après irradiation globale aiguë. La finalité de ces travaux était l'application à l'homme des données recueillies chez l'animal. Que doit-on en penser ? Il faut s'attendre, en toute hypothèse, à ce que cette extrapolation soit malaisée, compte tenu des divergences qui apparaissent dans

les conclusions des divers auteurs. Un point important serait de savoir si le schéma exponentiel retenu par BLAIR pour la restauration est applicable à notre espèce. L'homme présente-t-il ces phénomènes d'oscillations de radiosensibilité après une première irradiation, qui ont été décrits chez l'animal ? Existe-t-il pour notre espèce, comme pour le porc ou la brebis, un état temporaire ou durable de surrésistance aux rayonnements ionisants, induit par une première irradiation ? Il n'est pas encore possible de répondre à ces questions faute de données précises.

De plus, les tests biologiques le plus souvent mis en œuvre dans les expériences de dose fractionnée sont des tests très globaux de durée de survie ou de D.L. 50 % qui ne sauraient représenter tous les aspects de l'atteinte de l'organisme par les rayonnements ionisants, et, notamment, l'altération spécifique des diverses fonctions physiologiques, ou les lésions cellulaires, ainsi que GRAHN et LANGHAM l'ont souligné.

Pourtant, malgré les incertitudes des bases expérimentales, divers essais d'extrapolation à l'homme ont été tentés.

LAURISTON TAYLOR, dans un rapport du N.C.R.P. de 1961, retient pour l'homme le schéma exponentiel de BLAIR. Par extrapolation des diverses données recueillies chez l'animal, cet auteur admet que 10 % du dommage causé par l'irradiation sont irréparables, le reste, soit 90 %, étant réparé exponentiellement, selon une période de restauration de 28 jours.

Les données directes de la clinique humaine sont rares. Les plus adaptées au problème posé sont celles relatives à des patients irradiés en vue d'homotransplantation d'organes, en particulier de rein, et dont l'évolution clinique a nécessité une deuxième irradiation. TUBIANA et coll. rapportent des observations reposant principalement sur les données hématologiques. L'administration d'une dose de 600 rads en une seule exposition, ou de 450 rads en deux expositions séparées de 3 à 7 j., entraînent à peu près les mêmes réponses, ce qui suggère chez l'homme un taux de restauration relativement réduit. Dans deux autres cas, le patient reçut une première dose de 400 rads puis, deux ou trois mois plus tard, une seconde dose de 100 rads. Cette deuxième dose, bien que nettement plus faible, déclencha cependant des effets très comparables à la première, alors que le tableau sanguin était redevenu à peu près normal. Ces faits indiquent que, chez l'homme, après quelques mois, le dommage résiduel latent demeurerait encore élevé. Il faut cependant souligner que ces observations ont été faites sur des sujets malades, irradiés en vue d'homogreffes de rein.

En bref, l'extrapolation des données expérimentales à l'homme en matière de restauration de l'organisme apparaît encore hasardeuse, du fait surtout que les résultats, s'ils sont à peu près homogènes pour une espèce donnée, varient beaucoup, et parfois fondamentalement, d'une espèce à l'autre. L'expérimentation, reposant sur des constats biométriques, apparaît sans doute comme très utile, voire nécessaire en tant qu'élément d'orientation. Elle n'est pas suffisante.

Une autre voie, sur laquelle divers chercheurs se sont déjà engagés, consiste en la recherche des mécanismes biologiques et physiologiques sous-jacents aux phénomènes de restauration constatés à l'échelle de l'organisme entier.

L'irradiation globale aiguë de l'organisme développe chez les mammifères un syndrome complexe mettant en cause préférentiellement, selon le niveau de l'irradiation subie, et par ordre croissant de cette dose, le tissu hématopoïétique, le tractus gastro-intestinal, et le système nerveux. L'atteinte respective domi-

nante de ces trois appareils apparaît avec netteté dans les expériences évaluant le temps de survie en fonction de la dose administrée. La courbe suivante, établie en coordonnées logarithmiques, et familière aux radiobiologistes, rappelle les données essentielles (fig. 5).

FIG. 5. — Evolution du temps moyen de survie en fonction de la dose d'après LANGHAM et coll. (1956).

Il faut bien noter qu'aucun niveau d'irradiation ne laisse à l'abri aucun des systèmes impliqués : seul varie, en fonction de leur radiosensibilité propre, le degré de leur atteinte. D'ailleurs, pour une dose se situant dans les zones de transition entre les doses mortelles hématologiques et les doses mortelles par effet gastro-intestinal, l'analyse statistique de la létalité fait apparaître une répartition binomiale correspondant à l'atteinte des deux systèmes.

Il reste cependant clair que, pour les doses de quelques centaines de rads, proches de la D.L. 50 % chez les mammifères, l'atteinte majeure, responsable principalement de la mort, est celle du système hémopoïétique constitué par la moelle osseuse active, les ganglions et les organes lymphoïdes.

Le signe principal du syndrome hématologique après irradiation est, comme on le sait, un dépeuplement progressif du sang en ses éléments figurés. Cette disparition est responsable des défaillances fonctionnelles qui se développent progressivement, dans le domaine de la coagulation sanguine et de la résistance aux infections microbiennes, principalement. Ces effets varient d'ailleurs selon l'espèce : le syndrome hémorragique se développe préférentiellement chez le porc, le syndrome infectieux prédomine chez le chien.

La figure 6 résume les données très significatives recueillies chez l'homme, à l'occasion d'un accident d'irradiation aiguë, et dont l'observation a été rapportée par JAMMET et coll. Les éléments les plus affectés sont les leucocytes et les plaquettes sanguines.

Le nombre de globules rouges et les paramètres qui lui sont associés, comme le taux d'hémoglobine et l'hématocrite, non représentés sur cette figure, sont peu modifiés. Ils montrent cependant une valeur minimale vers la 3^e semaine.

Ces modifications du sang périphérique ne sont en réalité que l'expression de l'atteinte des organes formateurs des cellules sanguines. La dynamique de disparition des diverses formes d'éléments figurés transcrit ici la dynamique de leur passage depuis le compartiment des cellules-souches vers le compartiment de maturation, et, enfin, le compartiment sanguin. En d'autres termes, c'est le tarissement de la source qui dépeuple le sang de ses cellules, et le retour aux normes sanguines est observé quand les compartiments radiosensibles, selon BERGONTÉ et TRIBONDEAU, ont retrouvé eux-mêmes leurs caractéristiques normales.

Sur ces données, on s'est donc efforcé d'établir un parallélisme entre l'évolution de la restauration au niveau de l'organisme et la restauration spécifiquement hématologique. G.F. LEONG a comparé chez diverses espèces : souris, lapin, brebis et chèvre, le taux de restauration au niveau de l'organisme après une irradiation conditionnante égale aux $2/3$ de la D.L. 50 %, et le taux de restauration des éléments blancs du sang dont l'évolution est très significative.

Les auteurs définissent à leur propos la période de demi-dépression maximale, temps au bout duquel le nombre des cellules blanches sera revenu à la moitié de la différence entre le nombre normal et la valeur minimale consécutive à l'irradiation.

Seules des conclusions très générales peuvent être dégagées de cette comparaison. Chez les espèces de petite taille, la chute du nombre initial de leucocytes et son rétablissement sont plus rapides que chez les espèces de grande taille. Le taux de restauration de l'organisme va bien approximativement de pair avec le taux de restauration hématologique. Mais aucune relation simple n'apparaît entre ces deux valeurs.

La mort par syndrome gastro-intestinal a été attribuée à l'altération du taux de renouvellement des cellules des cryptes de LIBERKHÜN. Là encore, le comportement des diverses espèces est très variable, sur un fond de données biologiques pourtant comparables. Chez le rat ou chez le lapin, par exemple, il apparaît que, même pour des doses se situant typiquement au niveau du syndrome hématologique, une diminution sensible des taux de division de ces cellules intervient et l'altération de la muqueuse explique la mort précoce de certains individus avec des signes gastro-intestinaux évidents. Pour les autres espèces, on ne constate à ces niveaux d'irradiation qu'une légère diminution de l'index de division, bientôt réparé.

Evolution du nombre des cellules sanguines chez
un sujet irradié accidentellement

FIG. 6. — Evolution du nombre des cellules sanguines chez un sujet irradié accidentellement.

Que conclure ? Il est bien sûr qu'un des mécanismes majeurs de restauration, après irradiation de l'organisme entier, est le rétablissement de rythmes de division normaux pour les populations cellulaires concernées : cellules souches de la moelle osseuse pour le syndrome hématologique, cellules épithéliales des cryptes de LIBERKHÜN, pour le syndrome gastro-intestinal. On sait cependant que, dans les processus normaux de régénération, auprès des facteurs intrinsèques régissant la multiplication cellulaire, interviennent des facteurs extrinsèques, de nature nerveuse, endocrinienne ou humorale. Dans ce domaine, les recherches poursuivies depuis une vingtaine d'années ont montré le rôle important qu'assume l'hypothalamus, par exemple, sur la régulation de la production des cellules sanguines. On peut concevoir que l'irradiation, qui altère ou interrompt les processus de division cellulaire, agisse également sur les structures de régulation, centres nerveux et glandes endocrines, comme le diencephale, l'hypophyse et les capsules surrénales, pour les stimuler ou les inhiber. La restauration au niveau de l'organisme dépendra donc à la fois de la restauration locale du tissu-cible mais aussi du retour des systèmes de corrélation et de régulation à leur activité normale. Un rôle non négligeable doit revenir aussi aux perturbations des circulations locales, facteur important de l'activité tissulaire, et qui est lui aussi soumis à un ensemble de facteurs nerveux, endocriniens et hormonaux.

De tels faits pourraient être la cause des divergences, parfois importantes, notées chez les diverses espèces, alors même que les phénomènes de restauration spécifiquement cellulaires y sont très comparables. Les données expérimentales sont encore rares dans ce domaine, mais déjà significatives. En Union Soviétique, V.F. MAIOROVA a montré que, chez le rat, l'irradiation à une dose de 800 rads de Rayons X, entraîne dans les premières quarante-huit heures, au niveau de l'hypothalamus, l'apparition d'images d'hyper-sécrétion dans les noyaux supra-optiques et para-ventriculaires, suivie d'un accroissement considérable de la densité des substances neuro-sécrétrices dans le lobe postérieur de l'hypophyse.

Dans le même domaine, V.V. PETELINA a montré que l'excitation électrique de l'hypothalamus chez le lapin et le chien atténue fortement les effets sanguins de l'irradiation et modifie favorablement le pronostic de l'irradiation. Les résultats de cette expérience peuvent être interprétés par la stimulation des centres hypothalamiques régulateurs de la production des cellules sanguines, en particulier des leucocytes, favorisant la restauration des normes hématologiques.

On peut trouver également une indication significative sur le rôle des centres neuro-endocriniens dans les expériences d'irradiation céphalique menées chez l'âne par KUHN et BROWN. L'irradiation exclusive de l'encéphale provoque l'apparition de modifications hématologiques, spécifiquement liées à l'atteinte des centres régulateurs, nerveux et endocriniens, puisque la masse de moelle osseuse irradiée dans ces expériences demeure proportionnellement très réduite.

Un intéressant essai a été tenté par MICHAELSON et ODLAND, pour comparer le pouvoir de radiorestauration et le métabolisme basal des espèces. Une corrélation existe entre ces paramètres : les espèces à métabolisme actif présentent un taux de restauration plus élevé que les espèces à métabolisme moins intense. Selon cette étude, la période de restauration pour notre espèce serait de l'ordre de 15 à 22 j. Nous retiendrons surtout que la radiorestauration paraît liée à une valeur biologique qui est la résultante, comme on le sait, de l'action de nombreux facteurs nerveux et endocriniens.

Une analyse des phénomènes de restauration après irradiation aiguë ne peut passer sous silence les réactions de réparation de l'organisme irradié partiellement, ou de manière fortement hétérogène. Nous entrons là, en effet, dans le domaine spécifique des accidents d'irradiation dans lesquels l'exposition de l'organisme n'est qu'exceptionnellement homogène, comme les divers exemples d'accidents survenus chez l'homme l'ont montré.

On sait depuis longtemps que le paramètre de distribution topographique de la dose au sein de l'organisme est très important en matière de pronostic d'une irradiation inhomogène. Dans ce cas, l'estimation de la dose moyenne, même pondérée par le pourcentage de moelle osseuse irradiée aux divers niveaux d'exposition, ne saurait constituer l'information de base.

Nous ne pouvons ici évoquer dans le détail les travaux nombreux consacrés à cette question. Nous les résumons brièvement en notant qu'il est apparu très vite que chez l'animal, la protection d'une partie très restreinte de la moelle osseuse, de l'ordre de quelques pour cent, permettait une rapide et efficace restauration.

Chez le rat et la souris, la protection d'une partie de la moelle osseuse, moins de 10 %, suffit à éviter la mort hématologique, pour des doses dépeuplant sévèrement les régions exposées. A partir de données recueillies chez le chien et le porc, exposés à l'irradiation de manière unilatérale ou bilatérale, BOND et ROBINSON ont pu établir un modèle visant à évaluer les effets d'une dose à distribution hétérogène et basé sur les doses absorbées localement au niveau des divers territoires médullaires. Chez l'homme, des données similaires ont été recueillies à l'occasion d'accidents d'irradiation. On peut rappeler ici l'observation, publiée par ailleurs, de JAMMET et coll., sur un sujet irradié accidentellement. La restauration spontanée des normes hématologiques a été obtenue grâce au maintien en activité d'une fraction limitée de moelle osseuse, localisée au niveau des vertèbres cervicales et de la région postérieure de la tête. Ces régions avaient reçu des doses inférieures à 300 rads, alors que les autres territoires médullaires, comme le sternum ou la crête iliaque, beaucoup plus gravement irradiés (5 000 rads au niveau du pied gauche, plus de 1 000 rads dans la région pubienne), sont apparus aux examens biopsiques totalement dépeuplés. Le pourcentage de cellules-souches médullaires intactes a été estimé à 3 %. Il a cependant suffi à assurer la restauration hématologique malgré la gravité de l'irradiation subie.

Les mécanismes de la restauration hématologique après irradiation locale ou hétérogène relèvent principalement d'un phénomène de repeuplement à partir d'un potentiel de régénération cellulaire sauvegardé. Cependant des différences sensibles ont été observées selon les espèces, soulignées, notamment, par KURNICK et NOKAY. Chez la souris, on assiste à une migration des cellules souches depuis la région protégée vers les régions dépeuplées qui sont ainsi progressivement colonisées. Le phénomène se produit très tôt après l'irradiation chez l'homme. Par contre, le repeuplement des territoires à population cellulaire détruite n'est pas observé, au moins à court terme. Il s'agit là de différences spécifiques liées sans doute à la structure du stroma conjonctif, différent dans les deux espèces et permettant, dans un cas, la libération des cellules médullaires et leur fixation dans les sites dépeuplés, et interdisant le phénomène dans l'autre cas. Pourtant, lors du cas d'irradiation accidentelle évoqué plus haut, LE GÔ et coll. ont noté dans le sang circulant la présence d'un pourcentage important de cellules médul-

lares immatures, dès les tout premiers jours de l'évolution clinique, avec une abondance particulière des formes très jeunes (promyélocytes et myélocytes) lors de la phase de restauration sanguine, qui a débuté à la 3^e semaine.

Que le repeuplement sanguin se produise à partir d'un foyer localisé, épargné par l'irradiation, ou bien après repeuplement partiel des territoires irradiés, on se trouve en présence d'un phénomène d'hyperproduction cellulaire, dont le mécanisme n'est pas encore clairement élucidé. Il est possible de concevoir que la lyse cellulaire intense provoquée par l'irradiation accentue et stimule les processus physiologiques normaux de régulation, qui assurent le maintien des équilibres hématologiques.

Les expériences sur la radiorestauration après irradiation locale ont permis de dégager d'autres faits d'un grand intérêt. L. J. COLE, étudiant les interactions possibles entre la protection d'une partie de l'organisme et la restauration du niveau de tissus autres que le tissu hématopoïétique, a constaté que la protection d'un membre chez la souris exposée à des doses létales par syndrome gastro-intestinal (1 300 rads de Rayons X), permet la survie prolongée, plus de 50 j. après l'irradiation, de 9 % des animaux, alors que tous les animaux non protégés meurent dans les 6 j. qui suivent l'irradiation. Pour une dose de 1 400 rads, cet effet n'est plus observé. Une telle action protectrice a été constatée par CAROLL et KIMELDORF chez des rats maintenus en parabiose, et dont un des deux conjoints, irradié à des doses allant de 1 200 à 1 800 rads de Rayons-X, a pu survivre jusqu'à 30 j., lorsque l'autre parabionte était protégé. Les mécanismes de telles actions ne sont pas encore nettement élucidés. Dans le même domaine de la restauration après des irradiations locales, J. LOISELEUR a réalisé d'intéressantes observations, chez le rat et le lapin, sur les effets cutanés de l'irradiation. Il irradie un territoire cutané de 2 cm de diamètre à une dose de 3 500 à 5 000 rads et constate dans les semaines suivantes l'évolution très constante des radiolésions vers une radio-épidermite totale tendant lentement vers la cicatrisation. Si, quelques jours après l'irradiation du premier champ, on irradie un second champ cutané identique, en un point quelconque de la peau, à la même dose, les lésions qui s'y développent sont beaucoup moins sévères que dans le cas d'irradiation d'un territoire unique. Bien mieux, par un effet en retour, l'évolution du premier territoire irradié témoigne d'une restauration rapide avec cicatrisation totale. Si l'on irradie ainsi successivement plusieurs territoires cutanés, à des doses identiques, cet effet de stimulation de la restauration s'accroît encore. Le quatrième champ, par exemple, ne montre plus que des lésions insignifiantes. L'auteur en dégage la notion de radiovaccination. Les expériences de traitement curatif des radiolésions par le sérum d'un animal « vacciné » ont pleinement confirmé la présence chez l'animal porteur de radiolésions cutanées de substances favorisant la restauration, et transférables à un autre animal. Ces facteurs humoraux de restauration seraient, selon LOISELEUR, les produits mêmes de la lyse cellulaire, agissant à distance comme stimulus de l'activité de synthèse des acides désoxyribonucléiques dans les territoires en cours de restauration.

Ces quelques données montrent bien que la restauration après irradiation locale ou hétérogène n'est pas sans soulever d'intéressants problèmes relatifs aux mécanismes sous-jacents. Là encore, les phénomènes ne sont pas simples et l'insuffisance de nos connaissances appelle d'autres recherches.

Il nous faut maintenant conclure.

Le sentiment que l'on retire à l'examen des résultats obtenus est qu'il apparaît encore aujourd'hui comme à tout le moins hasardeux d'étendre directement à l'homme les données obtenues chez l'animal, et que nos connaissances sur les processus de restauration dans notre espèce sont encore fragiles et incomplètes. Sans doute, et notamment grâce aux techniques utilisant les molécules marquées, nous sommes aujourd'hui bien informés sur les phénomènes spécifiquement cellulaires, mais ces derniers ne circonscrivent pas totalement les processus de restauration. Il reste à mieux connaître les mécanismes neuro-humoraux de régulation, par lesquels se manifeste la profonde unité de l'organisme, en utilisant avec discernement les espèces les mieux adaptées à ces expérimentations. Il sera ainsi possible de dégager peu à peu une vision plus exacte, moins fragmentaire, des phénomènes de radiorestauration spontanée. Nous pourrions alors prévoir avec plus de sûreté leur évolution, à tout le moins les sauvegarder, et peut-être aussi les stimuler. C'est là un champ de travail passionnant pour la génération présente, et sans doute aussi pour la génération à venir.

BIBLIOGRAPHIE SUCCINCTE

- E.J. AINSWORTH, G.F. LEONG. Recovery from radiation injury in dogs as evaluated by the split-dose technique. *Radiation Res.*, **29**, p. 131-142 (1966).
- E.J. AINSWORTH, N.P. PAGE, J.F. TAYLOR, G.F. LEONG, E.T. STILL. Dose-rate studies with sheep and swine in Proc. of a Symposium on Dose Rate in Mammalian Radiation Biology Oak Ridge, Tenn., April 29-May 1, p. 4.1-4.20 (1968).
- M. AVARGUES. Recherches sur la régulation de l'activité leucopoïétique de la moelle osseuse. Thèse Fac. des Sc. de Paris (1956).
- G.M. AVETISOV. Damage to and restoration of the hemopoietic function of rats under conditions of non-homogeneous X-irradiation. Transl. *USAEC of Radiobiologiya*, **7**, 3, p. 257-266 (1967).
- H.A. BLAIR. A formulation of the injury, Life span, dose relations for ionizing radiations USAEC Report UR-206 and UR-207, University of Rochester (1952).
- V.P. BOND, C.V. ROBINSON. A mortality determinant in non uniform exposures of the mammal. *Radiation Res., Suppl.* **7**, p. 265-275 (1967).
- L.J. COLE. Cellular and humoral factors in recovery from radiation injury in Recovery and repair mechanisms in radiobiology. Report of Symposium Brookhaven National Laboratory held June 5-7 (1967). BNL 50058 (C-51), p. 263-283.
- J.B. DEALY, M. TUBIANA. Hematological responses to inhomogeneous and homogeneous whole-body irradiation in Physical factors and modification of radiation injury. *Annals of the N.Y. Acad. of Sc.*, **114**, art. 1, p. 268-278 (1964).
- J.R. ELTRINGHAM. Recovery of the rhesus monkey from an acute radiation exposure as evaluated by the split-dose technique - Preliminary results. *Radiation Res.*, **31**, 533 (1967).
- V.G. GORLOV, I.D. BOBROVNIKOV. Quantitative characteristics of repair processes in some systems of the body after radiation injury. Transl. from *Bullet. Exper. Biol. and Med. Moscow*, **63**, 4, pp. 45-48 (1967).
- D. GRAHN, G.A. SACHER. The measurement of residual acute injury from single exposures by survival following daily irradiation in Physical Factors and modification of radiation injury. *Annals of the N.Y. Acad. of Sc.*, **114**, art. 1, p. 158-168 (1964).
- D. GRAHN. Mechanisms of effect - What is our understanding of recovery rates? in Recovery and Repair mechanisms in radiobiology. Report of Symposium Brookhaven National Laboratory held June 5-7, 1967, p. 24.1-24.20. BNL 50058 (C-51).
- C.W. HAGEN, E.L. SIMMONS. Effects of total-body X-irradiation on Rats I. Lethal action of single, paired and periodic exposures in Biological effects of external X-and gamma radiation Off. of Techn. Services, Washington (1956).
- H. JAMMET, R. GONGORA, R. LE GÔ, G. MARBLÉ, M. FAES. *Observation clinique et traitement d'un cas d'irradiation globale accidentelle* in Proc. of the first international Congress of radiation protection, Rome, September 5-10, 1966, Pergamon Press (1968).

- R.K. KALLMAN, G. SILINI. Some observations and an hypothesis concerning the early stages of radiation recovery in Physical factors and modification of radiation injury. *Annals of the N.Y. Acad. of Sc.*, **114**, art. 1, p. 173-184 (1964).
- H.I. KOHN, R.F. KALLMAN. Acute lethality studies with the rat : the LD 50, Death rate and Recovery Rate *Radiation Res.*, **7**, p. 85 (1957).
- G. KUHN, D.G. BROWN. Head irradiation of the burro with Cobalt-60. *J. Am. Med. Ass.*, **180**, 8, p. 671-675 (1962).
- N.B. KURNICK, Naime NOKAY. Abscopal effects and bone-marrow repopulation in man and mouse in Physical factors and modification of radiation injury. *Annals of the N.Y. Acad. of Sc.*, **114**, art. 1, p. 528-536 (1964).
- G.F. LEONG, W.G. WISECUP, J.W. GRISHAM. Effects of divided doses of X-Ray on mortality and hematology of small and large domestic animals in Physical factors and modification of radiation injury. *Annals of the N.Y. Acad. of Sc.*, **114**, art. 1, p. 138-146 (1964).
- J. LOISELEUR. Radiovaccination et traitement curatif des radiolésions cutanées dans Radiobiologie appliquée. Gauthier-Villars, Paris, t. 2, p. 758-773 (1966).
- C.C. LUSHBAUGH. Reflections on some recent progress in human radiobiology in *Advances in radiation biology*, **3**, p. 277-314, N.Y. Acad. Press (1965).
- S.M. MICHAELSON, L.T. ODLAND. Relationship between metabolic rate and recovery from radiation injury. *Radiation Res.*, **16**, p. 281-285 (1962).
- R.H. MOLE. Quantitative observations on recovery from whole-body irradiation in mice - I. Recovery after single large doses of radiation. *Brit. J. Radiol.*, **29**, p. 563 (1956).
- N.P. PAGE. The effect of dose-protraction on radiation lethality of large animals in Dose rate in Mammalian Radiation Biology Oak Ridge, Tenn., April 29-May 1, p. 12.1-12.19 (1968).
- G.A. SACHER. Repairable and irreparable injury : a survey of the position in experiment and theory in *Rad. Biology and Medicine*, p. 283-313. Addison-Wesley Publish. Co. (1958).
- J.F. SPALDING, T.T. TRUJILLO, W.L. LESTOURGEON. Dependence of rate of recovery from acute gamma-ray exposure on size of the conditioning dose *Radiation Res.*, **15**, p. 378-389 (1961).
- J.B. STORER. Recovery from Radiation injury in mammals. *Annals of the N.Y. Acad. of Sc.*, **114**, p. 126-137 (1964).
- H.J. VOGEL, J.W. CLARK, D.L. JORDAN. The rate of recovery from gamma radiation injury as a function of the amount of injury *Fed. Proc.*, **16**, p. 132 (1957).
- H.J. VOGEL, D.L. JORDAN, S. LESHER. Injury and recovery in neutron - irradiated animals in *Radiation Biology*, p. 221-235. *Acad. Press.*, N.Y. (1959).