

Effets génétiques présumés de l'irradiation à faible dose chez l'homme (*)

B. DUTRILLAUX (**)

(Manuscrit reçu le 28 novembre 1975)

RÉSUMÉ

Après avoir situé l'importance de la pathologie génétique chez l'homme, le rôle présumé des rayonnements ionisants à faible dose est recherché. Les notions théoriques qui en ressortent sont comparées aux données expérimentales, caractérisées par leur pauvreté. Un survol rapide des données fournies par la littérature montre qu'il n'a jamais été encore possible d'établir une relation directe entre un accroissement de l'irradiation, et un effet génétique quelconque sur notre espèce. Ceci ne doit pas, pour autant, faire conclure à l'innocuité de l'irradiation, mais montre la difficulté de telles analyses, dans la mesure où l'effet recherché est nécessairement faible.

ABSTRACT

The significance of human genetic pathology is stated and a study is made of the assumed effect of low level ionizing radiations. The theoretical notions thus derived are compared to experimental data which are poor. A quick survey of the literature shows that it has not yet been possible to establish a direct relationship between an increase of exposure and any genetic effect on man. However, this must not lead to conclude on the innocuousness of radiation but rather shows how such analyses are difficult inasmuch as the effect investigated is necessarily low.

Fort heureusement, il n'existe aucune donnée expérimentale directe relative aux effets génétiques de l'irradiation, même à faible dose, chez l'homme. Cette carence a plusieurs causes, dont l'une au moins est évidente : il n'est pas question de soumettre notre espèce à une irradiation pour en étudier les effets. D'autres causes sont moins évidentes, et montrent combien il est difficile d'obtenir des informations précises, lorsque tous les moyens d'analyse n'ont pas été prévus par un expérimentateur. Ainsi, on pourrait attendre des rensei-

(*) Communication présentée au Séminaire de Radiobiologie, organisé par la Société Française de Radioprotection à Fontenay-aux-Roses, 29-30 avril 1975.

(**) Institut de Progenèse (Pr. J. Lejeune), 15, rue de l'École de Médecine, 75006 Paris.

gnements directs et utiles de l'étude de certaines populations « accidentellement » irradiées, comme celles d'Hiroshima et de Nagasaki. Or, nous verrons qu'il n'en est rien. Enfin, en raison de la variation locale de la radioactivité naturelle, des populations sont relativement plus irradiées que d'autres, et leur comparaison pourrait être riche d'information. Cependant, de telles enquêtes restent peu efficaces, car on attend d'elles une précision bien trop grande, alors qu'il s'agit de détecter un effet minime.

L'effet pathologique des rayonnements ionisants à faibles doses est donc très mal connu par les études directes, et il est nécessaire d'extrapoler les résultats expérimentaux obtenus chez l'animal, ce qui impose de grandes réserves.

Pour tenter d'aborder cette difficile question, nous allons donc voir successivement en quoi consiste la pathologie génétique, quelle en est sa fréquence actuelle, quel est le rôle présumé des radiations ionisantes, quelles sont les données obtenues directement chez l'homme et les limites de l'extrapolation animale et, enfin, quelles conclusions peuvent en être tirées.

I. — LA PATHOLOGIE GÉNÉTIQUE ET SA FRÉQUENCE ACTUELLE

La pathologie génétique comprend deux chapitres bien distincts. L'un a trait aux anomalies qualitatives d'un seul gène : c'est la pathologie génique, l'autre aux anomalies quantitatives portant sur un segment de chromosome ou sur un chromosome entier : c'est la pathologie chromosomique.

1) LA PATHOLOGIE GÉNIQUE

Les résultats de diverses études systématiques de la population indiquent qu'à la naissance, 1 à 2 enfants sur 100 environ souffrent d'une maladie génique. La gravité de ces affections est très variable, allant de la simple particularité physique, comme la présence d'une mèche blanche (albinisme partiel), au caractère très pathologique, incompatible avec une survie prolongée.

Cette fréquence globale de 1 à 2 p. cent représente donc un lourd fardeau qui résulte de l'accumulation de plusieurs milliers de maladies, dont chacune, prise isolément, est en général très rare. Les plus fréquentes d'entre elles touchent 1 enfant sur 5 000 environ. Les gènes déterminant ces maladies se transmettent généralement comme des gènes mendéliens classiques.

Les tares récessives, dont on connaît près de 1 000 variétés [9] chez l'homme, se manifestent chez les homozygotes (porteurs du même gène anormal en deux exemplaires). Lorsque survient une mutation, aucun caractère pathologique n'apparaîtra donc, dans la majorité des cas. Le gène se transmettra par des porteurs sains (hétérozygotes), et ne se manifestera que lorsque les deux mêmes exemplaires du gène anormal se rencontreront chez un même individu. Ceci peut ne survenir qu'un grand nombre de générations après la mutation, et se trouve favorisé par la consanguinité. Pour simplifier, retenons donc que la survenue d'une maladie génique récessive ne traduit pas, le plus souvent, l'existence d'une mutation récente.

Pour les tares dominantes, dont on connaît également près de 1 000 variétés, le caractère se manifeste d'emblée, chez l'hétérozygote. Le gène anormal se manifeste donc, en théorie, à chaque fois qu'il est présent et, si la maladie survient chez un enfant dont les deux parents sont sains, il faut suspecter une mutation. Il devrait, ainsi, être aisé de reconnaître les mutations pour ces maladies, mais en fait, les situations réelles ne sont jamais aussi simples. Une même affection peut être soit génétique soit acquise, et même dans la première éventualité, elle peut être déterminée par un gène dominant parfois, et par un gène récessif d'autres fois. Malgré ces difficultés, on considère généralement qu'une fois sur cinq environ, la survenue d'une maladie dominante résulte d'une mutation nouvelle.

Enfin, nous devons adjoindre les affections liées au sexe, surtout déterminées par des gènes récessifs portés par les chromosomes X. L'homme ne possédant qu'un seul X, le gène anormal se manifestera à chaque fois. Par contre, la femme portant deux X, la maladie ne frappera que les homozygotes. Cette situation étant, bien sûr, beaucoup plus rare, on en retire la notion que ces maladies se transmettent par les femmes et se manifestent chez les hommes. Ces affections permettent de rechercher un effet mutagène assez facilement, car si le gène muté entraîne un caractère létal, beaucoup d'enfants et de fœtus mâles disparaîtront, alors que les filles ne seront pas atteintes, d'où une déviation de la *sex ratio*. Nous reparlerons de ces applications plus loin. Plus de 100 maladies liées au sexe sont actuellement connues, et l'on estime que leur survenue résulte 1 fois sur 6, à peu près, d'une mutation nouvelle.

2) LA PATHOLOGIE CHROMOSOMIQUE

A l'inverse de la pathologie génique, la pathologie chromosomique se manifeste le plus souvent dès la première génération. Elle résulte de la malségrégation d'un chromosome, survenue lors de la fabrication des gamètes de l'un des parents. Les raisons de cette malségrégation demeurent obscures, et le seul facteur dont on connaisse réellement l'importance est le vieillissement maternel. Ainsi, pour la trisomie 21 (mongolisme), qui est l'affection la mieux connue, le risque passe de 1 p. 2 000, pour un âge maternel moyen inférieur à 30 ans, à 1 p. 100, pour un âge supérieur à 40 ans.

Dans un faible pourcentage de cas, cependant, une anomalie chromosomique parentale peut intervenir comme facteur prédisposant. Il se peut, en effet, qu'un sujet porte un remaniement de structure équilibré, telle une translocation, pour que le risque de malségrégation soit considérablement accru. Par exemple, une translocation entre un 14 et un 21, appelée *t(14q 21q)* entraîne un risque de survenue de trisomie 21 de l'ordre de 1 p. 6 dans la descendance des femmes porteuses, et de 1 p. 20 dans celle des hommes atteints.

Depuis quelques années, des études systématiques du caryotype ont été entreprises, afin d'établir la fréquence réelle des anomalies chromosomiques dans la population [6].

Il apparaît ainsi qu'à la naissance, 1 enfant sur 200 environ possède une anomalie chromosomique. Les différentes affections observées comprennent :

- les anomalies des chromosomes sexuels (la moitié des cas);

- la trisomie 21 (1/4 des cas environ);
- les anomalies des autres chromosomes (1/4 des cas environ).

Dans cette dernière catégorie se trouvent les porteurs de remaniements équilibrés, qui sont de phénotype normal, mais qui, nous l'avons vu, possèdent un risque élevé d'avoir des enfants anormaux. La grande majorité de ces anomalies étant des accidents nouveaux, on peut donc considérer que le taux de mutation chromosomique est compris entre 1 p. 200 et 1 p. 300.

Toutefois, les porteurs de caryotype déséquilibré ne se reproduisant presque jamais, ils ne contribueront pas à accroître la fréquence des anomalies chromosomiques dans les générations à venir. Par contre, les porteurs d'un remaniement équilibré pourront transmettre, soit un caryotype déséquilibré, soit un caryotype normal, soit, encore, un caryotype porteur du même remaniement équilibré. Par leur intermédiaire, la fréquence des anomalies chromosomiques peut donc s'accroître de génération en génération. Heureusement, le taux de mutation des anomalies chromosomiques équilibrées paraît très faible, et se trouve vraisemblablement balancé par le désavantage sélectif de ces sujets (car ils ont, en moyenne, moins d'enfants en raison de troubles de la reproduction) [5].

Les fausses couches

Depuis ces dernières années, des études ont montré que près de la moitié des fausses couches spontanées ont pour origine une anomalie chromosomique du fœtus [3]. Comme 1 grossesse sur 10 se termine par une fausse couche, il est aisé d'en conclure qu'un fœtus sur 20 possède un caryotype anormal.

L'étude des avortements est donc très importante pour rechercher un effet de l'irradiation sur la ségrégation chromosomique.

II. — RÔLE PRÉSUMÉ DES RAYONNEMENTS IONISANTS SUR LA PATHOLOGIE GÉNÉTIQUE

1) MALADIES GÉNIQUES

Tout gène est susceptible de se transformer (de muter) et, d'une façon générale, toute mutation doit être considérée comme défavorable. Les radiations, qui sont l'agent mutagène le mieux connu, sont donc capables, *a priori*, d'induire la mutation de n'importe quel gène. Ainsi, pour certains, toute mutation est radio-induite et même, toutes les malformations sont induites par les rayons cosmiques [15]. Il est très difficile de démontrer formellement qu'une telle affirmation est entièrement fautive. Toutefois, il est plus que probable que l'irradiation n'est pas le seul facteur à incriminer dans les mutations dont le taux est estimé à environ 1.10^{-5} [4].

Est-il donc possible qu'un accroissement, même léger, de la radioactivité ambiante, ait une conséquence à l'échelle historique, c'est-à-dire sur une centaine de générations ? Aucune réponse précise ne peut être encore apportée

à cette question. Pour aborder ce problème, on a été amené à rechercher quelle dose d'irradiation peut doubler le taux de mutation. Les données actuelles oscillent entre 20 et 200 rems, et l'on pense plutôt maintenant que la dose de doublement est plus proche de la valeur la plus élevée.

Sur la base de cette donnée, quelque peu imprécise, il est possible de prévoir, dans une certaine mesure, quel serait l'effet d'une faible dose reçue par une génération pendant la période de reproduction. Ainsi, le tableau a été établi pour une dose de 5 rems [10]. Il en ressort que, dès la première

TABLEAU
EFFETS PRÉSUMÉS D'UN ACCROISSEMENT DE 5 REMS PAR GÉNÉRATION
SUR LA PATHOLOGIE GÉNÉTIQUE, D'APRÈS [10]

	Type	Nombre d'affections connues	Fréquence actuelle (x10 ⁶)	Nombre de mutants	Effets présumés de 5 rems par génération			
					1ère génération - dose de doublement		à l'équilibre - dose de doublement	
					200 rems	20 rems	200 rems	20 rems
Gènes	dominants autosomiques	1 000	10 000	2 000	50	500	250	2 500
	récessifs autosomiques	1 000	1 500	peu	très peu	très peu	accrois. très lent	
	récessifs liés à l'X	100	400	65	0	15	10	100
Anomalies chromosomiques	réarrangements de structure déséquilibrés	<100	1 000		60		75	
	Aneuploïdies simples	≈ 20	4 000	presque tous	5		5	
	Avortements		54 000	presque tous	430		520	

génération, surviendrait un accroissement faible, mais réel, de la fréquence des maladies dominantes, tandis que la fréquence des maladies récessives ne changerait pratiquement pas. Toutes ces estimations reposent évidemment sur l'expérimentation animale, principalement sur la souris. Elles sont probablement surévaluées.

2) MALADIES PAR ABERRATION CHROMOSOMIQUE

La très grande majorité des aneuploïdies sexuelles, des cas de trisomie 21, et une partie des autres aberrations autosomiques, soit au total plus des 3/4 de la pathologie chromosomique, résultent d'une malségrégation simple. En dehors du vieillissement maternel, où intervient peut-être, en partie, l'irradiation, aucun facteur étiologique n'en est connu. Pour le reste des cas, des remaniements de structure parentaux (inversions et translocations surtout)

sont à l'origine du déséquilibre chromosomique. Or, on sait reproduire expérimentalement, sur des cellules irradiées en culture, un certain nombre de ces remaniements, sauf les plus fréquents d'entre eux, représentés par les fusions entre chromosomes acrocentriques.

Dans une première approximation, il est donc possible de conclure que l'irradiation survient peut-être, dans une certaine mesure, dans les 3/4 de la pathologie chromosomique, résultant d'une malségrégation simple, et dans une proportion plus large dans le quart de cette pathologie, qui résulte d'anomalies structurales des chromosomes.

Le tableau indique, toujours à partir des résultats de l'expérimentation animale, quel pourrait être l'effet d'une irradiation de 5 rems par génération, aussi bien sur la pathologie à la naissance que sur l'induction d'avortements spontanés.

III. — DONNÉES OBTENUES DIRECTEMENT CHEZ L'HOMME SUR L'EFFET DE L'IRRADIATION

1) IRRADIATION DE CELLULES EN CULTURE

Ces techniques ont confirmé la notion évidente que l'irradiation entraîne des remaniements chromosomiques, aussi bien sur les cellules humaines, que sur les cellules animales ou végétales. Dans une certaine limite, la fréquence des remaniements et leur type dépend de la dose, du type de rayonnement utilisé et de la phase cellulaire lors de l'irradiation. Il est intéressant de souligner que le type de remaniement observé le plus souvent, en pathologie humaine, qui est la translocation par fusion centrique, n'est jamais induit par l'irradiation. Enfin, des études en cours permettront de savoir si les types de remaniements chromosomiques radio-induits sont comparables ou non, par la localisation des points de cassures, à ceux observés en pathologie. Les premiers résultats obtenus seraient plutôt en faveur d'une même localisation [7].

2) ÉTUDE DES POPULATIONS D'HIROSHIMA ET DE NAGASAKI

La descendance des sujets irradiés lors des explosions nucléaires a fait l'objet de nombreuses études, visant toutes à observer un accroissement des affections héréditaires ou des troubles de la reproduction. On estime qu'en moyenne, les survivants ont reçu une dose de 29 rads.

Fréquence de la mortinatalité

Un accroissement de la fréquence des morts néo-natales traduirait, certainement, la survenue de maladies dues à des gènes dominants autosomiques, à des gènes récessifs liés au sexe et à des aberrations chromosomiques. Dans aucune des études extensives effectuées, une différence significative n'a été observée par rapport aux témoins.

Sex ratio

Un accroissement de la fréquence des filles traduirait l'accumulation de mutations récessives liées à l'X, à caractère léthal, les embryons et les fœtus mâles atteints ne se développant pas. Les premiers résultats ont montré un excès de filles, mais ceux-ci ont été infirmés par la suite, avec l'étude de près de 50 000 descendants [12].

Fertilité

Les antécédents obstétricaux (stérilité primaire, fausses-couches) ont été étudiés chez 2 345 femmes soumises aux radiations atomiques. Les différences observées résultent des pratiques contraceptives et peut-être d'autres facteurs, mais il n'existe aucune indication que l'irradiation (à dose élevée) n'ait sensiblement modifié la fertilité [2]. Quand on connaît le rôle de la pathologie chromosomique, responsable de 50 p. cent des fausses-couches, on peut considérer que les malségrégations chromosomiques sont peu ou pas augmentées.

Fréquence de la trisomie 21

Une comparaison de la fréquence de la trisomie 21 (maladie chromosomique la plus fréquente, qui touche à elle seule un enfant sur 650), avec celle d'autres populations japonaises, n'a montré aucun accroissement de la maladie dans la descendance des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki [11].

3) DESCENDANCE DE MÈRES IRRADIÉES (IRRADIATION MÉDICALE)

De nombreux travaux portent également sur la descendance de femmes irradiées pour raison médicale (rayons X). Ici, il existe un obstacle majeur à l'interprétation des résultats : l'état de santé maternel est nécessairement moins bon que celui de la population témoin, puisqu'il a nécessité des examens médicaux. Pour plusieurs raisons non liées à l'irradiation, la descendance de ces femmes devrait donc être statistiquement moins bonne. On estime que l'irradiation reçue dans les échantillons étudiés est en moyenne de 12 rads.

Fréquence de la trisomie 21

Sur les 8 études réalisées jusqu'en 1972, 3 montrent un accroissement significatif de la fréquence de la trisomie 21, et 5 ne montrent pas d'accroissement, ou un léger excès non significatif [1]. Pour la plupart des auteurs, ces résultats indiquent que, s'il existe un effet, celui-ci est faible, et qu'il faut poursuivre les études pour pouvoir répondre sans ambiguïté. Il est intéressant de constater que cet effet paraît, d'après ces mêmes auteurs, plus marqué chez les femmes âgées, et l'on se souvient que le vieillissement maternel est le seul facteur étiologique certain, en dehors des cas de translocation, dans la population générale. Ceci militerait donc en faveur du rôle de l'irradiation.

4) ÉTUDE DE POPULATIONS SOUMISES A DES TAUX DIFFÉRENTS D'IRRADIATION NATURELLE

Il est bien connu que la population humaine est soumise à une irradiation naturelle qui peut varier dans une large mesure en fonction de simples facteurs géographiques (nature des roches, altitude). Il est donc théoriquement possible de connaître l'effet de l'irradiation à très faible dose en comparant la fréquence d'une affection héréditaire, d'une localité à une autre, et en recherchant une corrélation avec le taux d'irradiation moyen.

Une telle étude fut rapportée, en 1972, par SCHUMAN et GULLEN [13]. Elle portait sur la recherche de la trisomie 21, dans 53 villes des États-Unis, réparties dans le Colorado, le Michigan et le Minnesota. Selon les villes, le taux d'irradiation variait de 14,64 à 8,31 $\mu\text{rad/h}$. L'enquête a étudié 172 553 dossiers. Une corrélation positive a été observée pour quelques villes du Minnesota seulement, et l'auteur considère qu'il ne peut exclure qu'il s'agisse d'un artefact.

Il ne semble pas exister d'autres études de ce type, portant sur d'autres affections. Toutefois, le simple bon sens indique, encore une fois, que s'il y a un effet de l'irradiation naturelle, il doit être bien mince. S'il n'en était ainsi, certaines régions à taux élevé d'irradiation auraient, au cours de l'histoire, alors que les déplacements de populations étaient minimes, sûrement été célèbres pour l'abondance de la pathologie congénitale. Or, les seuls faits historiques de ce genre concernent une seule maladie, comme l'hexadactylie à Isault dans l'Isère ou l'épilepsie à Orthez, et la consanguinité des populations en était la raison évidente [8].

IV. — DIFFICULTÉS DE L'EXTRAPOLATION DES DONNÉES EXPÉRIMENTALES OBTENUES CHEZ L'ANIMAL

Finalement, la plupart des données utilisées chez l'homme, et permettant des prévisions, proviennent de l'extrapolation des résultats expérimentaux obtenus chez l'animal. Une telle pratique, pour nécessaire qu'elle soit, n'est pas sans inconvénients dans la mesure où des notions très fondamentales demeurent tout à fait mal connues.

Par exemple, il est évident que la nocivité d'un rayonnement est proportionnelle au nombre de gènes susceptibles de muter. Or, n'ignore-t-on pas jusqu'au nombre de gènes, considérés comme unités de mutation, de notre espèce? Le nombre actuellement retenu, de 30 000 unités fonctionnelles [14] reste quelque peu imprécis, puisque d'autres estimations s'échelonnent de ce nombre à un million. La comparaison à d'autres organismes soulève donc d'énormes difficultés.

La découverte d'ADN particuliers, comme les ADN satellites présents dans les cellules des mammifères ne permet plus de corrélations directes entre la quantité de nucléotides et le nombre de gènes mendéliens.

D'autre part, depuis que l'on sait qu'en raison de systèmes de réparation cellulaire, l'irradiation chronique, à faible dose, est beaucoup moins délétère

que l'irradiation aiguë, il est apparu impossible d'extrapoler d'un organisme à l'autre et d'un sexe à l'autre, chez une même espèce, puisque les cycles gamétogénétiques, qui sont les périodes pendant lesquelles pourra intervenir le plus efficacement l'irradiation, sont très variables. Or, d'une façon générale, l'expérimentation, pour des raisons pratiques évidentes, a utilisé des doses relativement fortes, à un débit assez élevé, sur des organismes à cycle de reproduction rapide. Ceci a donc eu, pour conséquence, une tendance à surestimer considérablement les risques théoriques.

D'un autre côté, il paraît très difficile de comparer les modifications du phénotype d'un animal aux modifications de celui de notre espèce, l'observation médicale étant beaucoup plus précise, et les critères d'étude de l'intelligence, si souvent atteinte en cas d'anomalie génétique, ne s'appliquent guère qu'à l'homme. Il existe donc là, au contraire, une source de sous-estimation du risque.

CONCLUSIONS

Après cette énumération, qui est loin d'être exhaustive, des résultats obtenus chez l'homme, il reste très difficile de conclure. D'un côté, nous avons vu que certaines données numériques, telle la dose de doublement ou le risque encouru par les générations futures, pouvaient être avancées, par extrapolation des résultats obtenus par l'irradiation à forte dose, chez l'animal. D'un autre côté, il est apparu que les résultats obtenus directement chez l'homme sont « décevants », en ce sens qu'aucun effet sensible des rayonnements n'a encore pu être mis en évidence, indiquant par là le peu d'effet des faibles doses. Finalement, il reste impossible de se baser sur des données scientifiquement bien établies, et nous devons nous contenter d'impressions d'ensemble.

Les risques établis indirectement s'avèrent très surestimés, mais il ne faut pas oublier qu'ils l'ont été volontairement, dans un souci légitime de sécurité. Ils demeurent donc parfaitement valables, s'ils sont considérés comme approximatifs. D'un autre côté, l'absence d'effet génétique visible de l'irradiation à très faible dose est en accord avec des notions de biologie très élémentaire :

- l'homme est de toute évidence bien adapté à son milieu;
- ce milieu n'est pas homogène, puisque des variations d'irradiation de quelques millirads par an s'y rencontrent.

Il est donc logique qu'un accroissement moyen du même ordre de grandeur soit sans effet.

Cependant, il faut se garder d'interpréter les faits à tort, et la prudence qui a toujours été adoptée doit rester de règle, lorsqu'il s'agit de modifier notre milieu naturel.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ALBERMAN E., POLANI P. E., FRASER-ROBERTS J. A., SPICER C. C., ELLIOT M., ARMSTRONG E. Parental exposure to X-irradiation and Down's syndrome. *Ann. Hum. Genet.*, 1972, **36**, 195-208.

- [2] BLOT W. J., SAWADA H. Fertility among female survivors of the atomic bomb of Hiroshima and Nagasaki. *Amer. J. Hum. Genet.*, 1972, **24**, 613-622.
- [3] BOUÉ J., BOUÉ A. Les avortements spontanés humains. Études cytogénétiques et épidémiologiques. *Rev. franç. Gynec.*, 1973, **68**, 625-643.
- [4] CAVALLI-SFORZA L. L., BODMER W. F. *The genetics of human populations*. San Francisco, FREEMAN, 1971.
- [5] DUTRILLAUX B. Les aberrations chromosomiques transmissibles. *J. Par. Ped.*, 1972, 13-21.
- [6] FRIEDRICH V., NIELSEN J. Chromosome studies in 5 049 consecutive newborn children. *Clin. Genet.*, 1973, **4**, 333-343.
- [7] HOLMBERG M., JONASSON J. Preferential location of X-ray induced chromosome breakage in the R-bands of human chromosomes. *Hereditas*, 1973, **74**, 57-68.
- [8] LALOUEL J.-M. Concentrations locales d'affections héréditaires rares. *Monographie des Annales de Génétique*. Paris, l'Expansion Scientifique, 1970.
- [9] MCKUSICK V. A., *Mendelian inheritance in man*, 4th ed. Baltimore, John Hopkins press, 1975.
- [10] National Academy of Sciences. *Report of the Advisory Committee on the Biological effects of ionizing radiations (BEIR). The effects on populations of exposure to low levels of ionizing radiations*. Washington, National Academy of Sciences, 1972.
- [11] SCHULL W. J., NEEL J. V. Maternal radiation and mongolism. *Lancet*, 1962, **1**, 537-538.
- [12] SCHULL W. J., NEEL J. V., HASHIZUME A. Some further observations on the sex-ratio among infants born to survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. *Amer. J. Hum. Genet.*, 1966, **18**, 328-338.
- [13] SCHUMAN L. M., GULLEN W. H. Background radiation and Down's syndrome. In : *Down's syndrome (mongolism)*. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1972, **171**, 441-453.
- [14] United Nations Scientific committee on the effects of atomic radiation (UNSCEAR). *Ionizing radiations : levels and effects. Rayonnements ionisants : niveaux et effets*. New York, United Nations, 1972.
- [15] WESLEY J. P. Background radiation as a cause of fatal congenital malformations. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1960, **2**, 97-118.