Radioprotection, DUNOD, 1976
vol. 11, n° 2, p. 87-102

Modifications de l'activité électrique cérébrale spontanée et évoquée chez le lapin adulte soumis à une irradiation γ globale (*)

L. COURT, R. DUFOUR, M. H. BASSANT, M. FATOME (**)

(*manuscrit reçu le* 30 *octobre* 1975)

RÉSUMÉ

L'irradiation γ globale comprise entre 150 et 850 rads (débit de 14 rad.min^{-1}) entraîne chez le lapin adulte muni d'électrodes chroniquement implantées des modifications immédiates et retardées du comportement, de la vigilance et des activités électriques cérébrales spontanées et évoquées. Les techniques electrophysiologiques d'enregistrement polygraphique et les méthodes de traitement du signal permettent d'établir que ces altérations sont reliées à la dose absorbée. La dose-seuil s'accompagnant de modifications transitoires de la vigilance serait comprise entre 50 et 100 rads; au-dessous de cette gamme de dose, l'irradiation agirait, à l'exclusion d'éventuelles modifications du comportement, comme une stimulation, qui ne deviendrait nociceptive que pour des doses plus élevées.

ABSTRACT

Whole-body γ-exposure from 150 to 850 rads (dose rate: 14 rads.min^{-1}) delivered to adult rabbits chronically implanted with electrodes resulted in prompt and delayed changes of behaviour, arousal and spontaneous and evoked electrical activities. Electrophysiological techniques of polygraphic recording and signal processing showed that the alterations were related to the absorbed dose. The threshold dose accompanied with transient changes of arousal should be in the range of 50-100 rads; below this range, to the exclusion of some possible behavioural changes, exposure should act as a stimulation that would become nociceptive at higher doses only.

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

(**) Commissariat à l'Énergie Atomique, Département de Protection, B. P. n° 6, 92260 Fontenay-aux-Roses et Centre de Recherches du Service de Santé des Armées.

Alors que les recherches soviétiques s'intéressaient à tous les effets physiopathologiques de l'irradiation, externe ou interne, sur l'activité électrique du cortex, de l'hypothalamus ou sur les comportements innés ou acquis, que l'école de radiobiologie américaine développait des travaux précis sur la radiosensibilité du système olfactif du rat, de la moelle épinière et du comportement chez le primate irradié et que l'école japonaise s'intéressait davantage aux modifications de la vigilance chez le mammifère, l'étude systématique des effets physiopathologiques d'une irradiation γ globale était entreprise il y a 8 ans par le Département de Protection du Commissariat à l'Énergie Atomique et le Centre de Recherches du Service de Santé des Armées.

Le but de ce document est la présentation des méthodes et des principaux résultats, plus particulièrement l'exposé de l'étude des modifications du comportement, de la vigilance et des activités électriques cérébrales spontanées et évoquées de l'animal adulte, muni d'électrodes chroniquement implantées et soumis à une irradiation γ globale comprise entre 150 et 850 rads.

L'analyse des travaux antérieurs s'avérait délicate et le plus souvent aboutissait à des résultats contradictoires, dont la difficulté d'interprétation résidait souvent dans la diversité des protocoles expérimentaux et des méthodes utilisées. Aussi nous nous sommes imposé une grande rigueur expérimentale dans :

— le choix de préparations chroniques sur des animaux parfaitement sains en lots homogènes et nombreux;

— l'acquisition du signal au cours d'enregistrements polygraphiques continus et de longue durée;

— le développement d'une méthode de traitement du signal, faisant appel à des techniques numériques;

— le respect d'un protocole d'irradiation précis.

En employant des techniques électrophysiologiques et en utilisant des critères non morphologiques, témoins d'une atteinte fonctionnelle, notre but était de :

1° donner une dimension nouvelle à la notion de radiosensibilité du système nerveux central;

2° de mettre en évidence une relation dose-effet;

3° d'établir une notion de dose-seuil;

4° de déterminer si les modifications de l'activité du système nerveux central étaient l'expression même d'un effet direct de l'irradiation ou la conséquence de phénomènes physiopathologiques plus complexes;

5° de proposer un mécanisme d'action.

A. MÉTHODES

I. Techniques neurophysiologiques et irradiation

L'animal utilisé est le lapin. Les sujets de la race Fauve de Bourgogne, pesant 2,5 à 3 kg sont munis, sous anesthésie locale, après prémédication, d'électrodes superficielles et profondes au niveau du cortex (aires motrices,

aires primaires de projection sensorielle somesthésique et visuelle) et des formations sous-corticales (hippocampe dorsal, tubercules quadrijumeaux, formation réticulaire mésencéphalique). Sur 50 d'entre eux, les électrodes étaient implantées au niveau de l'hypothalamus (noyau supra-optique, corps mammillaire). L'activité des mouvements oculaires et des muscles de la nuque est également recueillie. Les activités électriques cérébrales spontanées et évoquées sont enregistrées graphiquement et à la sortie des préamplificateurs sur bande magnétique analogique à l'aide d'un enregistreur à fréquence porteuse. Les stimulations sensorielles visuelles, après instillation locale d'homatropine, sont assurées au moyen d'un générateur à éclat. Après préparation et mise en condition de l'animal, l'activité cérébrale est recueillie pendant 8 à 15 jours avant l'irradiation; 1 000 PEV (potentiel évoqué visuel) sont étudiés dans différentes conditions de vigilance, les uns au cours de stimulation unique, les autres au cours de stimulation répétitive variant de 1 à 12 Hz, pendant 20 s.

Aux doses non létales et à la dose de 450 rads, l'étude de stimulation couplée a été utilisée; cette méthode permet la mesure des périodes réfractaires absolue et relative du phénomène (Δt c'est-à-dire l'intervalle de temps séparant 2 stimulations, varie de 50 ms à 1 s).

Ces animaux, dont on connaît les constantes hématologiques, sont soumis à l'irradiation 3 mois après l'implantation. Les radiations utilisées sont les γ de transition du cobalt 60 (source de 3 000 Ci). La dosimétrie est réalisée dans l'air, puis au sein d'un fantôme hétérogène de lapin, au moyen de chambre d'ionisation équivalente au tissu, de cristaux thermoluminescents de LiF et de dosimètres chimiques au sulfate ferreux. La dose moyenne absorbée varie de 150 à 850 rads (débit 14 rad. min^{-1}).

On a étudié 10 animaux à 50 rads, 50 à 250, 50 à 400, 70 à 450, 50 à 650 et 850 rads. 5 min après l'irradiation, l'animal est suivi de façon constante pendant 24 h, puis 2 fois par jour pendant 15 jours. Aux doses non létales, l'animal est suivi une fois par semaine, ensuite, pendant 12 h; 25 animaux ont fait l'objet d'enregistrement continu pendant 10 jours.

II. Traitement du signal

L'activité électrique cérébrale, suivie seconde par seconde sur l'enregistreur graphique, recueillie sur support magnétique, fait l'objet de l'analyse habituelle, en particulier de l'étude des pourcentages des différents états de vigilance et d'un traitement mathématique après conversion analogique numérique.

Activité évoquée

L'application systématique de la méthode d'extraction d'un signal sur le bruit permet (en considérant l'activité électrique spontanée comme un bruit aléatoire et le potentiel évoqué en phase avec le stimulus comme un signal certain) d'obtenir l'activité évoquée et, sur ces échantillons, les latences des différentes composantes, leurs amplitudes et la durée du phénomène; les

moyennes sont calculées sur 5, 10, 15, 50 et 100 échantillons, mais les limites des méthodes imposant la stationnarité du signal nous ont conduits, depuis quelque temps, à ne réaliser les différentes mesures que sur 1 à 2 PEV.

Activité spontanée

Un programme d'analyse harmonique permet de mesurer, en respectant les règles d'étude des fonctions aléatoires, les fréquences fondamentales du signal, l'énergie totale transportée par le signal, l'énergie transportée dans toute bande de fréquence de 0 à 40 Hz. Sur des échantillons de 20 s, sont calculées les propriétés statistiques et énergétiques du signal électroencéphalographique (paramètre de la distribution des amplitudes, fonction d'autocorrélation, spectre de densité de puissance).

B. RÉSULTATS

L'irradiation γ globale provoque chez le lapin adulte implanté chronique, aux doses comprises entre 150 et 850 rads, des modifications du comportement, de la vigilance, des activités électroencéphalographiques spontanées et évoquées, des altérations du contenu énergétique du signal.

Nous retiendrons en premier lieu, la description des phénomènes apparaissant pour une dose absorbée moyenne de 450 rads.

I. Aux doses de 400-450 rads

Le comportement évolue schématiquement en 3 périodes : la première est caractérisée par un état d'éveil où l'animal hypervigile, aux aguets, flaire sa cage; dans la seconde, 40 à 60 min après l'irradiation, s'installe un état de somnolence profond laissant le sujet, au corps inerte, hypotonique, complètement affaissé mais sensible à toutes stimulations importantes; la troisième période au bout de 6 à 8 h est caractérisée par la réapparition progressive en deux ou trois jours de l'activité motrice.

Activité électrique cérébrale spontanée

L'aspect du tracé est celui de l'éveil, sans anomalie notable immédiatement après l'irradiation, puis, avec l'état de torpeur, apparaît une activité de « sommeil » bien nette en toutes dérivations. Des ondes amples et irrégulières de 150 à 200 µV naissent sur l'ensemble du cortex. Au niveau des aires motrices et somesthésiques, on remarque des fuseaux réguliers, amples et de longue durée, 3 à 4 s, parfois nombreux, incessants. Au niveau des aires visuelles, apparaissent des ondes lentes de 1 à 3 Hz, très amples.

L'activité de l'hippocampe dorsal est complètement désynchronisée, faite à la fois d'ondes irrégulières de voltage élevé, 100 à 200 µV, de 4 à 7 Hz, d'ondes plus lentes, 2 à 4 Hz ou plus rapides. Cet aspect persiste jusqu'à la 6e heure environ. Au moment où renaît, très discrète, l'activité motrice, l'aspect du tracé change brusquement. Il montre un état d'éveil particulier;

la diminution du voltage va s'accentuant et persiste pendant quelques jours après l'irradiation. L'évolution générale de l'activité spontanée dans le temps est sensiblement la même chez tous les animaux.

T_2 + 10 min.

FIG. 1. — Tracé électroencéphalographique de lapin après irradiation γ globale de 450 rads. (L'étalonnage est identique pour tous les tracés électroencéphalographiques.)

Anomalies

Les anomalies sont, par contre, plus variables. On observe successivement :

— un ralentissement de l'activité de l'hippocampe dorsal immédiatement après l'irradiation sous la forme d'ondes de 4 Hz régulières et amples;

— l'apparition de bouffées d'activités lentes ou de trains d'ondes lentes de 4 à 5 Hz, amples, de durée variable de 1 à 4 s (analogues à celles que l'on observe, par exemple, après des injections intrapéritonéales de pentaméthylène tétrazole ou de mégimide) naissant le plus souvent au niveau de l'hippocampe;

— des pointes isolées, puis groupées, des pointes ondes plus ou moins déformées en bouffées de 1 à 5 s, des complexes pointes ondes, éléments paroxystiques localisés, puis envahissant tout le cortex, accompagnés exceptionnellement de manifestations tonico-cloniques des pattes antérieures.

L'ensemble de ces manifestations peut apparaître très rapidement après l'irradiation, mais elles sont plus marquées à partir de la 12e heure, alors que le tracé présente une diminution générale du voltage. Elles peuvent persister beaucoup plus longtemps, 18 jours et même plusieurs mois après l'irradiation.

L'interprétation de la vigilance, au cours de manifestations pathologiques est délicate, même à l'aide de la méthode d'enregistrement polygraphique; toutefois l'irradiation γ globale comprise entre 400 et 450 rads s'accompagne

T_{59} + 10 min.

FIG. 2. — Tracé après irradiation γ globale de 450 rads.

dans 80 p. cent des cas de la disparition du sommeil paradoxal, au profit d'un sommeil lent, le plus souvent sans fuseau et surtout, le 1er jour pendant 6 à 8 h, d'un tracé assez différent de l'éveil du sujet sain, mais que la morpho logie générale, l'activité hippocampique assez désorganisée et la présence d'un myogramme notable et de mouvements oculaires permettent de classer dans l'éveil. Le sommeil paradoxal réapparaît 2 à 3 jours plus tard, parfois 8 jours après l'irradiation, s'accompagnant alors d'un phénomène de rebond notable. Dans 20 p. cent des cas, cependant, le sommeil paradoxal peut réapparaître 12 h après l'irradiation. L'activité de 8 Hz est, alors, peu ample et peu modulée.

L'augmentation du pourcentage de sommeil lent avec désynchronisation de l'activité hippocampique s'estompe généralement en quelques jours, mais peut subsister pendant plusieurs mois selon les animaux.

$T_5 + 1$ h.

FIG. 3. — Tracé de « sommeil » montrant quelques pointes ondes plus ou moins déformées mais surtout un ralentissement diffus et important de l'activité électrique.

$T_{12} + 6$ h.

FIG. 4. — Tracé après irradiation γ globale de 450 rads.

T_{19}.

FIG. 5. — Tracé 24 h après irradiation γ à 450 rads.

$-T_{35}$.

FIG. 6. — Tracé 4 jours après irradiation à 450 rads.

Activités évoquées

Les modifications sont immédiates et discrètes dans l'ensemble car :

— la morphologie des PEV n'est pas sensiblement modifiée tant au niveau des aires visuelles de projection primaire, qu'au niveau des tubercules quadrijumeaux;

— seuls, latences et délais des différentes composantes (ondes initiales, complexe post-primaire) sont altérés, en général augmentés de 2 à 5 ms, soit de 6 à 23 p. cent ceci, immédiatement après l'irradiation, parfois, 1 à 5 h plus tard, surtout au niveau des aires visuelles corticales.

Les amplitudes et les aires sont, par contre, tantôt diminuées, tantôt augmentées et l'ensemble des altérations est indépendant du niveau de vigilance; la relation liant, en effet, amplitude du PE et activité spontanée disparaît.

T_{27}.

FIG. 7. — Tracé 7 jours après irradiation à 450 rads.

II. AUX DOSES LÉTALES DE 650 ET 850 RADS

L'aspect général est différent :

— l'activité lente apparaît plus rapidement après l'irradiation et se prolonge 5 à 6 h. A ce moment-là, un phénomène particulier se dessine : l'activité de l'hippocampe dorsal apparaît « wobulée », incapable pendant

l'éveil de maintenir un rythme régulier de 5 à 7 Hz. La fréquence du signal de 7 à 8 Hz pendant 1 s, glisse et s'abaisse régulièrement à 6, 5, 4, 3 Hz, pendant 4 à 10 s, pour se désorganiser pendant 10 à 25 s. Le tracé montre des phases successives de ce phénomène pendant plusieurs minutes. L'apparition de cette altération est un pronostic très défavorable;

— les activités paroxystiques sont beaucoup plus marquées, et ceci à partir de la 9e jusqu'à la 24e heure, entraînant parfois la mort de l'animal en quelques minutes;

— les activités évoquées sont, par contre, plus altérées. On remarque, parfois, la disparition des oscillations rapides précédant la post-décharge, généralement facilitée. L'amplitude s'effondre généralement, surtout au niveau de l'onde initiale biphasique, alors que latences et délais sont tour à tour diminués, puis augmentés de façon significative (de 10 à 20 p. cent) en une série de phases successives d'inhibition et de diminution. La vigilance est profondément modifiée et le SP ne réapparaît pas.

III. A LA DOSE DE 250 RADS

L'activité électrique spontanée e t modifiée sous la forme :

1) d'un éveil immédiat où le rythme hippocampique apparaît plus ample de 75 à 125 μV et fait d'ondes généralement pointues ou discrètement déformées. La fréquence est souvent un peu plus lente et l'aspect général évoque la présence de deux rythmes fondamentaux — 4 et 5,5 Hz — se succédant l'un à l'autre sur des périodes de 1 à 2 s. Le phénomène se prolonge pendant 1 à 1 h 30 min;

2) d'un sommeil lent aux fuseaux de 12 à 15 Hz, toujours très brefs, peu modulés et inférieurs ou égaux à 500 ms et dont les ondes lentes de 1 à 3 Hz sont particulièrement riches.

Les activités évoquées sont peu modifiées, la latence et le délai du complexe I sont augmentés de 1 à 2 ms, la post-décharge est facilitée 1 h après l'irradiation. Toutefois, en utilisant la technique de stimulation répétitive et en faisant varier les délais entre les deux stimulus de 50 à 1 200 ms, il apparaît qu'immédiatement après l'irradiation, la période réfractaire absolue augmente de 60 à 80-90 ms, puis revient à la normale 3 h après. Les phases de facilitation sont aussi plus précoces, plus importantes pour Δt compris entre 125 ms et 175 ms et ceci surtout pour le complexe post-primaire.

Très paradoxalement, les anomalies traduisant l'irritabilité sont décalées dans le temps et plus nettes 8 jours plus tard.

En général, le sommeil paradoxal apparaît après 8 à 10 h normalement, mais on constate toujours un rebond notable le 2e et le 3e jour.

IV. ÉTUDE ÉNERGÉTIQUE DU SIGNAL

L'étude de l'analyse statistique des amplitudes (analyse de la variance, en particulier), la fonction d'auto-corrélation et de sa transformée de Fourier, le spectre de densité de puissance montrent deux phénomènes essentiels :

— les fluctuations de l'énergie totale transportée par le signal;

FIG. 8. — Spectre de densité de puissance d'un tracé électroencéphalographique d'éveil (dérivation hippocampe dorsal).

FIG. 9. — Spectre de densité de puissance d'un tracé électroencéphalographique de sommeil lent avec fuseaux (dérivation hippocampe dorsal).

— l'augmentation de l'énergie dans les bandes de fréquences de 0 à 3 Hz au niveau du cortex et du rhinencéphale, contrastant avec l'augmentation significative des fréquences rapides au niveau de la formation réticulée mésencéphalique (FRM).

Ces modifications énergétiques apparaissent dès 250 rads. Elles sont plus importantes lorsque s'élève la dose absorbée et elles apparaissent dans la 1re heure qui suit l'irradiation et sont indépendantes du niveau de vigilance.

FIG. 10. — Évolution de l'énergie totale contenue dans le signal, activité électrique spontanée de l'hippocampe dorsal chez un animal soumis à une irradiation de 650 rads.

L'énergie totale transportée par le signal augmente immédiatement d'un facteur 2 à 10, puis revient à la valeur normale en 3 à 6 h selon la dose, pour diminuer ensuite très rapidement et ne jamais revenir à la normale aux doses létales ou présenter de nombreuses fluctuations, aux doses comprises entre 250 et 450 rads.

De plus et corrélativement, l'énergie glisse dans les bandes de fréquences plus basses de 0 à 4 Hz et surtout de 0 à 2 Hz, sans jamais revenir à la normale aux doses létales. Le pourcentage de l'énergie contenue dans la bande 8 à 12 Hz passe de 6 à 12 p. cent selon les dérivations, à 0,5-2 p. cent. Ce phénomène existe aussi bien au niveau du cortex que des structures sous-corticales, rhinencéphale, et hypothalamus : on remarque, toutefois, que simultanément au niveau de la FRM, l'énergie contenue dans le signal de la bande 30-40 Hz passe de 1 à 8-10 p. cent.

C. DISCUSSION

Les phénomènes mis en évidence permettent-ils de répondre aux différentes questions? Existence d'une atteinte fonctionnelle, relation dose-effet, notion de dose-seuil, rôle du système nerveux central, mécanisme d'action.

L'irradiation γ globale, aux doses comprises entre 150 et 850 rads, s'accompagne de modifications fonctionnelles immédiates du système nerveux central, en particulier, des activités électriques cérébrales spontanées et évoquées que mettent en évidence à la fois les techniques électrophysiologiques d'enregistrement polygraphique sur animal chroniquement implanté et les méthodes de traitement du signal.

Ces modifications apparaissent sur l'animal sain dès la dose de 150 rads elles sont parfaitement complètes et homogènes dès 450 rads. Elles traduisent :

— des *modifications* importantes de l'excitabilité faites de phases successives d'inhibition et d'excitation, mais où les processus d'inhibition sont les plus importants;

— une *augmentation* de l'irritabilité se traduisant sous la forme d'anomalie grapho-paroxystique allant de la bouffée d'activité lente, de la pointe isolée à la pointe-onde déformée et aux pointes-ondes en salves, groupées, qu'accompagnent très rarement des manifestations tonico-cloniques, de type convulsif, à la dose de 850 rads;

— *l'impossibilité*, aux doses semi-létales, pour des structures comme l'hippocampe dorsal caractérisé par des activités électriques régulières quasi périodiques pendant l'éveil, de conserver ces rythmes de base; de plus, des fluctuations très importantes de l'énergie transportée par le signal, pourraient être le signe d'une atteinte du métabolisme énergétique neuronal.

Si l'on s'intéresse à l'atteinte de la fonction et si la méthode expérimentale mise en œuvre est convenablement choisie, la notion de radiosensibilité s'enrichit et prend un jour particulier. De même, il est possible de mettre en évidence une relation dose-effet, tout en reconnaissant, qu'en dépit de l'homogénéité des lots et la rigueur des protocoles expérimentaux, un nombre restreint de sujets (moins de 5 p. cent) peuvent s'écarter des tableaux décrits.

En règle générale, les modifications de la vigilance apparaissent dès 150 rads sans altération sensible du tracé électroencéphalographique. Les anomalies grapho-paroxystiques complètent le tableau à 250 rads. L'impossibilité pour les rythmes fondamentaux de conserver des fréquences et des modulations stables marquent les doses létales et semi-létales. L'irréversibilité de ces modifications, ou plutôt la persistance de ces différentes atteintes à la 12e heure, signe la létalité. Les modifications des spectres de densité de puissance permettent, en quelque sorte, une mesure plus objective de ces phénomènes.

Toutefois, la notion de dose-seuil demande des précisions expérimentales complémentaires : en effet, il semble qu'il soit possible, par la technique des doses cumulées, de mettre en évidence l'effet purement nociceptif. La dose-seuil serait vraisemblablement comprise entre 50 et 100 rads et si l'on ne tient

pas compte d'éventuelles modifications des comportements héréditaires ou acquis, l'on doit distinguer, à l'effet des radiations ionisantes sur le système nerveux central, deux niveaux d'action.

1) Pour des doses inférieures à une valeur que l'on estime comprise entre 50 et 100 rads, mais pour laquelle il est impossible, dans l'état actuel de nos travaux, de donner plus de précision, les radiations ionisantes agissent comme des stimulations d'un type particulier, intéressant tous les récepteurs, toutes les synapses, toutes les voies du système nerveux. Il s'agit, toutefois, de stimulation quasi physiologique que l'on peut mettre en évidence lorsque une dose quasi instantanée de quelques rads, ou de l'ordre du rad, provoque chez un animal assoupi une réaction électroencéphalographique dite d'arrêt et provoque l'éveil.

2) Pour des doses plus élevées, en dehors de l'atteinte directe des éléments du système nerveux, l'irradiation agit, alors, comme une stimulation nociceptive dont l'importance est liée à la quantité des influx convergeant vers les centres bulbo-protubérantiels, l'hypothalamus et les structures sous-corticales. Le nombre de ces influx est lié au débit de dose, à la dose absorbée, au volume irradié.

L'hypothèse de stimulation nociceptive pose immédiatement le problème du mécanisme d'action. Les modifications observées sont-elles en relation avec un effet direct de l'irradiation ou sont-elles l'expression, le témoin de l'atteinte générale de l'organisme? Il semble, en fait, que les deux mécanismes existent; les phénomènes immédiats, apparition de l'éveil en particulier, traduisent l'atteinte mais surtout la réponse du néocortex et du rhinencéphale aux influx provenant de l'ensemble du corps, et la FRM en particulier, et convergeant par les voies ascendantes.

Deux faits expérimentaux semblent le confirmer :

— chez le lapin, nous avons mis en évidence l'augmentation du seuil d'éveil réticulaire d'un facteur 2 à 3, à la fin de la 1re heure qui suit l'irradiation, puis son retour à la normale 24 h plus tard;

— l'apparition d'une augmentation très importante de l'énergie dans les bandes de fréquence comprises entre 25 et 40 Hz au niveau de la FRM et de la formation réticulée pontique, seulement. Cette convergence d'influx est vraisemblablement responsable des modifications thermiques quasi immédiates, mises en évidence par l'un d'entre nous, par stimulation directe des centres hypothalamiques de la régulation thermique. La convergence de ces influx entraîne alors : excitation des centres neuro-végétatifs bulbo-protubérantiels et apparition de processus d'inhibition synaptique de plus en plus marqués, avec l'augmentation de la dose absorbée et de l'étendue de la zone irradiée.

Cependant, si 1 h après l'irradiation, l'un d'entre nous a mis en évidence, aux doses létales et semi-létales, un état de choc, puisqu'il associe hyperthermie, hyperventilation, hypotension et diminution de la pCO_2, nous avons mis en évidence, dès 250 rads, sur préparation aiguë, chez l'animal sous ventilation artificielle, alors que la température corticale, la ventilation, la pCO_2 et la PA

restent normales, des modifications importantes de l'activité neuronale. En effet, l'activité unitaire des neurones de l'archéo-cortex (CA_1-CA_3 de l'hippocampe dorsal) est profondément modifiée, ceci indépendamment de tout autre phénomène. De même, les processus d'inhibition sont beaucoup plus marqués à 450 rads, et l'on a mis en évidence des silences cellulaires de plusieurs minutes, très rares chez le sujet normal, comme le bouleversement complet de l'organisation générale des activités unitaires.

Par contre, les phénomènes plus tardifs apparaissant 8 à 12 h après l'irradiation sont l'expression de dysfonctionnement très complexe du système nerveux central et sa réponse aux stimulations nociceptives; les altérations biochimiques qui en sont le témoin, en particulier l'atteinte du métabolisme des amines adrénergiques du tronc cérébral et des structures sous-corticales, se conjuguent à des phénomènes dont le caractère est très difficile à décrire, mais qui sont la conséquence directe des modifications métaboliques induites par l'irradiation ou provoquées par la réponse du système nerveux central et des centre neuro-végétatifs.

Les modifications du comportement de la vigilance, de l'activité électrique cérébrale spontanée et évoquée, immédiates ou tardives, observées chez le lapin adulte muni d'électrodes chroniquement implantées et soumis à une irradiation gamma globale variant entre 150 et 850 rads, traduisent une atteinte fonctionnelle du système nerveux central.

Les altérations immédiates sont à la fois témoin d'un effet direct des radiations sur le système nerveux et l'expression de sa réponse aux stimuli nociceptifs. Les altérations plus tardives mettent en cause des phénomènes plus complexes dont le caractère nous paraît très difficile à définir; la persistance aux doses faibles d'altérations grapho-paroxystiques survenant parfois 6 mois plus tard et pendant toute la vie du sujet posent le problème d'atteinte irréversible de processus de codage de l'information au niveau des différents neurones.

L'application de techniques électrophysiologiques à l'étude du système nerveux central permet d'établir une relation dose-effet, que l'on peut schématiser ainsi :

— *à* 150 *rads*, modifications de la vigilance, augmentation de l'énergie dans la bande de fréquence comprise entre 20 et 40 Hz au niveau de la FRM seulement;

— *à* 250 *rads*, modifications de la vigilance, glissement de fréquences fondamentales, modification énergétique du signal (énergie totale, répartition dans les différentes bandes de fréquence), augmentation de l'excitabilité;

— *à* 450 *rads*, évolution typique de l'activité électrique cérébrale, passant pendant la 24e heure par une phase d'éveil, une phase de sommeil lent pathologique, une désorganisation générale du tracé dont l'amplitude diminue de façon uniforme. La persistance de ce tracé désorganisé, où les fréquences fondamentales glissent sans arrêt, signe la létalité. La disparition de ce phénomène en 24 h permet en général de proposer un pronostic favorable;

— *à* 650 *rads*, la phase d'éveil immédiat tend à diminuer pour laisser apparaître dans les 30 min, une activité électrique de grande amplitude et

de basse fréquence $\approx$ 2 Hz. Les anomalies grapho-paroxystiques augmentent et diffusent à l'ensemble des structures corticales et sous-corticales;

— *à* 850 *rads*, désorganisation rapide du tracé. Augmentation de l'irritabilité que traduit l'apparition incessante de manifestations grapho-paroxystiques, importance très marquée des modifications énergétiques du signal.

La technique des doses cumulées nous permet de mettre en évidence que la dose-seuil s'accompagnant de modifications rapides et transitoires de la vigilance est comprise entre 50 et 100 rads.

Au-dessous de cette dose, à l'exclusion d'éventuelles modifications du comportement, l'irradiation agirait comme une stimulation, qui ne deviendrait nociceptive que pour des doses supérieures à 50-100 rads.

L'étude entreprise actuellement a pour but essentiel :

1) de préciser cette dose-seuil et de savoir, en particulier, si des comportements acquis ou innés peuvent être modifiés pour des doses moins élevées;

2) de reprendre chez le singe ces travaux afin de préciser le traitement du syndrôme initial;

3) d'approfondir l'étude des mécanismes en appliquant les résultats des recherches neurochimiques récentes.

BIBLIOGRAPHIE

La bibliographie générale concernant l'effet des radiations ionisantes sur le système nerveux central est rassemblée dans les documents ci-dessous :

COURT L. Effets d'une irradiation gamma globale non létale sur les activités électro-encéphalographiques spontanées et évoquées du lapin adulte. *Thèse*, Faculté des Sciences de Paris, 1968 et Rapport CEA-R-3693, 1969.

DUFOUR R. Contribution à l'étude de la régulation de la circulation cérébrale à l'aide des modifications fonctionnelles observées sur le lapin non anesthésié au cours de l'hypoxie, du sommeil paradoxal et après irradiation *y* globale totale sublétale. *Thèse*, Faculté des Sciences Paris IV, 1974, et Rapport CEA-R-4749, 1976.

FATOME M. Contribution à l'étude du rôle radioprotecteur de la sérotonine sur l'activité électrique cérébrale spontanée et évoquée du lapin adulte soumis à une irradiation gamma globale létale. Rapport CEA-R-4483, 1973.

Collaboration :

Les programmes d'analyse numérique ont été établis en collaboration étroite avec l'Établissement Central de l'Armement, Service E. T. (MM. HILLION, WARME-JANVILLE, REMANDET).

L'ensemble du travail a été réalisé avec la collaboration technique de Mmes B. BROUILLET-SADOUX, M.-R. VELLY et M. ESTRADE.