

# Action des radiation ionisantes sur l'embryon et le foetus

Autor(en): **Lefebvre, J.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche**

Band (Jahr): **20 (1964)**

PDF erstellt am: **18.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307573>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

## Action des radiations ionisantes sur l'embryon et le fœtus

Par J. Lefebvre, Paris

Les risques encourus par le fœtus ou l'embryon, lors d'une irradiation accidentelle ou médicale, sont d'autant plus importants que l'irradiation de l'organisme est *totale* et que cet organisme est *plus jeune*.

Ce n'est pas notre propos d'envisager ici le risque de mutation, ni le risque de leucose et de cancer, mais seulement le *risque malformatif*.

Nous analyserons ce risque chez l'homme, selon les modalités de l'irradiation. Puis, nous résumerons les nombreuses données précises que l'expérimentation sur l'animal a permis d'obtenir.

### Risques tératogènes chez l'homme

Les observations anciennes, fondées sur les études cliniques, donnent des résultats encore confus que nous allons tenter de résumer. Il s'agissait d'irradiations à des fins thérapeutiques pratiquées au cours de la grossesse.

Il est possible d'observer des naissances d'enfants normaux après irradiation du fœtus (*Robinson* [23 cas], *Lacomme* [2 cas], *Jones et Neill* [7 cas], *Hobbs* [1 cas]). Ces faits sont cependant exceptionnels et depuis longtemps a été établie la corrélation de l'irradiation pelvienne de la mère aux stades initiaux de la grossesse avec l'avortement ou les malformations fœtales. De nombreuses malformations ont été signalées chez des enfants nés de femmes ayant subi, au cours de leur grossesse, une irradiation thérapeutique. Cet ensemble malformatif est résumé dans un véritable syndrome «enfant des rayons», qui associe à un défaut de développement global avec aspect chétif de l'enfant, essentiellement un défaut de développement cérébral avec microcéphalie et retard psychomoteur. La microcéphalie est observée dans plus de la moitié des cas. D'autres malformations craniocérébrales ont été notées: hydrocéphalie, porencéphalie, méningoencéphalocèle. Des malformations oculaires (tabl. I) sont rapportées dans près de la moitié des cas: microphthalmie, colobome, cataracte, strabisme, chorioretinite. Les malfor-

Anomalies constatées après irradiation du fœtus humain.

- |   |   |
|---|---|
| 1. Microcéphalie<br>(la plus fréquente) | 16. Nystagmus   |
| 2. Hydrocéphalie                        | 17. Augmentation des mort-nés                                   |
| 3. Porencéphalie                        | 18. Diminution du poids des nouveau-nés                         |
| 4. Retard psychomoteur                  | 19. Augmentation de la mortalité des nouveau-nés et des enfants |
| 5. Mongolisme                           | 20. Malformation des oreilles                                   |
| 6. Idiotie                              | 21. Spina bifida  |
| 7. Défaut d'ossification du crâne       | 22. Division palatine   |
| 8. Malformation du crâne                | 23. Malformation des membres supérieurs                         |
| 9. Micromélie                           | 24. Pieds bots  |
| 10. Microphthalmie                      | 25. Malformation des phalanges                                  |
| 11. Microcornée                         | 26. Syndactylie   |
| 12. Colobome                            | 27. Hypermétropie   |
| 13. Strabisme                           | 28. Absence des membres   |
| 14. Cataracte                           | 29. Défaut de croissance de l'odontoïde                         |
| 15. Choriorétinite                      | 30. Malformation génitales                                      |

mations des oreilles, les anomalies squelettiques sont plus rares: spina bifida, fente palatine, malformations des membres. Un certain nombre de cas de mongolisme a été aussi rapporté.

Ces malformations s'associent à une léthalité néonatale dans un tiers environ des cas.

Il apparaît que les malformations surviennent avec prédilection lorsque l'irradiation est pratiquée au début de la grossesse, témoin le tableau 2 qui résume les travaux de *Kræmer* et *Schall*.

Tableau 2

Age de la grossesse	Selon Kræmer		Selon Schall	
	Anomalies/cas irradiation	%	Nombre de cas sur 35	% sur 35 cas de malformations
0 à 2 mois . . . . .	11/11	100	20	51
3 à 5 mois . . . . .	7/11	64	11	31
6 à 10 mois . . . . .	3/13	23	4	11

Dès le début de la pratique radiologique, la possibilité d'utiliser les rayons X pour l'avortement thérapeutique a été discutée (*von Klot* 1911; *Driessen* 1924). Mais il est très difficile d'apprécier le pourcentage des avortements chez les femmes irradiées et surtout chez les femmes «témoins» (*Murphy* 1929). De fait, l'avortement radiothérapique a été abandonné, en raison de l'inconstance de son efficacité et surtout parce que, chose plus grave, un embryon malformé peut malgré tout être viable.

Toutes les publications qui font état de ces faits sont dans l'ensemble

concordantes; cependant, aucune étude statistique n'a été faite en dehors des observations dues à l'exposition au bombardement atomique.

Les travaux de *Yamazaki* et collab., de *Plummer* [12] et *Sutow*, de *Miller* [9] permettent de connaître les anomalies observées. 33 enfants, soit 64 % des enfants exposés dans un périmètre de 1200 m, ont une diminution du périmètre céphalique de 2 ou plus de 2 déviations standards en dessous de la normale; 24 de ces enfants ont été irradiés entre la 7e et la 15e semaine de la gestation. La fréquence et la gravité de la microcéphalie diminuent quand la distance de l'épicentre augmente. Un important retard psychique a été observé chez 15 de ces 33 enfants, également en rapport avec la distance. Aucun autre effet embryologique n'a été constaté dans cette série. Cependant, les auteurs signalent des troubles de la vue qui n'ont pas été, semble-t-il, explorés.

Tableau 3  
Irradiation in utero et microcéphalie

Distance de l'épicentre	Hiroshima ABCC d'après Miller				
	Irradiation	Examination	Microcéphalie	<3,5 DS<	<2,5 DS
—1200 m .....	26	24	20	11	9
1201 à 1500 m .....	72	69	9	6	3
1501 à 1800 m .....	72	56	8	1	7
1801 à 2200 m .....	21	20	0	0	0
Total	191	169	37	18	19

Tableau 4  
Irradiation in utero et microcéphalie

Age de la gestation au moment de l'irradiation	Hiroshima ABCC d'après Miller				
	Irradiation	Examination	Microcéphalie	<3,5 DS<	<2,5 DS
0 à 6 semaines .....	13	10	3	1	2
6 à 15 semaines .....	67	65	28	14	14
16 à 25 semaines .....	53	45	5	2	3
26 à 40 semaines .....	58	49	1	1	0
Total	191	169	37	18	19

Les tableaux 3 et 4 résument, pour Hiroshima, les données en fonction de la distance et en fonction de l'âge de la grossesse lors de l'irradiation.

Une récente enquête, dont les résultats ne sont pas encore complètement publiés (tabl. 5 et 6), due à MM. *Turpin* et *Mayer* [8], rapporte la fréquence de l'hétérochromie irienne chez les enfants qui ont été irradiés in utero

Tableau 5  
Fréquence des hétérochromies iriennes (*Turpin et Mayer*)

	Nombre d'enfants examinés	Nombres d'hétérochromies
Proposants irradiés . . . . .	1004	17
Germain irradiés de proposants irradiés . . . . .	177	4
Germain irradiés de proposants non irradiés	73	2
Total irradiés . . . . .	1254	23
Enfants non irradiés . . . . .	2276	2

Tableau 6  
Hétérochromie irienne - période sensible de l'embryogénèse (*Turpin et Mayer*)

Date de l'irradiation	Nombre d'enfants examinés	Nombre d'hétérochromies
0 à 1 mois . . . . .	2	0
1 à 2 mois . . . . .	19	0
2 à 3 mois . . . . .	21	0
3 à 4 mois . . . . .	35	1
4 à 5 mois . . . . .	60	6
5 à 6 mois . . . . .	141	10
6 à 7 mois . . . . .	220	3
7 à 8 mois . . . . .	436	3
8 à 9 mois . . . . .	294	0
sans date . . . . .	26	0
Total	1254	23

dans un but médical de radiodiagnostic; dans cette enquête, les doses d'irradiation ne sont pas exactement connues, mais il est vraisemblable qu'elles s'étagent entre 3 et 10 rads au fœtus. Il ressort que sur 1254 enfants irradiés examinés, les auteurs ont observé 23 hétérochromies iriennes, alors qu'ils n'en ont observé que 2 sur les 2276 enfants témoins non irradiés. Cette hétérochromie irienne apparaît avec une fréquence maximum pour les irradiations du 4e au 8e mois et surtout du 4e au 6e mois.

*Données expérimentales*

Nous mettrons en parallèle ces données cliniques avec les données expérimentales obtenues sur le rat par *Hicks* [6], *Ershoff* [3] et *Rugh*, et sur la souris par les *Russel* [15].

*Hicks* irradie des embryons de rats à des doses de 100-400 r, au rythme de 50 r/min, à des dates variées de la gestation. En ce qui concerne les malformations cérébrales, il observe, du 9e au 10e jour l'anencéphalie,

du 10<sup>e</sup> au 12<sup>e</sup> jour, des encéphalocèles et des hydrocéphalies, à partir du 13<sup>e</sup> jour et avec une fréquence lentement décroissante jusqu'au terme de la gestation, des malformations cérébrales portant sur les corps striés, le corps calleux, le cortex particulièrement hippocampique. En ce qui concerne les malformations du squelette et des yeux, elles s'observent avec un maximum de fréquence et pour des doses élevées voisines de 400 r, entre le 9<sup>e</sup> et le 14<sup>e</sup> jour.

*Ershoff* [3], avec des doses de 100–300 r, a montré que l'action sur la morphologie et la fonction testiculaire, manifeste au 14<sup>e</sup> jour, était maximum au 18<sup>e</sup> jour.

Le travail des *Russel* est le suivant: plusieurs milliers de souris sont irradiées à des stades connus de leur grossesse (durée de leur gestation de 19–20 jours), irradiations exécutées entre  $\frac{1}{2}$  et 16  $\frac{1}{2}$  jours, avec des doses de rayonnement déterminées, échelonnées entre 25 et 400 r. Les embryons ont été étudiés à terme: lorsque l'irradiation est pratiquée tout au début de la gestation, avant la *nidation de l'embryon*, la mort de l'œuf est très fréquente, variant de 80% au 2<sup>e</sup> jour à 50% au 4<sup>e</sup> jour; mais les embryons survivants sont normaux. Lorsque l'irradiation est pratiquée du 5<sup>e</sup> au 13<sup>e</sup> jour, au cours de la période *d'organogenèse principale*, la proportion d'anomalies majeures est maximum; une dose de 200 r détermine des malformations chez 100% des embryons et, lorsque l'irradiation est pratiquée du 8<sup>e</sup> au 11<sup>e</sup> jour, la mort, à la naissance ou dans les 24 heures qui suivent, est observée dans près de 80% des cas. Dans la période suivante, jusqu'à la naissance, la sensibilité du fœtus diminue. Il apparaît ainsi que la période où l'irradiation est la plus dangereuse est celle de l'organogenèse principale.

Si maintenant nous considérons une malformation donnée, constatée à la naissance, l'organisme fœtal y présente une période de sensibilité optimum, répondant à un jour, plus rarement à deux. Pour obtenir un certain pourcentage d'une malformation donnée, dans cette période de sensibilité maximum, il faut une dose déterminée; une dose supérieure sera efficace pendant un temps plus long avant et après la période optimum, produira une anomalie plus marquée et un pourcentage de malformations plus élevé pendant la période optimum. Cependant, ceci n'est pas tout à fait absolu. C'est vrai pour la déviation de la crête dorsolombaire par exemple: lorsque la dose passe de 300 à 200 r, le pourcentage de la malformation passe de 80 à 40%, et avec 25 r on observe encore une certaine variation dans la position de la crête. Mais pour d'autres malformations, telles les anomalies des os longs, en passant de 300 à 200 r, on fait tomber le pourcentage de l'anomalie de 93% à zéro; il existerait donc ici un seuil de dose relativement élevé.

*Rugh* [14] a étudié l'action d'irradiations faibles lors des premiers jours de la gestation: cette période est la plus sensible en létalité; mais des anomalies importantes du système nerveux sont aussi possibles.

L'ensemble de ces travaux montre l'extrême sensibilité des cellules primitives du système nerveux (le neuroblaste) et l'extrême variation des altérations qui vont de l'anencéphalie au simple déficit fonctionnel.

*Brizze* [1] a mis en évidence des différences significatives en ce qui concerne l'épaisseur du cortex et le poids du cerveau, entre des groupes irradiés et des groupes non irradiés. L'auteur conclut de ses recherches que, malgré la réduction importante du nombre des cellules nerveuses – réduction qui peut atteindre 35% – les cellules survivantes restent capables d'une évolution normale.

Se fondant sur l'étude du rapport «poids du cerveau/poids total», *Ershoff* [4] a montré récemment que l'action des agents radioprotecteurs, efficace sur la détermination des malformations tant des membres que craniocérébrales, était nulle sur la réduction de ce rapport.

### Résumé

*En résumé*, que ressort-il de la comparaison des données médicales et expérimentales ?

*Lors des premières semaines de la grossesse:*

- des doses importantes de l'ordre de 200 r entraînent la résorption du fœtus;
- des doses faibles de l'ordre de 1–5 rads sont habituellement sans effet, mais sont susceptibles de déclencher la mort du fœtus, et surtout, ce qui est plus grave, des malformations craniocérébrales ou un déficit psychomoteur.

Donc, il importe de supprimer toute irradiation au début de la grossesse et, en conséquence, de limiter tout examen radiologique chez les femmes en âge d'avoir des enfants aux deux semaines qui suivent la menstruation.

*De la 2e à la 7e semaine*, des doses de 25–200 r comportent un risque de malformations considérable, mais dans l'état actuel de nos connaissances, rien ne permet de penser que des doses inférieures à 25 r soient néfastes.

Enfin, *au-delà du 2e mois*, le risque malformatif diminue. Toutefois, il est certain que les irradiations importantes restent susceptibles d'altérer grandement le fonctionnement cérébral.

## Zusammenfassung

Was geht aus dem Vergleich der medizinischen und experimentellen Gegebenheiten hervor?

*Während der ersten Schwangerschaftswochen:* a) beträchtliche Dosen in der Größenordnung von 200 r haben die Resorption des Fetus zur Folge; b) schwache Dosen in der Größenordnung von 1–5 rads sind gewöhnlich ohne Wirkung, vermögen jedoch den Tod des Fetus auszulösen und vor allem, was schlimmer ist, cranio-cerebrale Mißbildungen oder eine psychomotorische Insuffizienz zu bewirken.

Es ist deshalb wichtig, am Anfang der Schwangerschaft jegliche Bestrahlung zu unterlassen und demgemäß jede röntgenologische Untersuchung bei Frauen im gebärfähigen Alter auf die ersten beiden auf die Menstruation folgenden Wochen zu beschränken.

*Von der 2. bis zur 7. Woche:* Dosen von 25 bis 200 r bedeuten ein erhebliches Mißbildungsrisiko, aber nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse bestehen keine Anhaltspunkte, Dosen von weniger als 25 r als schädlich zu betrachten.

Schließlich wird das Mißbildungsrisiko nach dem 2. Schwangerschaftsmonat geringer, trotzdem besteht die Möglichkeit, daß bedeutende Strahlendosen die Hirnfunktion weiterhin in hohem Maße zu verändern vermögen.

## Riassunto

Riassumendo, cosa risulta paragonando i dati medici ed sperimentali?

*Durante le prime settimane di gravidanza:* a) Dosi importanti a ragione di 200 r, provocano il riassorbimento del feto; b) dosi deboli a ragione di 1 a 5 rads, restano normalmente senza effetto, ma sono anche suscettibili provocare la morte del feto, e soprattutto, ciò ch'è più grave, provocare malformazioni cranio-cerebrali o un deficit psicomotorio.

È quindi importante sopprimere ogni irradiazione all'inizio della gravidanza, e, in seguito, limitare ogni esame radiologico delle donne in età di avere figli alle due settimane che seguono le mestruazioni.

*Dalla 2. alla 7. settimana:* dosi da 25 a 200 r comportano un rischio considerevole di malformazioni, ma allo stato attuale delle nostre conoscenze, niente ci permette di pensare che delle dosi inferiori a 25 roentgens siano nefaste.

Infine, al di là del secondo mese, il rischio di malformazioni diminuisce. Tuttavia, è certo che le irradiazioni importanti possono alterare fortemente il funzionamento cerebrale.



## Summary

A comparison of the medical and experimental findings:

*After the first weeks of pregnancy:* large doses of the order of 200 r lead to the absorption of the foetus; slight doses of the order of 1 to 5 rads are usually without effect, but are capable of causing the death of the foetus, and above all of causing serious cranio-cerebral malformations or psycho-motor deficiencies.

Therefore, it is important to suppress all irradiation at the beginning of the pregnancy, and in consequence to limit all radiological examinations in women of child-bearing age to the two weeks following menstruation.

*From the second to the seventh week:* doses of 25 to 200 r constitute a considerable risk for malformations but in the present state of our knowledge there is nothing to make us believe that doses below 25 r could be dangerous.

Finally, after the second month, the risk of malformation is diminished. Nevertheless, it is certain that irradiations in large doses are capable of altering drastically the cerebral functions.

1. *Brizze K. R., Jacobs L. A. et Kharechko X.:* Effects of total-body X-irradiation in utero on early postnatal changes in neuron volumetric relationships and packing density in cerebral cortex. *Radiat. Res.* **14**, 69-103 (1961).
2. *Erling, Hammer, Jacobsen:* Therapeutic abortion on account of X-ray examination during pregnancy. *Dan. med. Bull.* **6**, 113-122 (1959).
3. *Ershoff B. H.:* Effect of prenatal X irradiation on testicular function and morphology in the rat. *Amer. J. Physiol.* **196**, 896-898 (1956).
4. *Ershoff B. H., Steers C. W. et Kruger L.:* Effects of radioprotection agents on foot deformities and gait defects in the prenatally X irradiated rat. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **111**, 391-394 (1962).
5. *Ford D. D., Paterson C. S. et Treuting W. L.:* Foetal exposure to diagnostic X-rays and leukemia and malignant diseases in childhood. *J. nat. Cancer Inst.* **22**, 1093-1104 (1959).
6. *Hick S. P.:* Developmental malformations produced by radiation. *Amer. J. Roentgenol.* **69**, 272-293 (1953).
7. *Lefebvre J.:* Action des radiations ionisantes sur le fœtus (point de vue du radiologiste). *Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiatr.)* 37e année, No 50-51, pp. 2474, 362-2476 364 (1961).
8. *Lejeune J., Turpin R., Rethoré et Mayer M.:* Résultats d'une première enquête sur les effets somatiques de l'irradiation fœto-embryonnaire in utero (cas particulier des hétérochromies iriennes). *Rev. franç. Et. clin. et biol.* **5**, 982-989 (1960).
9. *Miller R. W.:* Delayed effects occurring within the first decade after exposure of young individuals to the Hiroshima atomic bomb. *Pediatrics* **18**/I, 1-18 (1956).
10. *Nuzhdin N. I. et Kuznetsoka N. N.:* The effect of X ray irradiation during various periods of embryonic development of the testicles of the sexually mature mouse. *Doklady Akad. Nauk. S.S.S.R.* **145**, 1393 (1962).
11. *Otis E. M. et Brent R.:* Equivalent ages in mouse and human embryos. *Anat Rec.* **120**, 33-63 (1954).

12. *Plummer G.*: Anomalies occurring in children exposed in utero to the atomic bomb in Hiroshima. *Pediatrics* **10**, 687-693 (1952).
13. *Ragaki G.*: Malformations in mouse embryos observed in irradiated pregnant mothers. *Nippon Ikadaigaku Zasshi* **37**, 70-77 (1962).
14. *Rugh R.*: X-irradiation effects on the human foetus. *J. Pediat.* **52**, 531-538 (1958).
15. *Russell L. B.* et *Russell W. M.*: Radiation hazards to the embryo and foetus. *Radiology* **58**, 369 (1952).
16. *Russell L. B.*: The effects of radiation on mammalian prenatal development in radiation biology. p. 861-918. A. Hollaender, McGraw-Hill Co., New York 1954.
17. *Stewart A. M.*, *Webb J.*, *Giles D.* et *Hewitt D.*: Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero. *Lancet* **2**, 447 (1956).
18. *Train T. S. R.*: Malignant disease in children following intrauterin irradiation. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.* **67**, 273-275 (1960).
19. *Trautmann T.*, *Kraft C.*, *Hoffmann B.* et *Egner D.*: Radiation damage to the embryomaturing in the uterus (animal experiments). *Med. Klin.* **56**, 861 (1961).
20. *Turpin R.*, *Lejeune J.* et *Rethore M. O.*: Etude de la descendance de sujets traités par radiothérapie pelvienne. *Acta genet. (Basel)* **6**, 204-216 (1956).