

**Recherches sur les modifications histologiques
provoquées par les radiations ionisantes**

par H. BOCQUET, P. VALADE, R. MASSE
et C. RENAUDAT

Nos recherches comprennent deux séries bien distinctes d'expériences :

1° L'étude des lésions provoquées par l'explosion d'une bombe atomique,

a) sur un groupe d'animaux comprenant une chèvre et 19 rats. Radioactivité : plus de 800 r ;

b) sur 30 rats placés dans des abris protecteurs. Radioactivité faible de l'ordre de 20 r, exceptionnellement 100 et 400 r.

Pour le lot a), la chèvre a succombé 14 jours après l'explosion. Macroscopiquement, l'autopsie a révélé des lésions d'un syndrome hémorragique affectant tous les organes. La mort des rats s'est échelonnée entre 2 et 13 jours. A l'autopsie, on a trouvé des lésions pulmonaires de congestion et œdème, d'entérite hémorragique et des foies dégénérés,

Pour le lot b), la plupart des animaux ont survécu, quelques-uns ont été sacrifiés après 100 jours pour vérification histologique.

2° Cette dernière étude a porté sur 150 cobayes irradiés totalement par rayonnements issus d'une bombe au cobalt. Un dispositif expérimental spécial comportant un système de boîtes contenant du riz, matériau ayant même pouvoir de diffraction que le corps, permettait d'obtenir une irradiation γ uniforme. La radioactivité,

Nous rendons hommage à M. le Professeur DRIEUX de l'Ecole Vétérinaire d'Alfort pour avoir accueilli dans son Laboratoire de jeunes confrères militaires afin de parfaire leur connaissance de l'histopathologie ; nous le remercions pour la qualité de l'enseignement prodigué.

mesurée à l'aide de petites chambres d'ionisation placées de chaque côté du corps fut de 170, 196, 220 et 250 r, correspondant à une dose léthale de 50 % en 15 jours. Mentionnons un groupe de cobayes irradiés à 140 r correspondant à une dose léthale de 50 % en 30 jours, les animaux étant sacrifiés au 30^e jour.

ETUDE DES LÉSIONS

1. *Poumons* :

Sur les prélèvements des animaux atomisés, il a été difficile de faire la discrimination entre les effets propres aux radiations ionisantes et ceux dus au « souffle ». Toutefois, les 26 poumons observés présentaient tous des lésions à l'exception de 3. Ces lésions peuvent être groupées sous 3 rubriques :

1^o lésions d'alvéolite et bronchiolite hémorragiques pouvant être rapportées à l'action du « souffle » ;

2^o un processus d'organisation du parenchyme pulmonaire. Ce processus, souvent associé à des lésions congestives des capillaires des cloisons alvéolaires, se manifeste par la présence de plages d'œdème, de zones d'atélectasie avec des cavités alvéolaires comblées par de nombreuses cellules desquamées et des dépôts de fibrine et enfin un envahissement par du tissu collagène. Ces lésions semblent être le fait de processus inflammatoires surajoutés dont l'origine est difficile à préciser, les traumatismes provoqués par le souffle pouvant en partie seulement être incriminés ;

3^o un épaississement marqué des cloisons alvéolaires par hyperplasie des cellules septales (fig. 1). Cette lésion semble bien être la conséquence directe de l'irradiation. Il pourrait s'agir là d'une lésion rentrant dans le cadre du « syndrome d'irritation neuro-végétative » si bien étudié par REILLY (5) et auquel on devrait souvent prêter une plus grande attention en pathologie. Rappelons que ce syndrome groupe :

— les désordres vasomoteurs (proximaux ou distants) succédant à une agression violente des diverses formations de l'appareil neuro-végétatif. Or une explosion atomique constitue une « agression » (et quelle agression). Il convient de signaler à ce sujet que J. DELARUE et GERNEZ-RIEUX ont observé des troubles vaso-moteurs pul-

Nous remercions M. le Professeur DENOIX, Directeur de l'Institut Gustave ROUSSY ainsi que M^{me} DUTREX et ses collaborateurs du Service de Physique, qui nous ont permis d'effectuer ces irradiations.

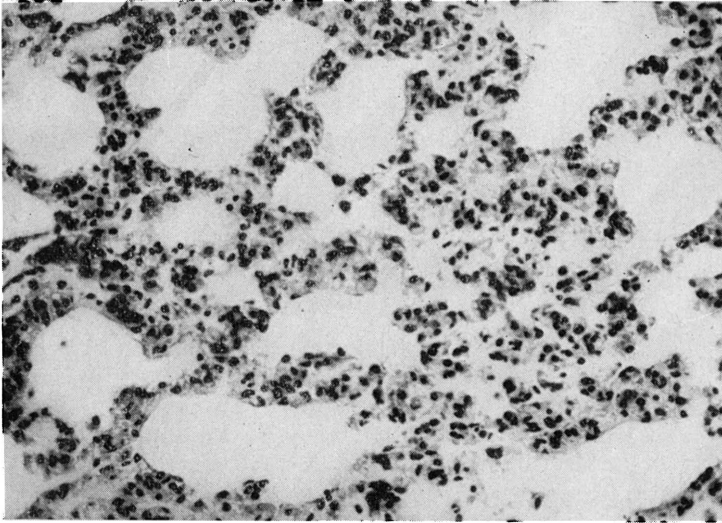


FIG. 1. — Poumon d'animal irradié :
épaississement des cloisons alvéolaires.

monaires avec alvéolite rentrant dans ce cadre et ainsi une partie des phénomènes inflammatoires cités précédemment ne peut-elle pas être attribuée à l'irradiation.

RUMEN DE CHÈVRE

Sur 5 prélèvements provenant d'une chèvre exposée à plus de 800 r, 1 seul était normal, les autres présentaient soit des lésions de l'épithélium de la muqueuse, soit du chorion ou les deux à la fois.

L'épithélium stratifié pavimenteux comprenant à l'état normal 4 à 5 couches de cellules montrait par places un épaississement atteignant souvent 10 couches de cellules. En outre, la zone externe de cet épithélium s'est montrée légèrement plus foncée à la coupe, traduisant un processus de kératinisation avec des cellules en dégénérescence, à noyaux écrasés déformés et tendance à la desquamation.

Le chorion de la muqueuse était par endroits dissocié, œdématisé et on notait la présence de nombreux petits capillaires néoformés.

Cet aspect général de la muqueuse évoque assez bien l'image histologique d'une radiodermite débutante telle qu'on peut en observer en pathologie humaine.

INTESTIN GRÈLE

Nos examens ont porté sur 37 animaux et les lésions observées peuvent être groupées sous 3 rubriques :

— *Chez la chèvre* : l'irradiation à plus de 800 r a amené des lésions sur les villosités qui sont décapées et dépouillées de leur épithélium de revêtement. Sur les glandes de Lieberkuhn, on a pu relever quelques anomalies et monstruosité nucléaires ;

— *chez les rats* : exposés à des doses de rayonnement de 20, 100, 400 et 800 r, aucune lésion n'a été observée sur les 8 préparations examinées. Cependant, on doit mentionner le cas d'un rat mort en 65 jours et ayant reçu 100 r d'irradiation. La préparation est excellente et porte sur tout l'intestin grêle en coupe transversale ; elle montre l'intégrité de l'épithélium de revêtement avec ses hautes cellules cylindriques à plateau strié, on note seulement un nombre un peu plus élevé qu'à la normale de cellules caliciformes à mucus. Toutefois, une remarque s'impose ; chez cet animal, les prélèvements sont trop réduits pour permettre de tirer des conclusions définitives ;

— *chez les cobayes* : irradiés respectivement à 140, 170, 200, 225 et 250 r, les 28 prélèvements observés révèlent des lésions nettes, constantes et souvent très graves, d'ordre congestif et cellulaire.

1° Sur 25 à 30 % des animaux, on observe une amplification du processus mucigène caractérisé par un accroissement du nombre des cellules à mucus tant sur l'épithélium des glandes de Lieberkuhn que sur celui des villosités. Ces cellules à mucus se forment à partir des cellules épithéliales qui subissent la *dégénérescence mucoïde*, le protoplasme est remplacé par une énorme boule de mucus et le noyau est rejeté à la périphérie de la cellule (fig. 2).

2° Dans 75 % des cas l'épithélium de revêtement subit des altérations et des remaniements divers allant de la *disparition des plateaux* striés à la desquamation de lambeaux d'épithélium qui encombrant la lumière de l'intestin (fig. 3).

Tous ces faits attestent une fois de plus la grande sensibilité de l'intestin aux radiations.

Enfin, signalons l'apparition d'un adéno-sarcome chez un rat faiblement atomisé sacrifié au 100^e jour, et la présence d'un épithélioma chez 2 cobayes sacrifiés au 30^e jour. S'agit-il de cas sporadiques, ou au contraire, ces cancers de l'intestin ont-ils été induits par l'irradiation ?

FIG. 2. — Intestin. Surabondance des cellules « caliciformes » mucipares.

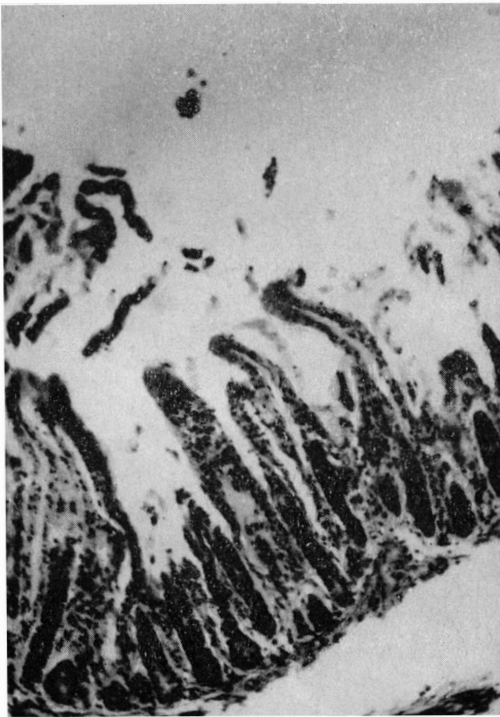
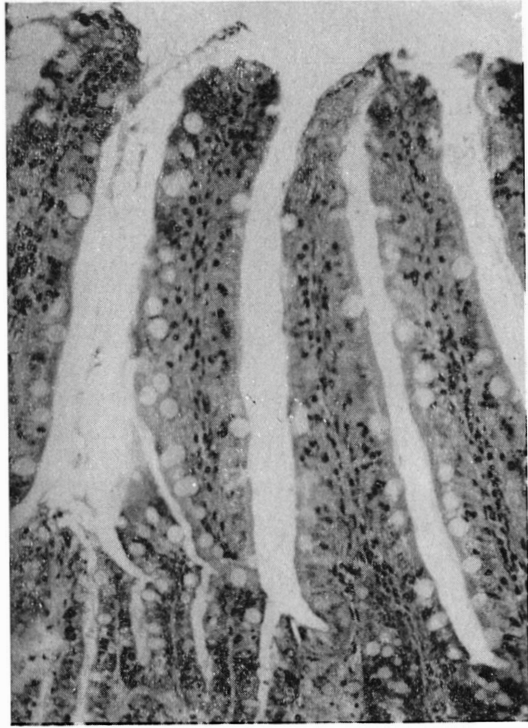


FIG. 3. — Intestin. Desquamation de l'épithélium dont des lambeaux occupent la lumière de l'organe. Villo-sités dénudées.

ORGANES GÉNITAUX

Testicule :

Les divers prélèvements observés ont permis de retrouver la grande sensibilité des éléments cellulaires de la lignée séminale, qui disparaissent momentanément des tubes seminifères par rapport aux noyaux de syncytium de Sertoli qui restent intacts même pour de fortes irradiations. En outre, il a été possible de trouver, parmi les cellules séminales, *la présence d'éléments géants* avec 2 ou 3 noyaux et parfois plus, ou au contraire des *figures de mitoses anormales* (fig. 4) consistant en une répartition inégale des chromosomes aux 2 pôles du fuseau achromatique.

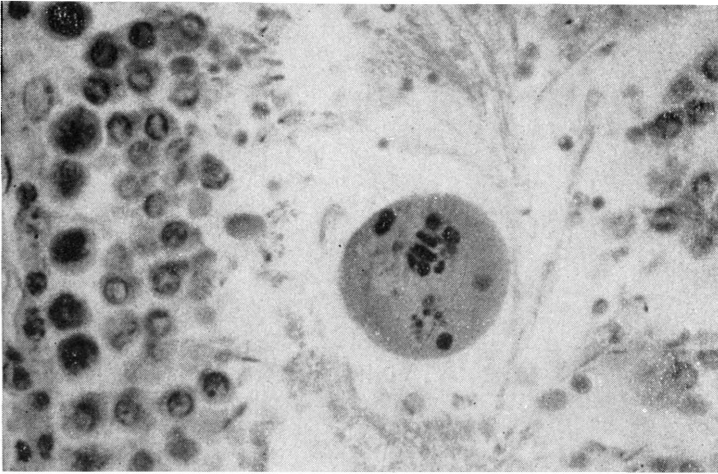


FIG. 4. — Testicule d'animal irradié : cellule séminale géante présentant une répartition inégale des chromosomes à ses pôles.

Ces mêmes anomalies se sont rencontrées chez un cobaye irradié à 140 r mort au 15^e jour et chez un rat irradié à 10 r mort au 70^e jour, sur des testicules par ailleurs normalement peuplés. L'irradiation se montre donc capable d'induire des anomalies dans la division des diverses cellules de la lignée séminale, aboutissant à la création de monstruosité cellulaires.

Nous n'avons relevé aucune lésion sur les cellules de la glande interstitielle.

Ovaire :

Les diverses observations effectuées chez les rats et les cobayes confirment la plus grande sensibilité de l'ovocyte et des cellules folliculaires par rapport aux éléments ayant rôle de glande interstitielle de la thèque interne.

Nous avons relevé une dégénérescence des cellules folliculeuses et de l'ovocyte chez les rats irradiés à plus de 800 r et chez les cobayes irradiés à des doses de 140 à 250 r.

L'ovocyte en particulier se présente rétracté et la membrane pellicule a souvent disparu de même que le noyau.

ORGANES HÉMOPOIÉTIQUES

Rate :

Les corpuscules de Malpighi de la pulpe blanche sont restés normaux et toujours exempts de cette disparition lymphocytaire, si typique des lésions radiantes ; cela, aussi bien sur des rats atomisés à 20 et 100 r que sur des cobayes irradiés à des doses de 140 à 250 r, offrant ainsi un contraste saisissant avec les mêmes organites provenant de rats fortement atomisés à 800 r, où le dépeuplement en éléments lymphoïdes est total et où seule persiste la trame conjonctive-élastique de corpuscule.

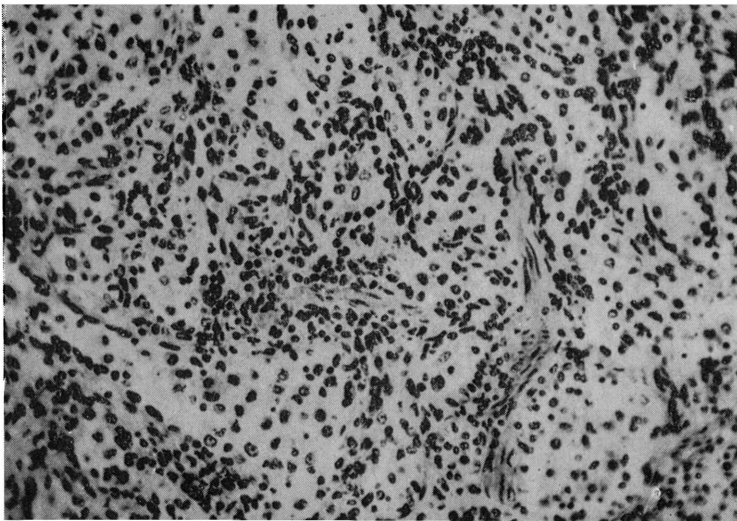


FIG. 5. — Rate. Mobilisation intense des réticulocytes à l'intérieur des sinus de la pulpe rouge (faible grossissement).

Mais, si la pulpe blanche était peu lésée, en revanche, il est une réaction de la pulpe rouge qui s'est avérée constante, c'est l'accroissement et la mobilisation des cellules réticulaires.

Les réticulocytes peuvent, soit rester adhérents aux parois des sinus, soit être mobilisés dans les cavités des sinus. Ils sont alors doués d'un pouvoir pexique prononcé à l'égard des pigments ferriques, granulés d'hémossidérine ou d'hémomélanine qui remplissent le corps cellulaire. La présence en quantité importante de ces éléments, cellules jeunes à potentialités multiples pouvant évoluer vers la lignée myéloïde ou lymphoïde, signe une intense activité de l'organe à partir du 13^e jour qui suit une irradiation de 140 à 250 r chez le cobaye. Il semble donc que ces doses d'irradiation aient stimulé le système réticulo-endothélial de la rate (fig. 6 et 7).

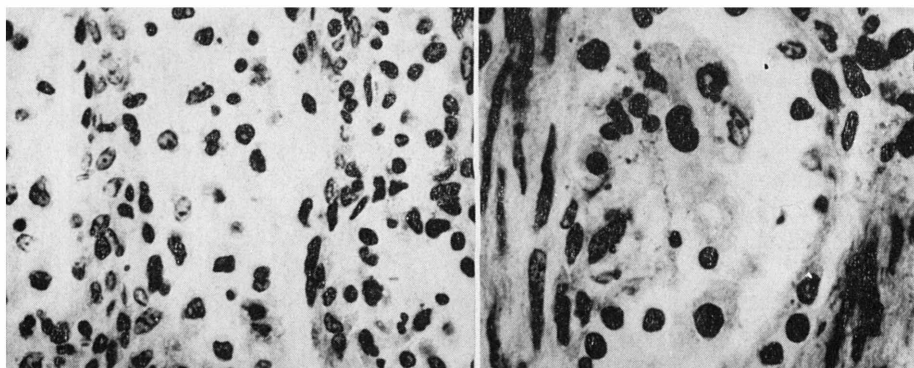


FIG. 6. — Rate. Deux aspects, à un plus fort grossissement, de la mobilisation des réticulocytes dans les sinus. Certains de ces réticulocytes sont encore adhérents aux parois, d'autres libres, occupent la cavité des sinus.

A signaler également la présence de quelques mégacaryocytes. On sait que les mégacaryocytes, cellules souches des plaquettes sanguines ou globulins par désintégration fragmentaire, se rencontrent chez le cobaye adulte exclusivement dans la moelle osseuse hématogène. La présence de ces éléments dans la rate paraît signifier un retour à la fonction initiale de l'organe existant chez le fœtus et qui garde toutes sa potentialité chez l'adulte pour se manifester sous l'effet de l'irradiation.

Ganglions lymphatiques.

Tout comme celui de la rate, le tissu lymphoïde des ganglions lymphatiques est très sensible aux radiations ionisantes. Les modes de réaction que nous avons observés sont de deux ordres :

a) sur des rats fortement atomisés par une explosion (plus de 800 r) : vive réaction vasculaire des sinus radiés avec présence de gros réticulocytes chargés d'hémomélanine (fig. 7). Malgré l'intensité des radiations, les cellules du système réticulo-endothélial ont donc conservé toutes leurs propriétés, ce qui confirmerait l'opinion de TANEFF et STOPANI qui admettent que des doses d'irradiation faible ou moyenne, auraient pour effet de stimuler le S. R. E.,

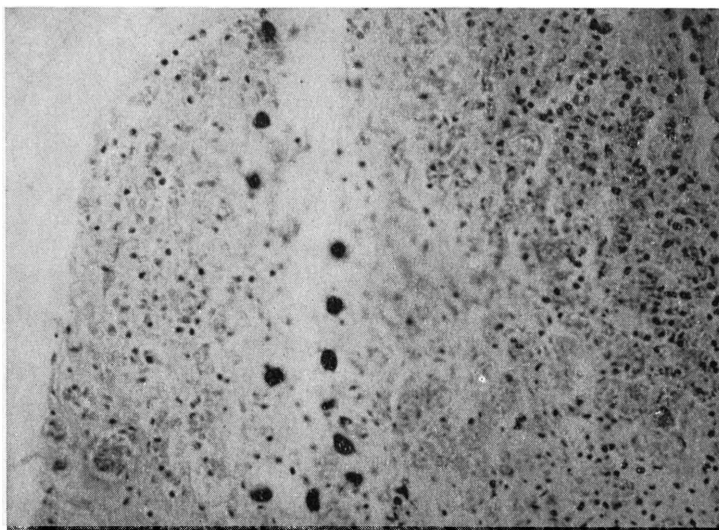


FIG. 7. — Ganglion lymphatique : Rangée de gros réticulocytes bourrés d'hémomélanine sur les parois d'un sinus radié.

b) sur les cobayes, il n'y avait pas d'altération sensible du tissu lymphoïde, mais aux doses de 225 et 250 r, on retrouve ces vives réactions vasculaires avec vaisseaux néoformés qui bouleversent l'architecture du ganglion.

En outre, cette réaction vasculaire s'accompagne presque toujours de l'apparition de nombreux plasmocytes (fig. 8). Cette plasmocytose avait déjà été observée avec une plus grande intensité chez des rats atomisés avec des doses de plus de 800 r. Les plasmocytes, cellules polyédriques à noyau sphérique excentré à chromatine en damier, sont toujours rares et il est même exceptionnel de les trouver dans les ganglions normaux. Ces cellules dérivent de lymphocytes ou de petits mononucléaires. Ils apparaissent à l'occasion de réactions chroniques et dégènèrent sans laisser de traces. La présence de ces éléments en quantité souvent importante chez les animaux irradiés présente un vif intérêt pour plusieurs raisons :

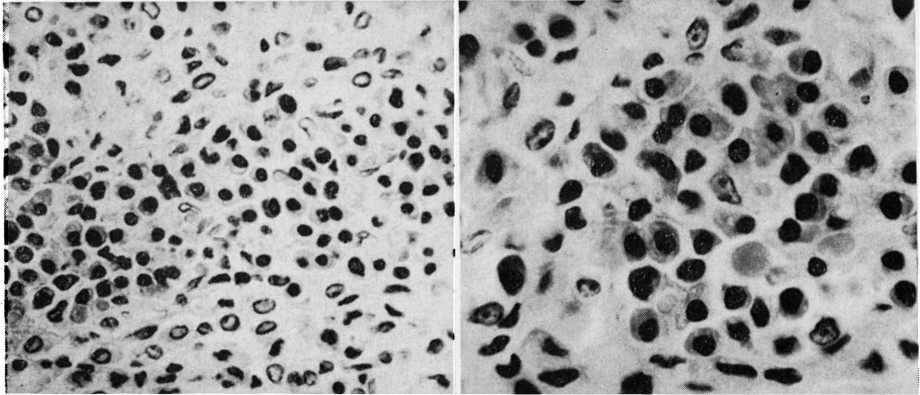


FIG. 8. — Ganglion lymphatique : Apparition de nombreux plasmocytes typiques (noyaux excentrés). A droite : fort grossissement, les cellules à noyaux clairs, sont des cellules réticulaires.

— d'une part, le plasmocyte joue un rôle de plus en plus important dans la physiopathologie de certaines leucoses dites à « plasmocytes »,

— d'autre part, en immunologie, le plasmocyte est considéré comme l'élément sécréteur de gamma-globulines, G. MATHÉ et J. BERNARD (6) écrivent : « étant donné le rôle particulièrement important des plasmocytes dans la production des anticorps, il serait intéressant d'étudier la sensibilité des cellules de cette lignée aux radiations ... ».

S'il nous était permis de formuler une hypothèse relative à l'apparition de ces plasmocytes chez les animaux irradiés, nous dirions qu'elle représente une sorte de réaction secondaire de l'organisme aux effets radiants. Et cette hypothèse semble trouver quelque crédit, d'une manière indirecte, dans les récents et remarquables travaux de J. HAMBURGER et Coll. (2).

On sait que ces auteurs ont entrepris de traiter, chez l'homme, des néphropathies incurables par le moyen d'une greffe rénale, l'opération étant précédée par une irradiation totale du receveur. Or à la faveur des néphrectomies des reins lésés, les mêmes auteurs ont pu effectuer des biopsies des reins greffés depuis plusieurs mois et c'est l'histologie de ces greffons qui représente pour nous le plus vif intérêt. En effet, à côté de glomérules et de tubes urinifères de structure normale, il existait, dans 3 cas, une infiltration cellulaire relativement discrète, mais de type nettement lymphoïde, cellules nor-

malisées, plusieurs présentant des caractères morphologiques de cellules plasmocytaires. J. HAMBURGER et Coll. insistent à juste titre sur l'importance de cet aspect histologique et sur le caractère constant de cette « infiltration cellulaire ». Cette réaction est trop atténuée pour permettre le rejet total du transplant, elle réalise plutôt une sorte « d'état d'équilibre stable entre le transplant et son hôte ». Nous retiendrons de ces faits :

- l'importance reconnue à l'histologie des reins greffés,
- l'apparition, dans ces reins, d'un tissu réactionnel de type lymphoïde et plasmocytaire.

En résumé, tout semble se passer comme si, dans un organisme préalablement irradié, l'apparition de plasmocytes *présidait à la sécrétion de nouveaux anticorps* dans le but de ramener la proportion de ces anticorps à un taux d'équilibre qu'avait compromis l'irradiation.

Cette étude des modifications des organes hémo-poïétiques sous l'effet des irradiations présente un intérêt primordial par les répercussions sanguines qui en dérivent. Chez l'homme, l'état de ces organes est la cause principale de la période de crise survenant de la 4^e à la 7^e semaine après irradiation. Ce fait a été bien observé par JAMMET et Coll. (3 et 5) chez les physiciens yougoslaves du Centre d'Etudes Nucléaires de Vinča le 15 octobre 1958. Se basant sur des études faites chez l'animal, ces auteurs ont tout d'abord pensé obtenir une remontée des cellules sanguines par essai de greffes de cellules myéloïdes embryonnaires au 14^e jour après l'irradiation chez le patient le plus irradié. Il reçut 4 milliards 260 millions de cellules libres nucléées extraites de la rate et du foie d'un prématuré mort quelques heures après sa naissance, d'âge foetal de 5 mois, le prélèvement des organes ayant eu lieu quelques minutes après la mort. Les cellules furent injectées par voie intra-veineuse sans incident.

Malheureusement, il ne s'en suivit aucune remontée du taux des cellules sanguines. Mais ces auteurs pensent pouvoir attribuer ce fait à ce que les cellules embryonnaires étaient encore trop indifférenciées et que la maturation n'avait pas eu le temps de se faire. C'est pourquoi, chez les autres malades, ils ont effectué la transfusion de cellules médullaires prélevées chez des donneurs adultes de phénotype aussi voisin que possible de celui des malades. Cette fois la prise de la greffe hémo-poïétique s'est traduite par une remontée spectaculaire des cellules de la lignée myéloïde et par une amélioration remarquable de l'état clinique.

Ces faits font apparaître toute l'importance des cellules souches

pour l'avenir de la régénération des cellules sanguines. On peut émettre l'hypothèse que chez un individu fortement irradié, ces cellules sont pour la plus grande partie détruites (il y avait aplasie médullaire quasi totale chez ces malades), d'où la nécessité d'en apporter de nouvelles par transfusion ; par contre, chez un individu moins irradié, ces cellules assez résistantes sont peu touchées et sont capables d'amener la régénération. Mais dans tous les cas, chez un individu irradié, lorsque les cellules souches sont présentes en nombre suffisant, elles semblent acquérir une intense activité de division et de maturation.

Glande surrénale.

Sur la cortico-surrénale, on peut faire deux constats histologiques essentiels :

— une vive congestion, avec parfois des microhémorragies, localisée sur la zone fasciculée mais pouvant envahir toute la glande, surtout chez les rats fortement atomisés et à un moindre degré chez les cobayes.

— la présence de grosses enclaves lipidiques, dans la zone fasciculée chez les cobayes (fig. 9). Ces mêmes lésions se sont également rencontrées dans le foie de la chèvre et des rats atomisés, chez qui elles semblent représenter une manifestation de souffrance de la cellule hépatique qui réagit à l'intoxication de l'organisme par des cellules lésées, cette lésion pouvant être provoquée par d'autres stress (1).

Comment interpréter la présence de ces lésions sur la cortico-surrénale ?

Ces deux aspects représentent-ils le *substratum anatomo-pathologique d'un état réactionnel* de la glande à l'irradiation ? et tout d'abord, que sait-on de cet état réactionnel ? Un certain nombre d'expériences permettent de répondre à cette question. Résumons-les très brièvement :

— la surrénalectomie augmente la radiosensibilité du rat. En contre partie, la protection des surrénales par écran de plomb, de même que les injections compensatrices d'hormones cortico-surrénales, accroissent la résistance aux radiations ;

— en outre, l'irradiation totale détermine des modifications dans la sécrétion des glyco-corticoïdes et des 17 céto-stéroïdes comme en témoignent d'une part, l'augmentation du glycogène hépatique et d'autre part, une excrétion urinaire accrue des 17 céto-stéroïdes ;

— on peut donc en conclure avec M. MAROIS que les surrénales prennent une part active dans la réaction opposée par l'organisme aux effets des radiations et il est permis de supposer que les lésions observées sur cette glande sont en rapport avec les troubles décelés par les faits expérimentaux.

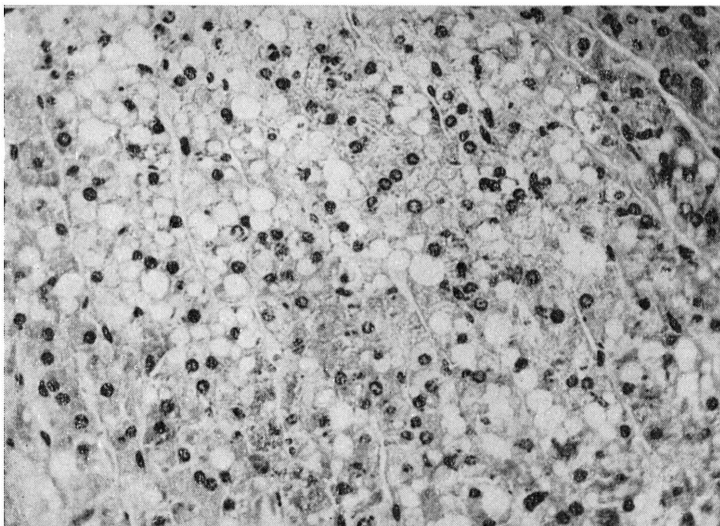


FIG. 9. — Cortico-surrénale de cobaye irradié : travées cellulaires de la zone fasciculée ; certains spongiocytes ont conservé leur structure finement spumeuse. La plupart des autres cellules sont occupées par une ou plusieurs grosses boules lipidiques.

* * *

Tels sont les faits histopathologiques que nous avons pu relever. Dans les cas où l'intensité des radiations a été insuffisante pour provoquer des lésions caractéristiques des effets ionisants, les modifications histologiques observées constituent les prémices de lésions véritables. Quoi qu'il en soit, ces constatations demandent à être complétées par des recherches que nous comptons bien poursuivre et dont les résultats feront l'objet de relations ultérieures.

*(Laboratoire de Radiodétection et de Radiodécontamination
du Service Biologique et Vétérinaire de la 1^{re} Région Militaire.
Ecole Militaire, Paris (7^e).*

BIBLIOGRAPHIE.

1. GALLIEN-LARTIGUE (O.). — Modifications apportées par l'irradiation X aux lipides et quelques autres constituants du foie de cobaye
Thèse Faculté des Sciences, Paris, Dermont, 1959.
2. HAMBURGER (J.), VAYSSE (J.), CROSNIER (J.), AUBERT (J.), DORMONT (J.). — Homotransplantation rénale chez l'homme. *Presse Médicale*, 1962, **70**, 14, 671.
3. JAMMET (H.), MATHÉ (G.), PENDIC (B.), DUPLAN (J. F.), MAUPIN (B.), LATARJET (R.), KALIC (D.), SCHWARZENBERG (L.), DJUKIC (Z.) et VIGNE (J.). — Etude de six cas d'irradiation totale aiguë accidentelle, *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.* 1959, 4, 210-225.
4. LACASSAGNE (A.) et GRICOUROFF (G.). — Action des radiations ionisantes sur l'organisme, Masson, Paris, 1956.
5. MATHÉ (G.), JAMMET (H.), PENDIC (B.), SCHWARZENBERG (L.), DUPLAN (J. F.), MAUPIN (B.), LATARJET (R.), LARRIEU (M. J.), KALIC (D.) et DJUKIC (Z.). — Transfusions et greffes de moelle osseuse homologues chez des humains irradiés à haute dose accidentellement. *Rev. Franç. Et. Clin. et Biol.*, 1959, 4, 226.
6. MATHÉ (G.) et BERNARD (J.). — La sensibilité aux radiations ionisantes des cellules normales du sang et des organes hématopoïétiques. Lésions provoquées par les radiations ionisantes (Collection « Actualités anatomo-pathologiques »), Paris, Masson, 1960.
7. REILLY (J.). — L'irritation neuro-végétative et son rôle en pathologie. *C. R. Soc. Biol.*, 1954, 148 (n° 15-16-17-18).