

# IMPORTANCE DE L'AUGMENTATION DU NOMBRE DES LYMPHOCYTES BINUCLÉÉS POUR LA BIODÉTECTION DES FAIBLES DOSES DE RADIATIONS IONISANTES

B. PENDIĆ\* et V. TOMIN

Service de Protection Médicale. Institut des sciences nucléaires "Boris Kidrič"—Vinča, Yougoslavie

**Résumé**—On présente les résultats obtenus lors de l'observation des lymphocytes binucléés (BnL) dans le sang périphérique chez quatre groupes d'individus exposés à de faibles doses de radiations ionisantes.

Chez les individus du premier groupe, où la dose de radiation gamma prise par le corps entier, lors de l'irradiation unique, était de l'ordre du rad, on a constaté une augmentation statistiquement significative de BnL au cours de la deuxième semaine après l'irradiation.

Dans le deuxième groupe, où l'exposition professionnelle en continu aux doses de radiations ionisantes restait dans les limites tolérables, on a constaté aussi l'augmentation de BnL par rapport au groupe témoin.

Dans le troisième et le quatrième groupes, où l'irradiation partielle du corps provenait de la radioscopie diagnostique du poumonet où le rayonnement X mesuré dans l'air au niveau de la peau était 2 R et 6 R, l'augmentation de BnL n'a pas été constatée.

On a discuté dans ce rapport le caractère de certitude de ce test hématologique pour la biodétection des faibles doses de radiations ionisantes.

## INTRODUCTION

Les modifications hématologiques représentent souvent la première indication des effets biologiques dues aux radiations ionisantes.<sup>(1)</sup> Elles peuvent être classées en deux groupes: modifications quantitatives du nombre et du rapport numérique des éléments du sang périphérique et de la moelle osseuse et modifications qualitatives morphologiques des cellules sanguines.

Dans le cas d'une exposition à de faibles doses d'irradiation, ne dépassant pas les doses tolérables, les modifications quantitatives apparaissent d'habitude au bout de plusieurs années. C'est alors que ces individus présentent, comme le dit Lacassagne,<sup>(2)</sup> "l'image sanguine d'un radiologue", manifestée par une anémie modérée de type macrocytaire, par la leucopénie avec une lymphocytose relative et une thrombocytose. Les tests quantitatifs très intéressants pour l'étude des groupes particuliers, peuvent être dif-

\* Hôpital de la Ville, 172 rue Bajce Sekulica, Belgrade.

ficilement appliqués au contrôle individuel, étant donné les variations physiologiques importantes.

Modifications qualitatives: 1. modifications de la structure du noyau de la souche leucocytaire du sang périphérique et des cellules médullaires; 2. apparition des cellules jeunes de la souche monocytaire avec une monocytose modérée; 3. apparition des lymphocytes binucléés et bilobés, des lymphocytes avec des fragments du noyau; 4. apparition des cellules mononucléées basophiles; 5. apparition des cellules de la souche érythrocytaire avec le noyau dans le sang périphérique et 6. aberrations chromosomiques des cellules sanguines. Tous ces phénomènes peuvent servir comme indicateurs dans la biodétection de faibles doses d'irradiation.<sup>(3)</sup>

L'observation du phénomène des lymphocytes binucléés (BnL) dans le sang périphérique et des aberrations chromosomiques dans les leucocytes du sang et des cellules médullaires est très intéressante pour l'étude des effets biologiques.

L'accroissement du nombre de BnL dans le

sang périphérique chez des individus soumis à de faibles doses de radiations ionisantes, révélé d'abord par Ingram, (4-6) a été confirmé aussi par d'autres auteurs. (3, 7-11) Nous avons observé le même phénomène dans nos travaux précédents. (12) La croissance de BnL a lieu chez des individus chroniquement soumis à de faibles doses d'irradiation. (7, 8) Après avoir examiné les sujets professionnellement exposés de 0,017-0,079 R par semaine au cours de trois ans, Blazekova (11) a aussi constaté une croissance de BnL statistiquement significative. L'exposition unique du corps total aux doses de l'ordre de 1 R provoque l'accroissement transitoire de BnL, le plus important au cours de la deuxième semaine après l'irradiation. (7, 12) Les expériences effectuées sur des animaux ont donné des résultats qui sont en bon accord avec ceux obtenus sur des humains.

Il est à souligner que le nombre de BnL accru n'est pas dû seulement à l'irradiation, mais aussi, dans certains cas, à quelques maladies virales, à la leucémie lymphatique et lors du traitement à de fortes doses de cortisone et d'antibiotiques.

#### MATÉRIEL ET MÉTHODE

Ce rapport présente les résultats de l'étude relatifs au phénomène de BnL observé chez quatre groupes des individus exposés à l'irradiation.

1<sup>er</sup> groupe, exposition unique du corps total aux rayonnements gamma de 1 à 3 R, reçus lors des travaux de maintenance au réacteur RA de notre Institut.

2<sup>ème</sup> groupe. Ce groupe comprend les sujets ayant été professionnellement soumis en continu à de faibles doses d'irradiation. Le temps d'exposition a été de 1 à 10 ans, et la dose moyenne par an pour tout le groupe 2,268 R.

3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> groupes, exposition partielle aux rayons X, lors de la radioscopie du poumon à titre diagnostique. Les individus examinés n'ont pas été soumis aux radiations ionisantes au cours de la dernière année. La radioscopie du poumon a été faite à l'appareil de type "Morava". Les conditions de l'exposition ont été les suivantes: 65 kV, 3 mA, temps d'exposition pour le troisième groupe—20 secondes, et pour le quatrième—1 minute. La dose d'exposition a été mesurée dans l'air au niveau de la peau au milieu du thorax au moyen de la chambre

d'ionisation Victorin. Elle est de l'ordre de 2 R et 6 R respectivement. Les mesures ont été effectuées par le Service de Protection contre les Radiations de notre Institut.

Le groupe témoin comprend 10 hommes et 10 femmes. Tous ces individus ont été en état de santé satisfaisant, n'ayant pas été atteints de maladies virales ou de maladies aiguës pendant la période de contrôle. Ils n'ont subi aucune irradiation au cours de la dernière année.

Les échantillons de sang des 1<sup>er</sup>, 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> groupes ont été prélevés tous les trois jours après l'irradiation au cours d'un mois. Les frottis ont été préparés par la méthode habituelle et colorés selon Papenheim. On a compté pour chaque date au moins 10.000 lymphocytes. Pour choisir les BnL le critérium suivant est adopté: le lymphocyte binucléé est une cellule un peu plus grande que celle du jeune lymphocyte, contenant deux noyaux de même taille, lesquels ressemblent au noyau des lymphocytes normaux. Ces deux masses nucléaires sont complètement séparées (Figs. 1 et 2). On n'a pris en considération que les BnL qui correspondent à cette description.

#### RÉSULTATS ET DISCUSSION

Chez le groupe témoin, tableau 1, le taux moyen est  $0,90 \pm 0,32$  BnL à 10.000 lymphocytes, ce qui est en accord avec les résultats de Dobson, (15) qui a aussi fait la différenciation des

Tableau 1.

#### GROUPE TÉMOIN BnL à 10.000 Ly

hommes	femmes
0,40	0,96
0,70	0,97
0,77	0,74
0,73	1,40
1,11	0,92
1,02	0,60
1,00	1,00
1,00	1,02
1,58	0,00
1,00	1,00

M = 0,90

SD =  $\pm 0,32$

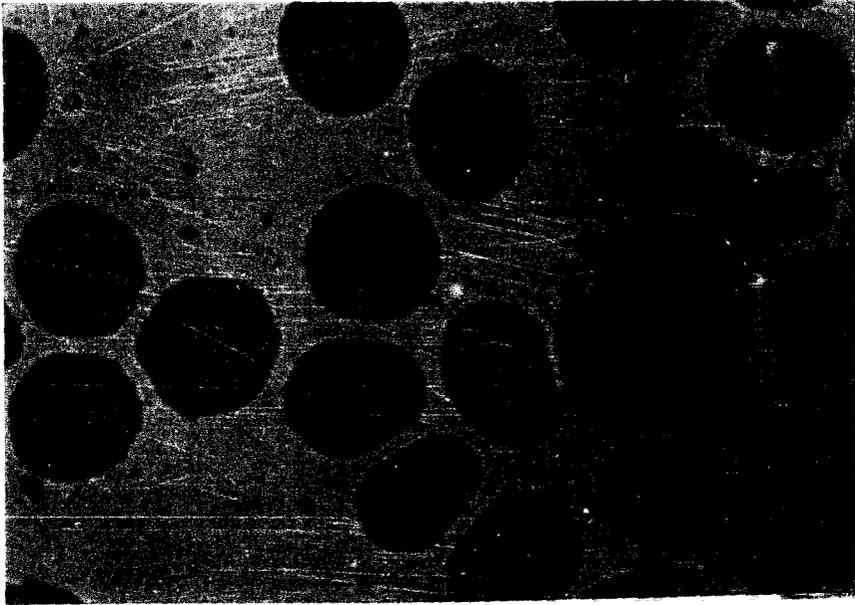


FIG. 1.

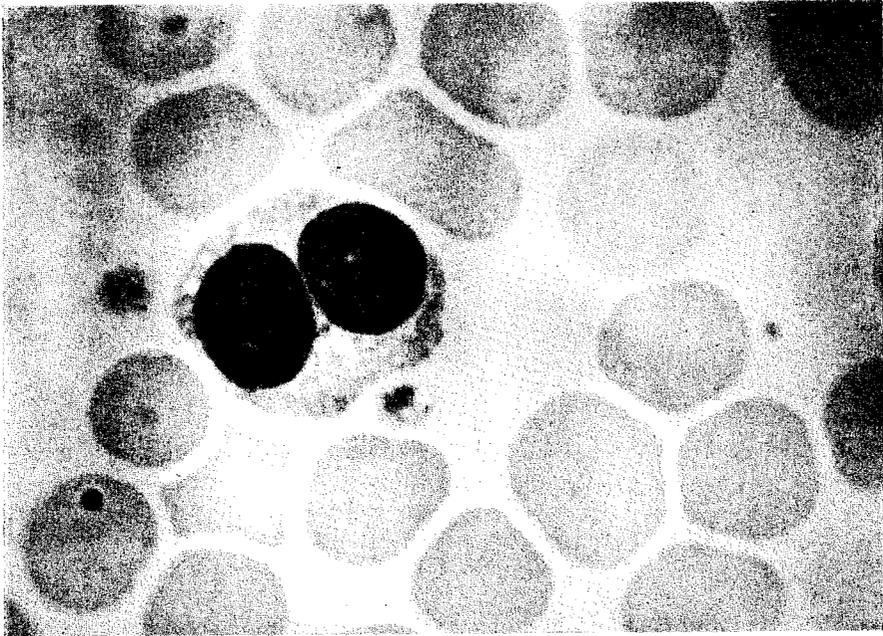


FIG. 2.

préparations natives. Ingram et Taranger<sup>(6, 16)</sup> ont révélé un taux élevé sur les frottis enrichis des sujets non exposés. Nous n'avons pas expérimenté avec des frottis des leucocytes enrichis, parce que nous avons constaté dans les travaux précédents que les méthodes utilisant la centrifugation changent le pourcentage des leucocytes dans la formule leucocytaire, car les petits lymphocytes mûrs étant perdus dans le sédiment. Nous n'avons pas constaté d'influence du sexe sur le nombre de BnL, comme il a été remarqué par Taranger et Davydoff.<sup>(16)</sup> L'âge

chez les témoins. Bien que la croissance de BnL soit statistiquement significative pour le groupe entier, on ne peut pas affirmer que la dose inférieure à 1 R, lors de l'irradiation unique, puisse déclencher la croissance de BnL compte tenu d'une distribution non uniforme. La dose seuil de cette réaction, d'après nos expériences, est certainement supérieure à 1 R. Les différences constatées plaident en faveur d'une réaction individuelle dont il faut tenir compte lors de l'évaluation des effets biologiques.

Le tableau 3 présente les résultats des sujets

Tableau 2.  
GROUPE 1<sup>er</sup>  
BnL à 10.000 Ly

	Dose en R	Semaines après irradiation		
		I semaine	II semaines	III et IV semaines
1.	1 à 3	1,50	4,50	2,00
2.		1,50	3,23	0,75
3.		0,96	2,76	1,84
4.		2,00	3,65	1,02
5.		1,66	3,63	1,84
6.		0,60	3,03	0,60
7.		0,60	2,42	0,60
8.		1,05	1,09	1,11
9.		0,50	0,60	0,25

M = 1,15    M = 2,77    M = 1,11  
SD = ± 0,50    SD = ± 1,13    SD = ± 0,59  
P 0,10    P 0,002    P 0,10

des sujets examinés n'influence pas non plus le nombre de BnL dans le sang.

Le tableau 2 présente les résultats obtenus lors de l'observation du phénomène de BnL chez le premier groupe des individus examinés dont la dose d'irradiation était de 1 à 3 R. Une croissance remarquable est constatée au cours de la deuxième semaine après l'irradiation, comme il a été déjà révélé par d'autres auteurs aussi<sup>(7, 8, 13)</sup> Cette croissance est à peu près quatre fois plus grande chez les premiers 7 individus que celle des témoins. Les deux derniers individus n'ont présenté aucune réaction de BnL et le nombre, de ceux-ci au cours de l'examen, ne différait guère de celui qui a été constaté

professionnellement soumis aux radiations ionisantes. On y constate une croissance statistiquement significative de BnL, ce qui est en accord avec les observations d'Ingram<sup>(6)</sup> et de Blazekova.<sup>(11)</sup>

Les tableaux 4 et 5 présentent les résultats des troisième et quatrième groupes des individus examinés. L'irradiation partielle du corps, radioscopie du poumon, où la dose des rayons X varie de 2 et 6 R, n'a pas provoqué la croissance de BnL dans le sang périphérique.

L'apparition de BnL due à d'autres effets nocifs, outre l'irradiation, indique qu'il s'agit peut-être de la réaction stress du tissu lymphoïde à l'irradiation. Examinant la teneur de BnL en

Tableau 3.  
GROUPE 2<sup>ème</sup>

	Dose en R Moyenne annuelle	BnL à 10.000 Ly	Temps d'expo- sition en années
1.	4,320	4,91	1
2.	1,185	2,15	2
3.	2,207	4,76	3
4.	2,050	2,68	3
5.	1,850	3,64	3
6.	1,566	6,11	3
7.	2,420	1,95	3
8.	2,941	6,45	3
9.	1,880	2,87	3
10.	1,770	3,85	3
11.	3,475	6,57	10
12.	2,110	1,86	3
13.	2,000	2,60	3
14.	2,000	2,00	3

M = 2,268

M = 3,74  
SD = ± 1,66  
P 0.001

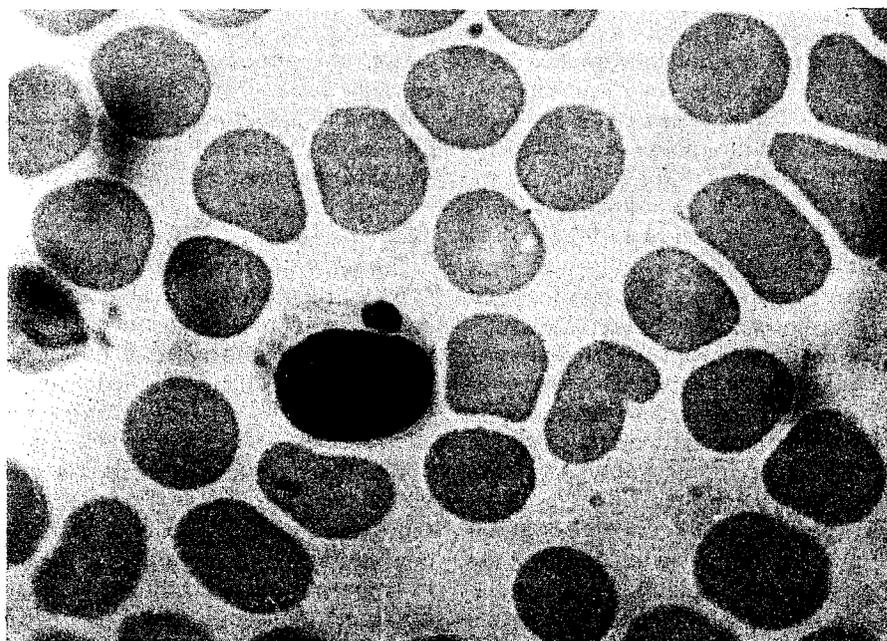


FIG. 3.

Tableau 4.  
GROUPE 3<sup>ème</sup>  
BnL à 10.000 Ly

	Dose en R	Semaines après irradiation		
		I semaine	II semaines	III et IV semaines
1.	2	1,00	1,00	0,50
2.		1,49	1,63	1,00
3.		0,50	1,66	0,50
4.		0,84	0,97	0,91
5.		1,29	1,97	1,93
6.		0,00	0,66	0,00
7.		0,33	1,64	1,50
8.		0,97	0,00	0,49
9.		0,00	0,00	0,50
		M = 0,71 SD = ± 0,48 P 0,10	M = 1,06 SD = ± 0,65 P 0,10	M = 0,81 SD = ± 0,53 P 0,10

ADN, Dobson<sup>(15)</sup> suggère qu'il s'agit probablement de la teneur lymphatique normale de BnL en ADN. Il traite les BnL comme des cellules dyploïdes, ce qui plaide en faveur de la division amyototique du noyau. Il considère que leur apparition est la conséquence de la réaction stress. Compte tenu des données insuffisantes, on ne peut pas considérer cette constatation comme définitive. Dans le cas de faibles doses, nous avons tendance à interpréter le phénomène d'apparition de BnL comme un effet direct de l'irradiation sur l'appareil mytotique de la cellule. D'après Schrek,<sup>(17)</sup> Policard,<sup>(18)</sup> Mathé<sup>(19)</sup> aussi les modifications des lymphocytes sont provoquées par l'irradiation. Pour le moment on ne peut pas encore déterminer si le phénomène de BnL est directement provoqué par l'effet de l'irradiation sur l'appareil mytotique—effet génétique, ou s'il est la conséquence de la réaction stress. En étudiant parallèlement le phénomène de BnL et des aberrations chromosomiques dans les leucocytes du sang périphérique (il s'agit en réalité des aberrations chromosomiques des lymphocytes<sup>(20)</sup>) chez des mêmes sujets, nous avons observé une corrélation assez nette entre ces deux phénomènes.

Bien qu'on sache d'après la radiobiologie que les effets de l'irradiation à dose égale sont bien

plus importants dans le cas de l'exposition totale que lors d'une exposition partielle, on n'est pas à même d'expliquer de façon satisfaisante les différences du nombre de BnL, observées lors de l'exposition totale ou partielle à doses pratiquement égales.

Lors du comptage différentiel des éléments sanguins on a observé aussi d'autres modifications morphologiques, telles que: apparition d'un nombre élevé de lymphocytes bilobés et de lymphocytes avec fragments de noyau (Fig. 3) et apparition d'un grand nombre de cellules mononucléées basophiles.

Ingram<sup>(8)</sup> a souligné l'importance de BnL non seulement en tant que biodétecteur de faibles doses d'irradiation, mais aussi en tant que pronostic d'un nombre élevé de BnL sur l'effet latent d'irradiation—effet leucémogène.

#### CONCLUSION

Bien que l'apparition de BnL ne soit pas caractéristique pour l'irradiation,—à l'exception de toutes les autres influences possibles, ce qui était le cas dans notre rapport—l'observation de la croissance de leur nombre dans le sang périphérique peut être utilisé comme indicateur assez sensible de l'exposition du corps total à de faibles doses d'irradiation lors de l'exposition