PREMIER MINISTRE
COMMISSARIAT A
L'ÉNERGIE ATOMIQUE

C E A -R 2874

ACTION DE 50 R DE RAYONS X SUR LA FONCTION DE REPRODUCTION DES SOURIS DE RACE C3H INFLUENCE DU FRACTIONNEMENT ACTION DE LA REPETITION DES IRRADIATIONS AU COURS DES GENERATIONS SUCCESSIVES

par

Denise ALIX

Rapport C E A - R 2874

1965
Ca

CENTRE D'ETUDES
NUCLEAIRES DE GRENOBLE

CEA-R 2874 - ALIX Denise

ACTION DE 50 R DE RAYONS X SUR LA FONCTION DE REPRODUCTION DES SOURIS DE RACE C3H - INFLUENCE DU FRACTIONNEMENT. ACTION DE LA REPETITION DES IRRADIATIONS AU COURS DES GENERATIONS SUCCESSIVES

Sommaire. - L'action d'une exposition aux rayons X de souris de race C3H a été étudiée du point de vue des effets produits sur la fonction reproductrice. La méthode utilisée fut la suivante : doses administrées en irradiation unique : 20 - 30 - 40 et 50 R/séance, en irradiations fractionnées : 50 R au total en 2 - 5 - 10 ou 25 séances réparties en un mois. Les descendants ont été irradiés aux mêmes doses que leurs parents, en maintenant la consanguinité. Un traitement statistique des résultats a été effectué dont on a pu conclure :

1°) Chez les couples ayant reçu une seule exposition de 50 R ou deux expositions de 25 R à intervalle d'un mois les résultats sont comparables. Le fractionnement n'entraînant aucune atténuation de l'action des rayons X.

./.

CEA-R 2874 - ALIX Denise

ACTION OF 50 R X-RAY DOSES ON THE BREEDING FUNCTION OF C3H STRAIN MICE - EFFECT OF SPLITTING THE DOSE, ACTION OF REPEATED IRRADIATIONS ON SUCCESSIVE GENERATIONS

Summary. - X-rays exposure effect was studied on C3H strain mice, at the standpoint of the effects produced on breeding function. The méthod used with this purpose was the following : single doses 20 - 30 - 40 and 50 R/dose, fractionnal doses : 50 R/total dose, divided in 2 - 5 - 10 or 25 irradiations distributed in one month duration. The offsprings were irradiated at the same doses than the parents, consanguinity being maintained.

Statistical treatment of results was carried out, that led at the following conclusions :

1°) Couples receiving single exposure of 50 R or two exposures of 25 R at one month interval give comparable results. Fractional doses do not involve the slightest diminution of X-rays effect.

./.

2°) Une exposition de 30 R entraîne une baisse de fécondité, avec augmentation des avortements. La fécondité des couples irradiés à 20 R reste inférieure à celle des témoins.

3°) Après 10 fois 5 R et 25 fois 2 R, le nombre des avortements est le plus élevé. La fonction ovarienne est particulièrement sensible aux rayons X ; on peut penser que 25 fois 2 R entraînent des lésions qui conditionnent la non-viabilité des produits de conception, des doses plus faibles pourront être mutagènes et entraîner la naissance d'individus dont le génotype est modifié.

1965 26 p.

Commissariat à l'Energie Atomique - France

2°) 30 R exposure brings about a decrease in fertility, with an increase in abortions. Fertility of 20 R irradiated couples remains below controls.

3°) After ten times 5 R and twenty-five 2 R, the number of abortions is the largest. Ovarian function is particularly sensitive to X-rays ; one may think that twenty-five 2 R give injuries conditioning non-viability of conception products, smaller doses should produce mutations and yield births of altered genotype individuals.

1965 26 p.

Commissariat à l'Energie Atomique - France

Les rapports du COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE sont, à partir du n° 2200, en vente à la Documentation Française, Secrétariat Général du Gouvernement, Direction de la Documentation, 16, rue Lord Byron, PARIS VIIIème.

The C.E.A. reports starting with n° 2200 are available at the Documentation Française, Secrétariat Général du Gouvernement, Direction de la Documentation, 16, rue Lord Byron, PARIS VIIIème.

- Rapport CEA-R 2874 -

Centre d'Etudes Nucléaires de Grenoble

ACTION DE 50 R DE RAYONS X SUR LA FONCTION DE REPRODUCTION DES SOURIS DE RACE C3H INFLUENCE DU FRACTIONNEMENT ACTION DE LA REPETITION DES IRRADIATIONS AU COURS DES GENERATIONS SUCCESSIVES

par

Denise ALIX

- Décembre 1965 -

ACTION DE 50 R DE RAYONS X
SUR LA FONCTION DE REPRODUCTION DES SOURIS DE RACE C3H
INFLUENCE DU FRACTIONNEMENT
ACTION DE LA REPETITION DES IRRADIATIONS
AU COURS DES GENERATIONS SUCCESSIVES

INTRODUCTION

L'action destructrice des rayons X sur les follicules ovariens, aboutissant à la stérilité des femelles irradiées a été signalée presque simultanément dès 1905 par HALBERSTAEDER, d'une part, et par BERGONIE, TRIBONDEAU et RECAMIER d'autre part, qui ont, les uns et les autres utilisé la lapine comme animal d'expérience. Mais plus tard se manifesteront certains désaccords dans les conclusions des auteurs qui étudièrent cette question, dont sont responsables les différences de réponse des espèces animales expérimentées. En 1935, FELS mit en évidence l'écart considérable de radiosensibilité entre l'ovaire de la rate qui n'est complètement stérilisée qu'après 3000 R et celui de la souris dont tous les follicules disparaissent après une irradiation à 150 R.

Depuis, les travaux se multiplièrent, cherchant à préciser les manifestations de l'action stérilisante des rayons X chez la souris.

Une publication de SANDERSON et STEARNER (1955) confirme l'extrême radiosensibilité de l'ovaire de souris ; en effet, ces auteurs constatent que 100 R de rayons X en irradiation totale entraînent une stérilité définitive, que 50 et 75 R donnent 5 pour cent de stérilité complète au 3ème accouplement et que 25 et 10 R provoquent une diminution du nombre des portées, une augmentation du nombre des avortements et la stérilité de quelques couples. L'année suivante, RUGH et WOLFF confirment ces résultats, établissant qu'aucune dose de rayons X comprise entre 50 et 350 R ne provoque de stérilité immédiate et que 50 R entraînent une stérilité complète en 11 semaines. Ils constatent en outre que 30 R en 3 séances hebdomadaires de 10 R chacune peuvent provoquer une stérilité définitive par atrésie folliculaire. A son tour, LANGERDORF (1957) stérilise des souris femelles en les irradiant à 200 R au total à raison de 2,5 R/jour.

L'ensemble de ces publications traitait d'irradiations aux rayons X, de courte durée. En 1958, un travail de L. BRAUCH-RUSSEL et FREEMAN a opposé l'action d'une irradiation continue γ de 100 R poursuivie pendant une semaine et celle de 50 R de rayons X en 5 séances quotidiennes de 10 R. C'est ce dernier mode d'irradiation qui s'est avéré,

de beaucoup, le plus nocif. Les publications parues en 1959 de COLE, HEBERMAYER et STOLAN, de MOLE, de BRAUCH-RUSSEL, STELZNER et RUSSEL, confirment ces premiers résultats et précisent que l'action nocive sur les capacités reproductrices des souris femelles est d'autant plus réduite par le fractionnement, que celui-ci est plus marqué et que, à doses égales dans le même laps de temps, l'irradiation continue est celle qui a le moins d'effets stérilisants.

En 1963, PETERS et LEVY montrent que la sensibilité ovarienne aux rayons X varie avec l'âge ; en irradiant à 20 R des souris de moins de 2 mois, ces auteurs obtiennent 74 pour cent de stérilité ultérieure si les souris sont âgées de 3 semaines et 2 pour cent seulement si elles ont 35 jours au moment du traitement.

Jusqu'à maintenant, peu de publications ont été consacrées à l'étude de l'action de la répétition des irradiations au cours des générations. SPALDING et ses collaborateurs irradient les mâles, en une seule séance à 200 R, alors que STADLER et GOWEN utilisent l'irradiation γ continue des couples reproducteurs à la dose de 2 R par jour. Au bout de 15 générations irradiées, ces auteurs ont observé la disparition de lignées, disparition qu'ils attribuent à des mutations récessives léthales mais on peut objecter que leurs animaux étant conçus et élevés sous irradiation, certains avortements peuvent être dus à l'action directe du rayonnement sur les foetus eux-mêmes, peut-être déjà porteurs de mutations.

Lorsque nous avons entrepris le présent travail expérimental, aucune publication concernant la répétition des irradiations au cours des générations n'était encore venue à notre connaissance. Nous avons donc choisi d'explorer ce domaine en retenant comme dose maximum à utiliser la dose de 50 R que nous savions être finalement stérilisante après plusieurs portées.

MATERIEL ET METHODE

Les souris de race C_3H que nous avons utilisées étaient maintenues en élevage consanguin par accouplement frère/soeur. Les irradiations des futurs couples ont été réalisées de telle façon que la dose totale choisie soit reçue à l'âge de 3 mois, âge auquel nous formons les couples, ceux-ci, une fois constitués ne recevant plus d'irradiation pour qu'en aucun cas, il n'y ait irradiation d'oeuf fécondé.

Une boîte circulaire de plexiglass comportant 11 cases permettait d'irradier 10 animaux à la fois (5 mâles et 5 femelles) la 11ème case étant occupée par la sonde du dosimètre. Le rayonnement X était émis avec les caractéristiques suivantes : 100 kV, 8 mA, filtration 0,7 mm de cuivre, distance 1,80 m. Dans ces conditions le débit de dose, était d'environ 550 m R/mn.

Les doses administrées ont été les suivantes :

- en irradiation unique : 20 - 30 - 40 et 50 R/séance
- en irradiations fractionnées : 50 R au total en 2 - 5 - 10 ou 25 séances réparties en un mois.

Les descendants ont été irradiés aux mêmes doses que leurs parents, toujours en maintenant la consanguinité. Chaque fois qu'il était possible de former plusieurs couples dans une même portée un couple était irradié et l'autre servait de témoin.

Tous les couples ont été automatiquement éliminés au bout de 6 mois, les locaux dont nous disposons ne nous permettant pas de les conserver plus longtemps.

La surveillance des couples une fois ceux-ci constitués devait permettre de dépister les anomalies de leur fécondité; grâce à la pesée bihebdomadaire, puis quotidienne des femelles avec tracé des courbes de poids nous avons pu mettre aisément en évidence :

1 - La mortinatalité, s'accompagnant ou non de cannibalisme

- soit qu'on trouve uniquement des cadavres intacts ou à demi-dévorés,
- soit que le nombre des naissances soit trop faible pour l'importance de la chute de poids.

2 - La résorption de foetus in utero : la montée de poids se fait par palier ou même en dents de scie. Le nombre de petits qui naissent est faible.

3 - Les avortements : la montée de poids est discrète, et irrégulière, et suivie d'une chute brutale ou progressive.

4 - La stérilité vraie : le tracé se maintient horizontal ; les femelles considérées comme définitivement stériles si ce tracé persistait inchangé pendant 2 mois, étaient éliminées au bout de ce laps de temps, même si le couple était constitué depuis moins de 6 mois. Etaient notées en outre, la mortalité avant sevrage, et la répartition des sexes au sevrage

LES RESULTATS - LEUR INTERPRETATION

Nos résultats peuvent être classés en trois groupes :

1 - Détermination de la dose stérilisante pour la race de souris utilisée (C_3H).

2 - Détermination de l'influence du fractionnement de la dose constamment stérilisante.

3 - Action de la répétition des irradiations au cours des générations.

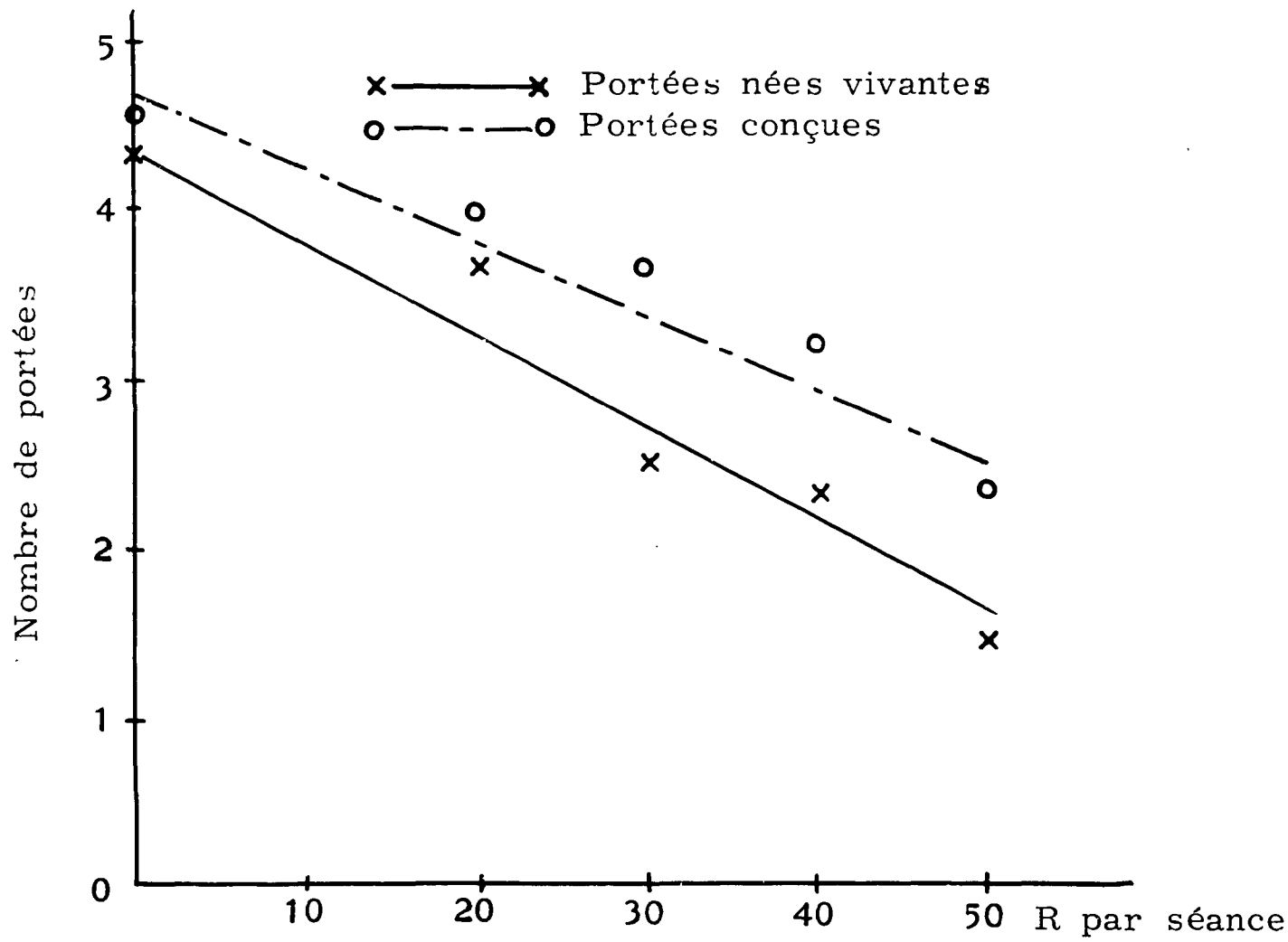
Deux tests nous ont servi à interpréter statistiquement nos résultats : l'analyse de variance et le calcul du χ^2.

L'analyse de variance a été utilisée chaque fois qu'il était possible de calculer une moyenne ; de la comparaison entre elles des moyennes obtenues pour les lots témoins et les lots traités, découle le calcul d'un coefficient F qui indique le niveau de signification des variations rencontrées.

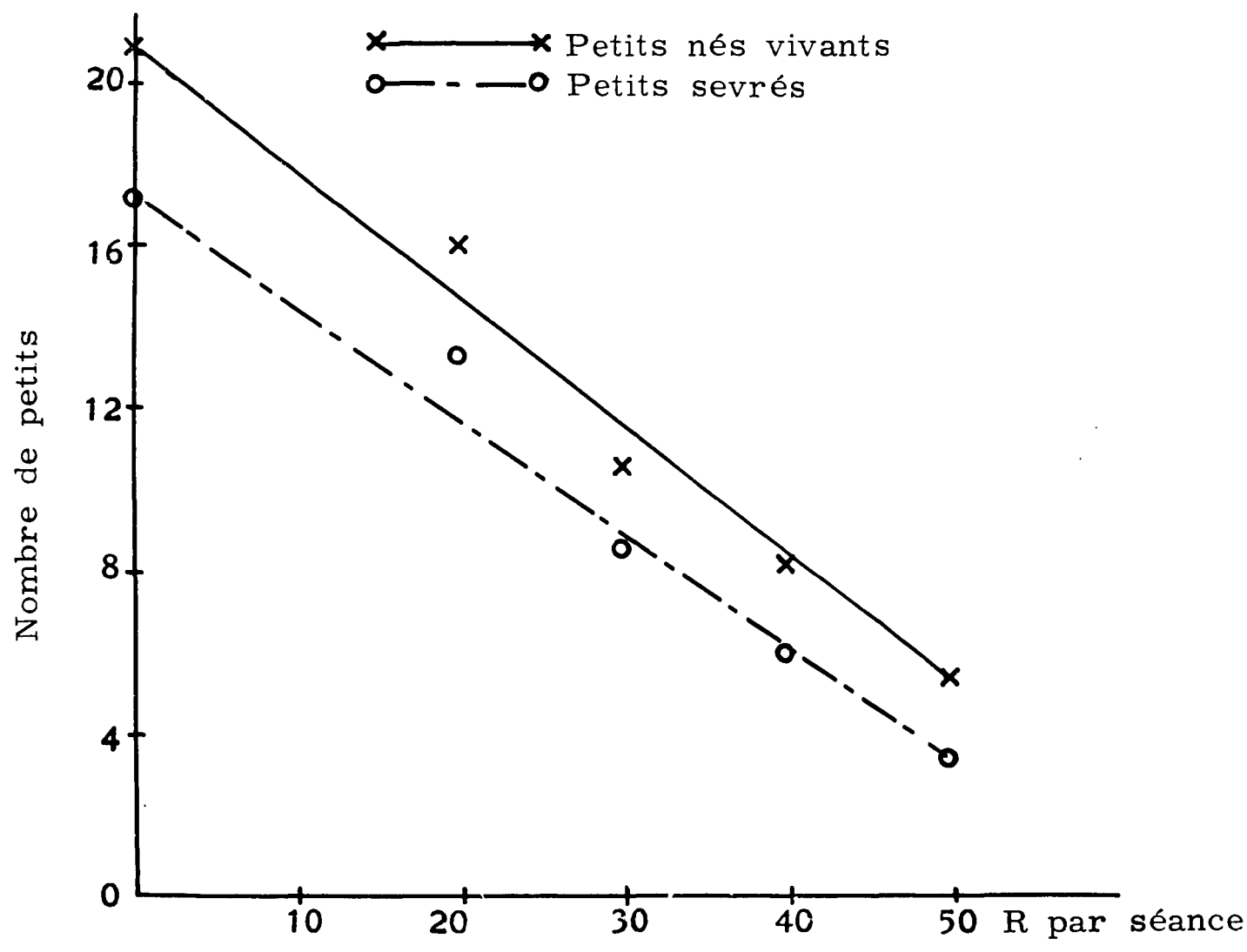
Le test du χ^2 a été utilisé, quand nous souhaitions comparer entre eux deux facteurs liés (nombre de portées disparues et nombre de portées nées vivantes, évaluation de l'importance relative de la mortalité avant sevrage, proportions de mâles et de femelles au sevrage).

De cette analyse statistique un certain nombre de faits ressortent. Nous insisterons dès maintenant sur les points les plus caractéristiques avant de passer à l'étude détaillée de

A



B



- Figure 1 -

Irradiation dose unique

l'action des modalités variables d'irradiation.

Les différents aspects de la fonction de reproduction que nous avons contrôlés ne se comportent pas tous de la même façon quant à leur sensibilité vis-à-vis des rayons X.

L'importance moyenne des portées et leur espacement pendant la durée de la période féconde n'ont jamais été modifiés de façon statistiquement significative quelqu'aient pu être les doses totales administrées, leur fractionnement, leur répétition au cours des générations.

Il en a été de même pour le rapport des sexes au sevrage.

La mortalité avant sevrage pourrait, à première vue, paraître plus élevée dans les lots témoins que dans les lots irradiés. L'utilisation du χ^2 a montré qu'il n'en était rien, et que, sauf cas particulier, à peu près la même proportion de petits nés vivants mourraient avant le sevrage, que les parents aient été irradiés ou non, l'augmentation apparente de la mortalité avant sevrage des lots témoins étant liée à la natalité plus importante de ces lots.

Ce qui est affecté par l'irradiation, c'est la qualité et le nombre des portées concues. Le nombre des avortements est plus élevé chez les couples irradiés. La mortinatalité, difficile à évaluer numériquement du fait du cannibalisme, est souvent plus élevée. Le nombre de petits nés vivants dans ces lots est plus faible parce qu'il y a eu moins de gestations menées à terme. Enfin, après une période de fécondité conservée, apparaît la stérilité qui est d autant plus précoce que la dose totale administrée est plus grande, d'où raccourcissement de la durée moyenne de la période féconde.

I - DETERMINATION DE LA DOSE STERILISANTE

Les souris de ce groupe expérimental, mâles et femelles, ont reçu une irradiation unique de 0 - 20 - 30 - 40 ou 50 R de rayons X à l'âge de 3 mois, puis ont été accouplées pour une durée de 6 mois.

Les tableaux I, II et III rassemblent les résultats obtenus. Les chiffres sont expressifs. Le nombre des portées conçues est diminué et le calcul des coefficients F et χ^2 montre que les risques d'erreur sont très faibles sauf après irradiation à 20 R, où les coefficients n'ont pas de valeur significative. Le nombre des petits nés vivants et des petits sevrés suit la même progression, mais le calcul du χ^2 montre, que, sauf dans le cas de l'irradiation à 50 R, la proportion des morts avant sevrage est à peu près la même dans tous les cas (fig. 1). La proportion des mâles et femelles au sevrage n'est pas modifiée.

La durée de la période féconde est très atteinte après 50 R puisqu'elle est en moyenne de 2 mois 1/2 ; elle reste inférieure à 5 mois après 30 et 40 R.

Quant aux modifications que l'on peut observer de l'importance moyenne des portées et de leur espacement, elles sont trop faibles pour être significatives.

La dose de 50 R est donc stérilisante de façon complète et définitive. Ce résultat est atteint en moyenne en moins de 3 mois. Par contre la dose de 20 R, bien que provoquant une certaine atteinte de la fonction de reproduction est sans action stérilisante dans les 6 mois qui suivent l'accouplement.

TABLEAU I

IRRADIATION A DOSE UNIQUE

Première génération irradiée - Influence de l'irradiation sur le nombre de portées en 6 mois

Doses reçues	Nombre de couples	Portées nées vivantes		Portées disparues		Portées conçues		χ^2
		M ± σ	F	M ± σ	F	M ± σ	F	
50 R	11	1,45 ± 0,93	31,83 (1‰)	0,91 ± 0,94	8,85 (1%)	2,36 ± 1,36	16,82 (1 ‰)	11,930 (1 ‰)
40 R	9	2,33 ± 1,58	8,84 (1 %)	0,89 ± 1,06	3,58	3,22 ± 1,64	4,45 (5%)	6,343 (2%)
30 R	12	2,50 ± 2,11	6,11 (2,5%)	1,17 ± 1,51	4,63 (5%)	3,67 ± 2,28	1,44	10,163 (1%)
20 R	6	3,67 ± 2,16	0,69	0,33 ± 1,63	0,13	4,00 ± 1,34	0,48	≠ 0
0 R	12	4,33 ± 1,44	-	0,25 ± 0,45	-	4,58 ± 1,31	-	-

Les coefficients F et χ^2 sont calculés pour chaque lot irradié par comparaison avec les résultats obtenus dans le lot témoin non irradié.

TABLEAU II

IRRADIATION EN UNE SEULE SEANCE

Première génération irradiée - Influence de l'irradiation sur l'importance de la descendance

Doses reçues	Nombre de couples	Petits nés vivants		Morts avant sevrage		Petits sevrés		χ^2 1)	Mâles au sevrage		Femelles au sevrage		χ^2 2)
		M ± σ	F	M ± σ	F	M ± σ	F		M ± σ	F	M ± σ	F(2)	
50 R	11	5,36 ± 2,58	37,30 (1‰)	2,00 ± 1,90	2,24	3,36 ± 2,20	29,02 (1‰)	8,953 (1%)	2,00 ± 1,34	15,64 (1‰)	1,36 ± 1,36	21,85 (1‰)	0,729 (39%)
40 R	9	8,11 ± 5,69	16,14 (1‰)	2,11 ± 1,37	1,84	6,00 ± 5,36	12,47 (1‰)	1,638 (21%)	3,00 ± 2,83	9,73 (1%)	3,00 ± 3,24	7,90 (2,5%)	0,209 (65%)
30 R	12	10,50 ± 10,01	7,88 (2,5%)	2,00 ± 1,91	2,44	8,50 ± 8,73	6,18 (2,5%)	0,0008 (98%)	4,25 ± 4,86	5,08 (5%)	4,25 ± 4,07	5,34 (5%)	0,006 (94%)
20 R	6	15,83 ± 10,84	1,27	2,50 ± 1,64	0,68	13,33 ± 9,35	0,78	0,156 (69%)	6,50 ± 3,78	0,90	6,83 ± 5,67	0,41	0,009 (93%)
0 R	13	20,91 ± 8,06	----	3,83 ± 3,57	----	17,08 ± 8,16	----	----	8,58 ± 4,56	----	8,50 ± 5,02	----	----

Les coefficients F et χ^2 sont calculés pour chaque lot irradié par comparaison avec les résultats obtenus dans le lot témoin non irradié.

1) χ^2 relatif à la mortalité avant sevrage

2) χ^2 relatif à la répartition des sexes au sevrage.

TABLEAU III

IRRADIATION EN UNE SEULE SEANCE

Première génération irradiée - Influence de l'irradiation sur la durée de la période féconde, l'importance moyenne des portées et leur espacement

Doses reçues	Nombre de couples	Durée de la période féconde		Importance moyenne des portées		Espacement des portées	
		M ± σ	F	M ± σ	F	M ± σ	F
50 R	11	73,7 ± 41,65	23,88 (1%)	3,69 ± 3,33	0,20	31,2 ± 45,6	0
40 R	9	113,3 ± 47,6	4,33	3,48 ± 5,46	0,36	35,2 ± 60,2	0,03
30 R	12	132,1 ± 34,3	1,65	4,20 ± 8,09	≠ 0	36,0 ± 62,0	≠ 0
20 R	6	164,5 ± 13,65	1,09	4,32 ± 8,94	≠ 0	41,1 ± 73,0	≠ 0
0 R	12	149,75 ± 32,8	---	4,82 ± 9,65	---	32,7 ± 64,2	----

II - ACTION DU FRACTIONNEMENT DE LA DOSE STERILISANTE

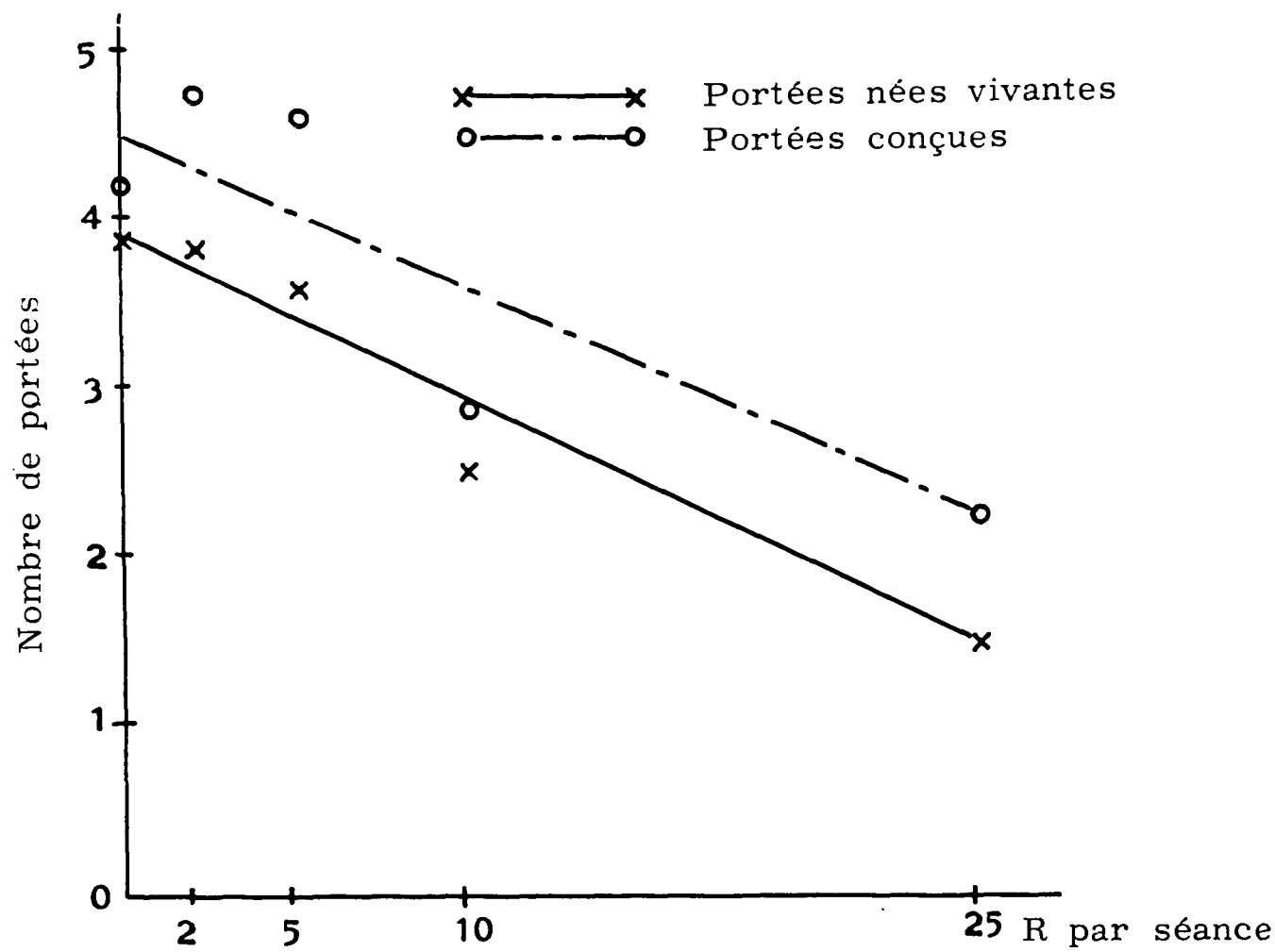
Après que nous ayons déterminé l'action régulièrement stérilisante d'une irradiation à 50 R de couples de souris de race C_3H/Jax, il nous a semblé intéressant dans un second temps, de déterminer quelle pouvait être l'action du fractionnement de cette dose. Nous avons réparti nos irradiations sur 1 mois.

Les doses administrées ont été les suivantes : 25 R x 2 ; 10 R x 5 ; 5 R x 10 et 2 R x 25, les animaux étant accouplés dès la fin des irradiations à l'âge de 3 mois à 3 mois 1/2 pour la même période de 6 mois.

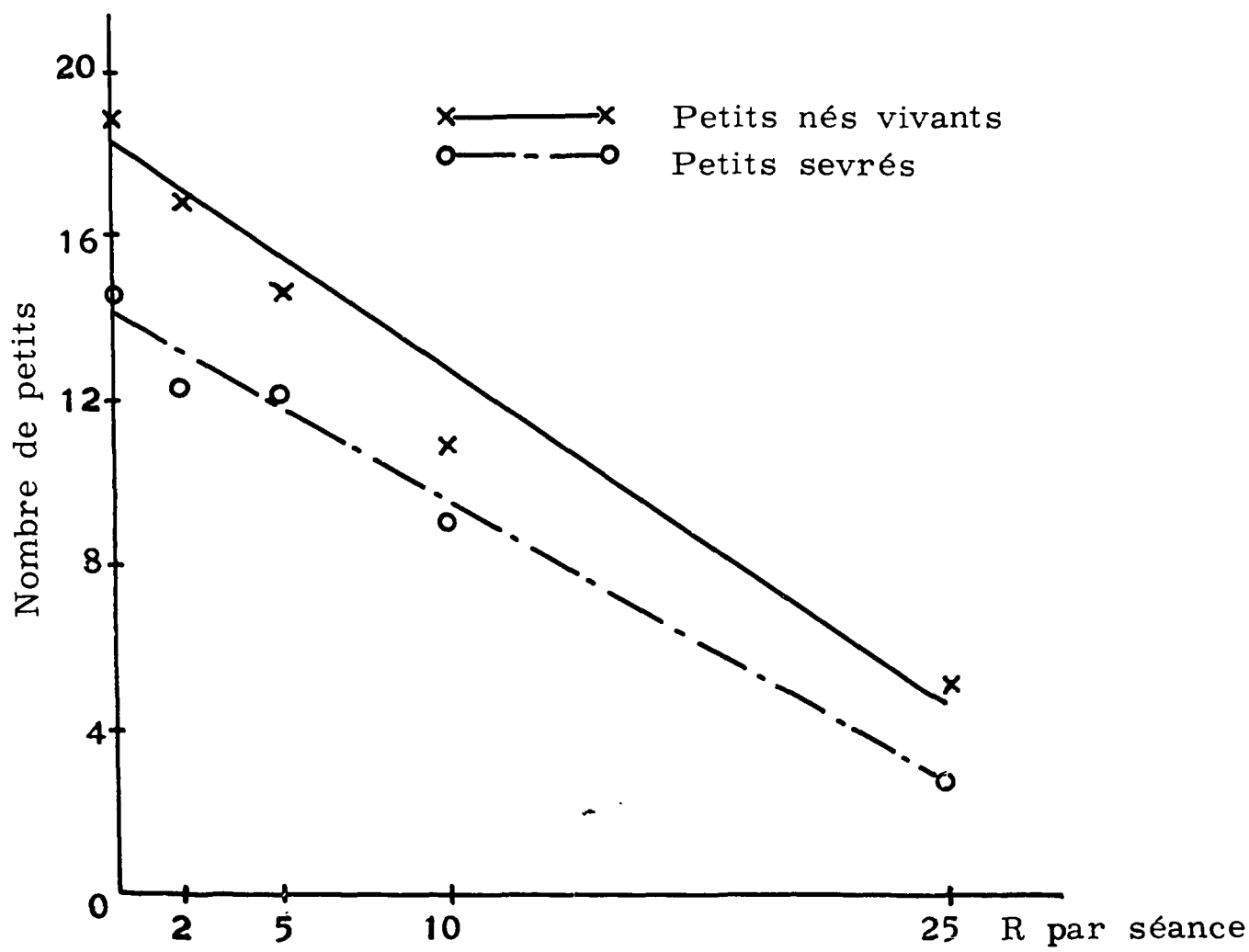
Les tableaux IV, V et VI résument l'ensemble des résultats obtenus.

Nous constatons qu'une dose de 50 R administrée en 2 séances de 25 R séparées par un intervalle de 1 mois a une action aussi nocive, sinon plus nocive sur la fonction de reproduction que si elle était administrée en une seule séance, alors que le fait de répartir l'irradiation en 5 séances hébdomadaires diminue sensiblement l'action nocive qui reste cependant statistiquement significative. L'action d'une irradiation fractionnée de 50 R en 10 fois 5 R ou 25 fois 2 R n'est plus statistiquement significative, mais comme celle de 20 R administrée en dose unique, elle n'en est pas moins réelle, parce qu'elle se retrouve chaque fois qu'il y a eu irradiation, parce qu'elle atteint ceux-là mêmes, des éléments de reproduction qui sont les plus lésés par des doses plus élevées, à savoir le nombre des portées nées vivantes et le

A



B



- Figure 2 -

Irradiation dose fractionnée

nombre des petits nés vivants (fig. 2). Là encore, nous ne constatons pas d'atteinte significative de l'importance moyenne et de l'espacement des portées.

TABLEAU IV

IRRADIATION A DOSE FRACTIONNEE

Première génération irradiée - Influence de l'irradiation sur le nombre de portées en 6 mois

Doses reçues	Nombre de couples	Portées nées vivantes		Portées disparues		Portées conçues		χ^2
		M ± σ	F	M ± σ	F	M ± σ	F	
2 fois 25 R	8	1,50±0,92	24,47 (1‰)	0,75±0,70	2,57	2,25±0,46	22,95 (1‰)	4,850 (3%)
5 fois 10 R	8	2,50±0,92	8,61 (1‰)	0,37±0,75	0	2,87±1,19	6,74 (2,5%)	0,114 (74%)
10 fois 5 R	5	3,60±1,18	1	1,00±1,41	2,33	4,60±1,66	1,10	1,156 (28%)
25 fois 2 R	6	3,83±0,45	0	0,83±0,75	3,14	4,76±0,63	0	0,994 (32%)
0 R	10	3,90±1,11	---	0,30±0,48	---	4,20±1,05	---	---

TABLEAU V

IRRADIATIONS A DOSES FRACTIONNEES

Première génération irradiée - Influence de l'irradiation sur l'importance de la descendance

Doses reçues	Nombre de couples	Petits nés vivants		Morts avant sevrage		Petits sevrés		χ^2 1)	Mâles au sevrage		Femelles au sevrage		χ^2 2)
		M ± σ	F	M ± σ	F	M ± σ	F		M ± σ	F	M ± σ	F	
25 R x2	8	5,00±4,40	23,26	2,25±3,24	1,54	2,75±2,55	26,47 (1‰)	7,150 (1%)	1,375±1,69	16,83 (1‰)	1,375±1,19	15,90 (1‰)	0,019 (89‰)
10 R x2	8	10,87±4,19	8,13	1,87±1,73	2,92	9,00±4,87	4,37	0,082 (78%)	5,37±2,87	1,43	3,62± 3,21	4,13	1,323 (29‰)
5 R x2	5	14,60±8,99	1	2,40±2,06	1,12	12,20±9,60	1	0,190 (65‰)	7,20±5,22	1	5,00±4,64	1	0,802 (37%)
2 R	6	16,83±2,14	1	4,50±1,79	0	12,33±2,53	1	0,344 (56%)	6,17±1,00	1	6,16±2,49	1	≠ 0
0 R	10	18,80±7,04	----	4,30±3,68	---	14,50±6,08	----	----	7,40±4,00	---	7,10±3,91	---	----

1) χ^2 relatif à la mortalité avant sevrage

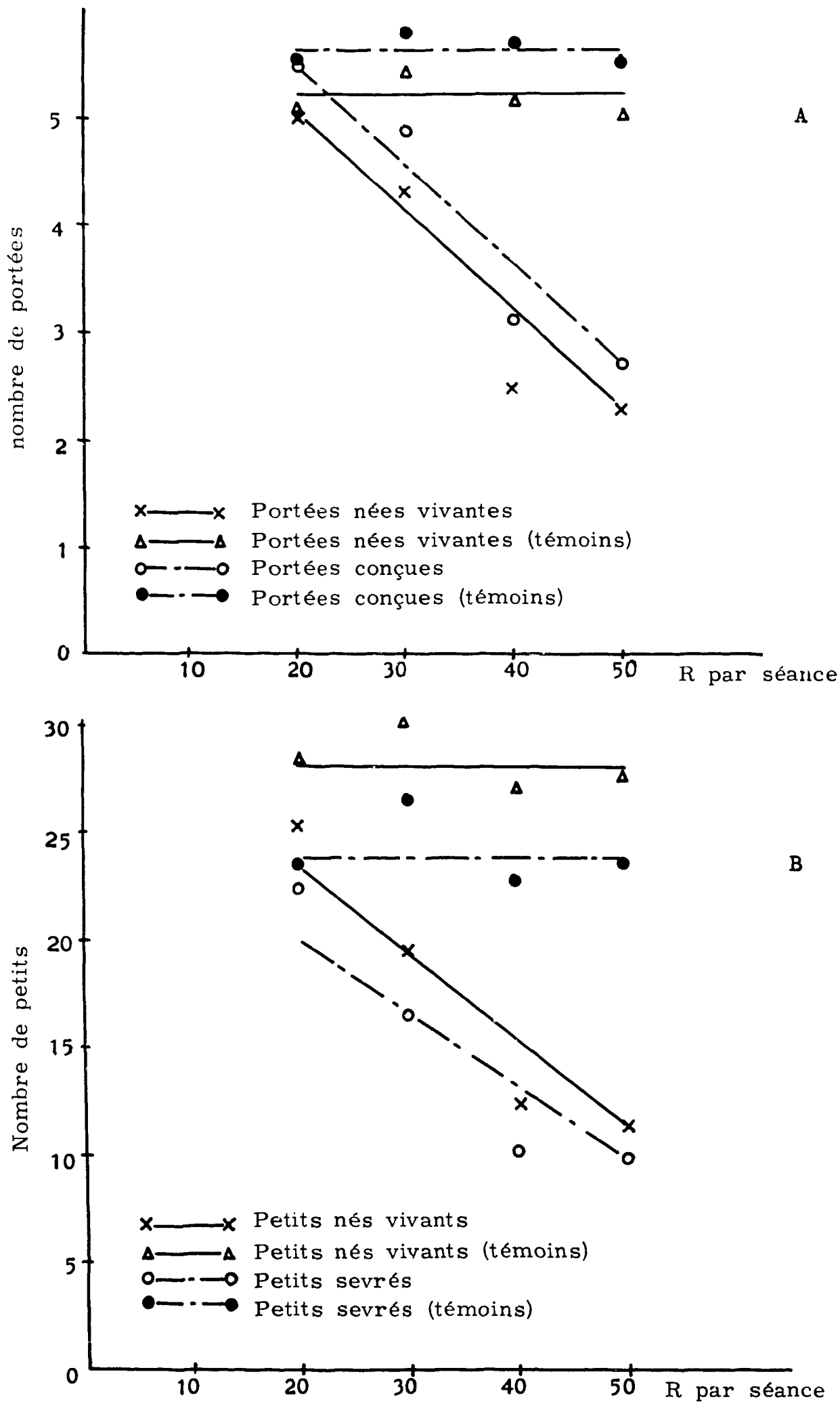
2) χ^2 relatif à la répartition des sexes au sevrage

TABLEAU VI

IRRADIATION A DOSES FRACTIONNEES

Première génération irradiée - Influence de l'irradiation sur la durée de la période féconde, l'importance moyenne des portées et leur espacement

Doses reçues	Nombre de couples	Durée de la période féconde		Importance moyenne des portées		Espacement des portées	
		M ±	F	M ±	F	M ±	F
5 fois 25 R	8	71,12±26,24	26,01 (1°/₀₀)	3,33±4,29	0,01	31,61±40,07	0,01
5 fois 10 R	8	113,25±59,30	2,32	4,35±6,03	0,03	39,39±64,50	0,05
10 fois 5 R	5	136,60±52,38	1	4,06±8,01	1	29,69±62,02	0,1
25 fois 2 R	6	153,16±18,15	1	4,39±7,62	0,02	33,04±64,96	0,01
0 R	10	147,50±35,16	---	4,82±8,99	---	35,12±65,68	----



- Figure 3 -

Irradiations à doses unique

Répétition au cours des générations

TABLEAU VII

IRRADIATION A DOSE UNIQUE

ACTION DE LA REPETITION DE L'IRRADIATION AU COURS DES GENERATIONS

	Portées nées vivantes		Portées conçues		Petits nés vivants		Petits sevrés	
	Couples 1) irradiés	Couples 2) témoins	Couples 1) irradiés	Couples 2) témoins	Couples 1) irradiés	Couples 2) témoins	Couples 1) irradiés	Couples 2) témoins
1 fois 50 R	2,27	5,03	2,67	5,51	11,15	27,54	9,65	23,43
1 fois 40 R	2,45	5,16	3,11	5,71	12,02	27,00	9,95	22,55
1 fois 30 R	4,29	5,39	4,87	5,75	19,23	30,08	16,35	26,50
1 fois 20 R	5,00	5,05	5,43	5,52	25,28	28,29	22,25	23,63

1) Les couples ont été irradiés à la dose qu'avaient reçue leurs parents.

2) Les couples témoins ont été constitués par des frères et soeurs issus des mêmes portées que les couples irradiés. Ils ont donc les mêmes antécédents d'irradiation.

Les chiffres donnés sont les moyennes par couple.

TABLEAU VIII

IRRADIATION FRACTIONNEE A 50 R

ACTION DE LA REPETITION DES IRRADIATIONS AU COURS DES GENERATIONS

	Portées nées vivantes		Portées conçues		Petits nés vivants		Petits sevrés	
	Couples 1) irradiés	Couples 2) témoins	Couples 1) irradiés	Couples 2) témoins	Couples 1) irradiés	Couples 2) témoins	Couples 1) irradiés	Couples 2) témoins
2 fois 25 R	1,50	3,67	2,70	4,89	5,40	16,89	4,20	12,78
5 fois 10 R	3,23	3,57	4,92	3,93	10,38	14,93	8,00	12,00
10 fois 5 R	3,62	3,71	4,31	4,28	14,56	15,50	11,12	11,64
25 fois 2 R	4,57	3,75	5,47	4,25	19,47	17,95	15,19	14,25

1) Les couples ont été irradiés à la dose qu'avaient reçue leurs parents

2) Les couples témoins ont été constitués par des frères et soeurs issus des mêmes portées que les couples irradiés. Ils ont donc les mêmes antécédents d'irradiation.

Les chiffres donnés sont les moyennes par couple.

le nombre de petits nés vivants (fig. 2). Là encore, nous ne constatons pas d'atteinte significative de l'importance moyenne et de l'espacement des portées et du nombre des petits nés vivants (moins de 1 pour cent de risque d'erreur). La mortalité avant sevrage est significativement augmentée (5 pour cent). Ces résultats sont donc superposables à ceux donnés dans les tableaux IV, V et VI correspondant à la première génération de couples irradiés à doses fractionnées.

Les descendants de couples irradiés à doses uniques et eux-mêmes irradiés se comportent vis-à-vis des rayons X comme se sont comportés ceux issus de couples irradiés à doses fractionnées. Le fait d'avoir des antécédents d'irradiation n'imprime pas une physionomie particulière à leur réponse à l'irradiation par les rayons X.

20 R ne provoquent pas de baisse de fécondité en ce qui concerne le nombre de portées conçues en 6 mois, mais le nombre des petits nés vivants est plus faible (significatif au risque d'erreur de 5 pour cent).

30 R ont déjà une action très nette sur la fonction de reproduction. Le calcul du χ^2 montre que la proportion des avortements et des petits morts avant sevrage est très hautement significative. La fécondité est moindre (moins de portées nées vivantes) et la durée de la période féconde raccourcie.

Les irradiations à 40 R et à 50 R sont comparables, l'effet étant un peu plus marqué après 50 R. Cet effet se traduit par une diminution importante du nombre de portées nées vivantes, une proprotion élevée d'avortements ; une période féconde considérablement raccourcie.

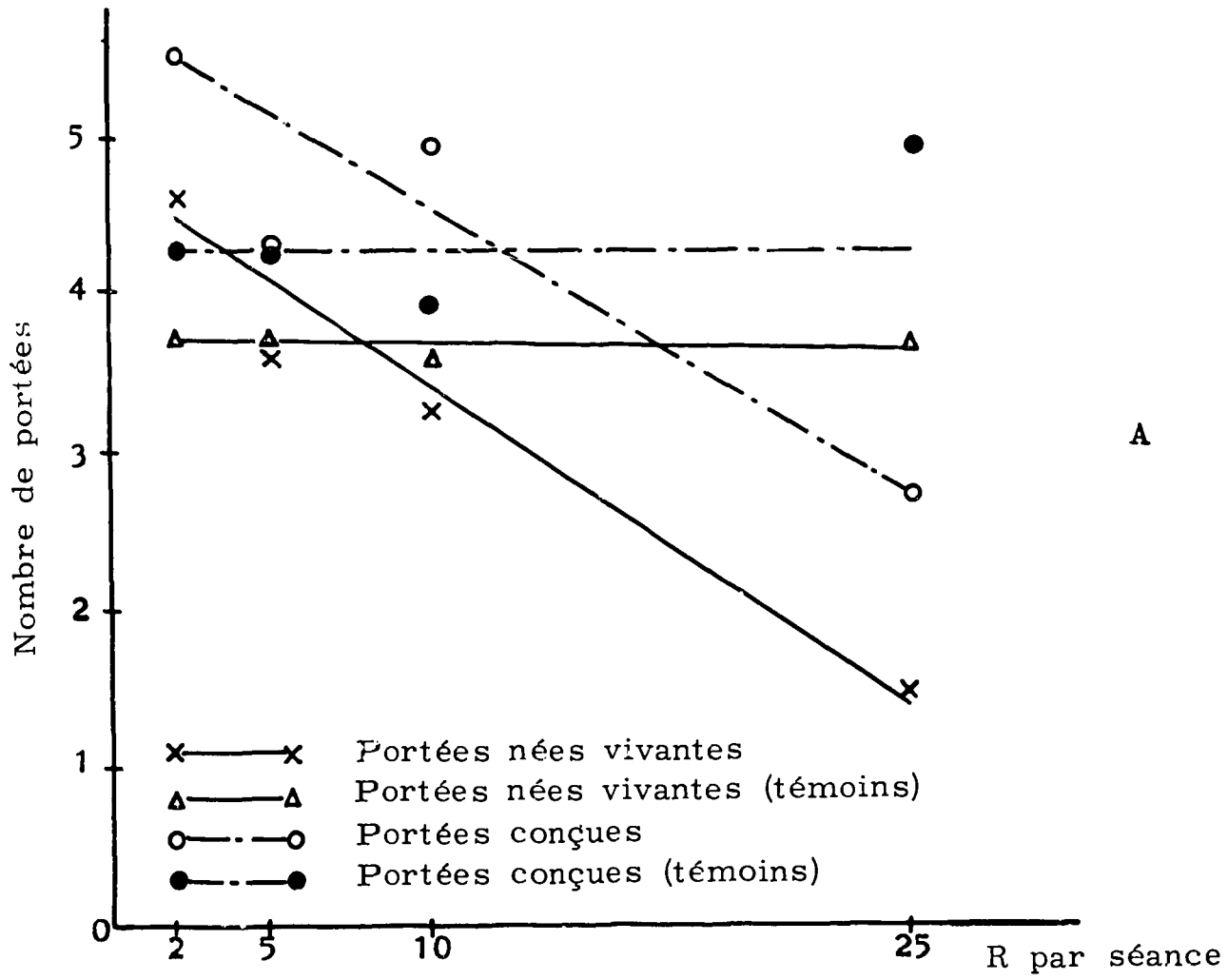
Tous ces résultats sont superposables à ceux obtenus avec les couples irradiés aux mêmes doses, mais n'ayant pas d'antécédents d'irradiation (fig. 3 et fig. 4).

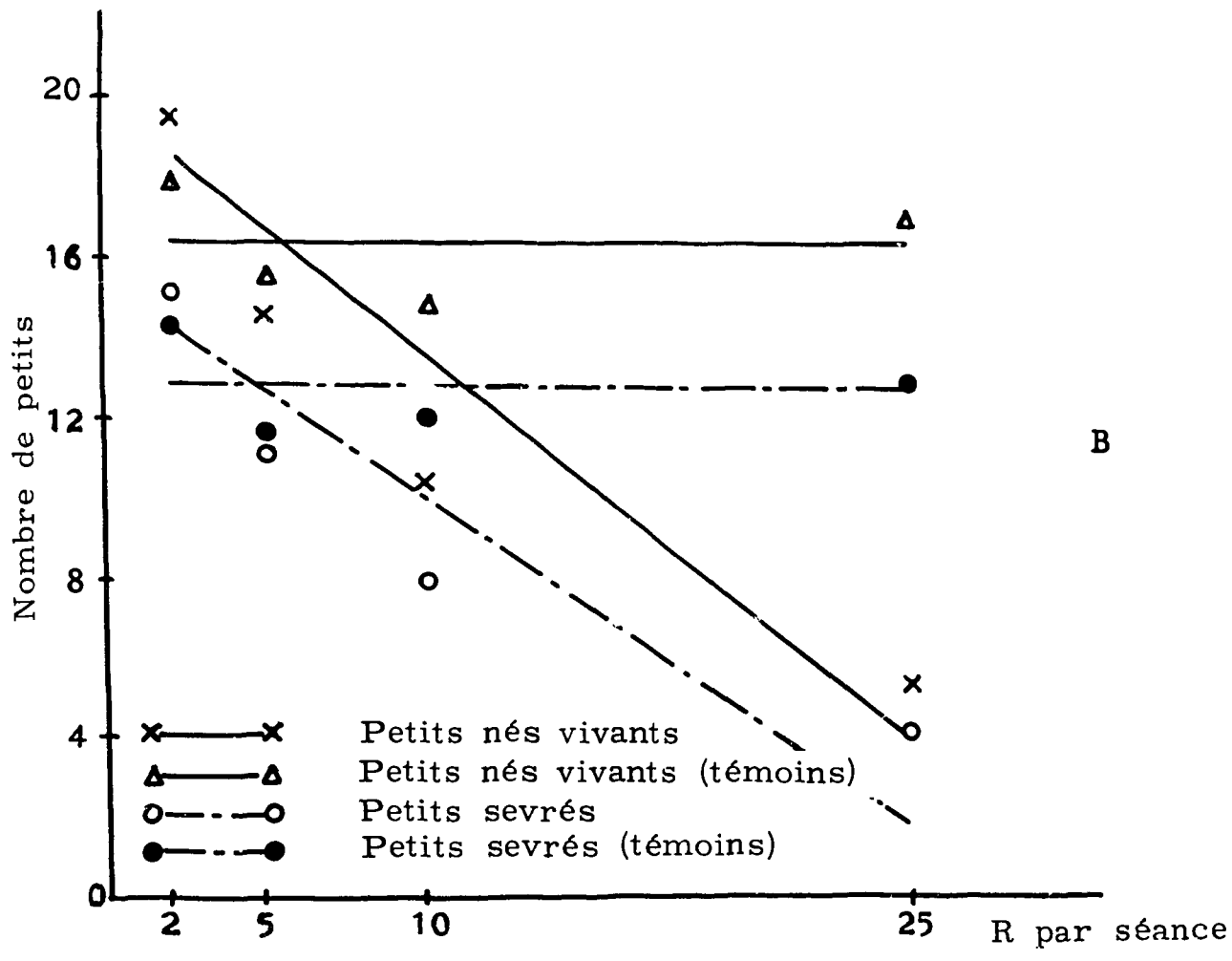
Ainsi que nous l'avons déjà signalé, l'importance moyenne des portées et leur espacement n'ont jamais été modifiés, pas plus que le sex-ratio au sevrage.

Nous avons en outre cherché à savoir s'il y avait des modifications de la réponse à l'irradiation quand les antécédents d'irradiation s'intensifiaient (tableaux IX et X).

Nous avons donc procédé à une confrontation des données expérimentales recueillies chez des couples descendant de une, deux, trois, quatre et cinq générations consécutives irradiées en une seule séance. Le diagramme (fig. 5) montre une augmentation progressive du nombre des portées nées vivantes jusqu'à la 4ème génération irradiée à 20 R et 30 R puis une diminution, mais l'analyse statistique établit que les variations ne sont pas significatives.

Il n'est pas exclu qu'un nombre trop faible de données (14 à 23 couples en observation par génération) fasse perdre de leur signification à nos résultats.





- Figure 4 -

Irradiations fractionnées répétées au cours des générations

TABLEAU IX

INFLUENCE DU NOMBRE DE GENERATIONS CONSECUTIVES

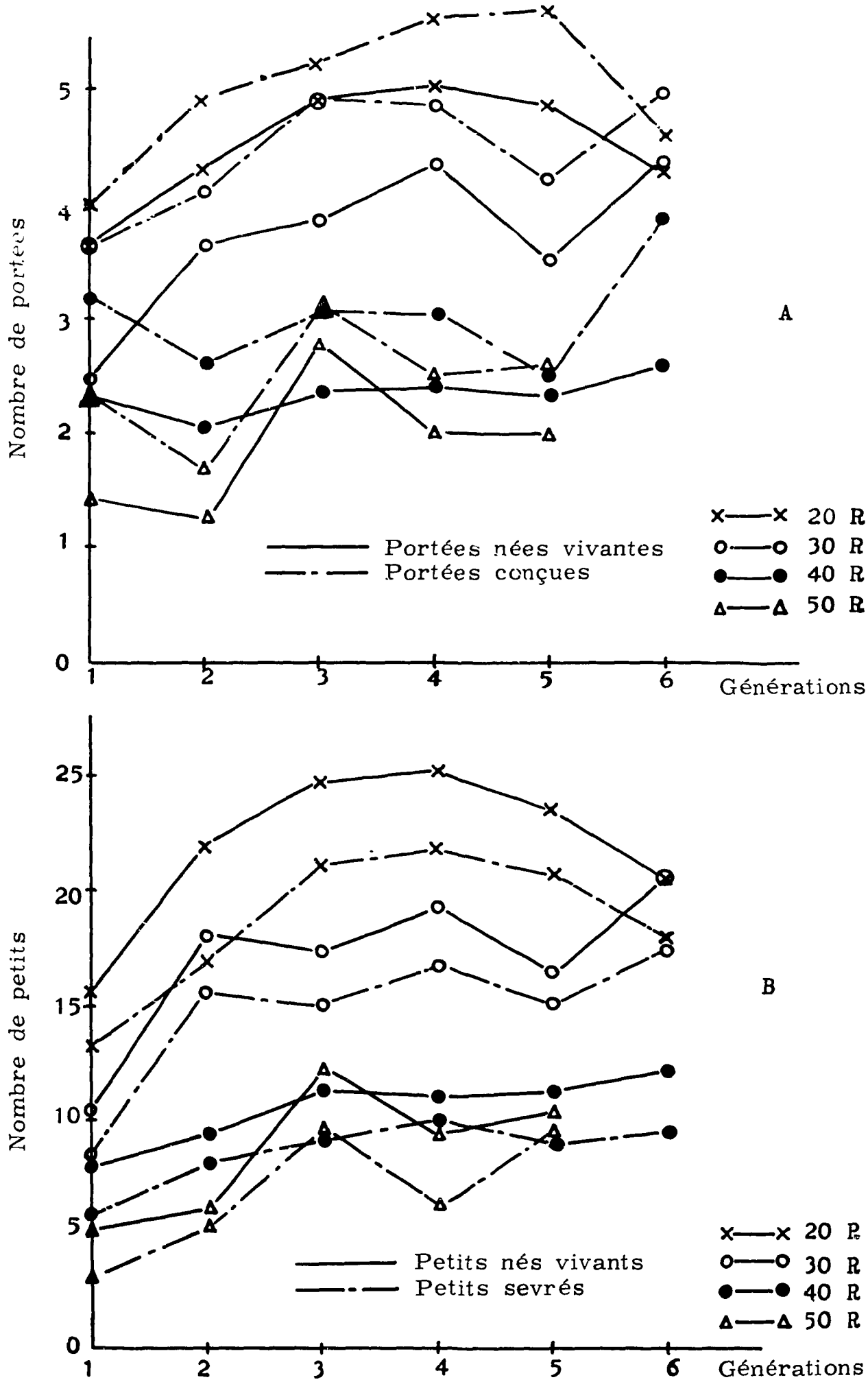
IRRADIEES A UNE MEME DOSE SUR LE NOMBRE DES PORTEES

	Portées nées vivantes (par couples)						Portées conçues (par couple)					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
50 R	1,45	1,30	2,77	2,00	2,00	-----	2,36	1,70	3,11	2,50	2,53	-----
40 R	2,33	2,12	2,36	2,43	2,33	2,57	3,22	2,62	3,09	3,07	2,50	3,85
30 R	2,50	3,66	3,88	4,33	3,51	4,36	3,67	4,13	4,90	4,84	4,20	4,95
20 R	3,67	4,33	4,87	5,00	4,84	4,29	4,00	4,90	5,22	5,60	5,63	4,57

TABLEAU X

INFLUENCE DU NOMBRE DE GENERATIONS CONSECUTIVES IRRADIEES A UNE MEME DOSE SUR LE NOMBRE DES PETITS

	Petits nés vivants (par couple)						Petits sevrés (par couple)					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
50 R	5,36	6,30	12,22	9,42	10,47	----	3,36	5,30	9,44	6,38	9,60	----
40 R	8,11	9,62	11,45	11,00	11,17	12,14	6,00	8,12	9,36	10,06	9,00	9,57
30 R	10,50	18,07	17,38	19,31	16,37	20,36	8,50	15,60	15,02	16,76	15,03	17,63
20 R	15,83	22,00	24,70	25,20	23,42	20,57	13,33	17,00	21,04	21,85	20,68	17,86



- Figure 5 -

Fécondité en fonction du nombre de générations consécutives irradiées à une même dose

DISCUSSION ET CONCLUSION

Lorsque nous comparons les résultats que nous avons obtenus avec les différentes modalités d'irradiation utilisées plusieurs faits attirent notre attention. En premier lieu, chez les couples ayant reçu soit une seule irradiation de 50 R soit des irradiations de 25 R séparées par un intervalle de 1 mois, les résultats obtenus sont comparables. La durée de la période féconde est la même, le nombre des portées nées vivantes correspond au nombre - un peu plus faible - des petits nés vivants et au nombre - un peu plus élevé chez les descendants des couples irradiés à 25 R x 2 - des morts avant sevrage. Le fractionnement n'a donc entraîné aucune atténuation de l'action des rayons X.

On relève par ailleurs que la dose de 30 R entraîne une baisse de fécondité significative avec augmentation également significative des avortements, et que la fécondité des couples irradiés à 20 R, reste inférieure à celle des témoins, bien que cette baisse soit sans signification statistique.

Ces faits peuvent expliquer, du moins en partie, pourquoi 2 fois 25 R sont aussi nocifs que 50 R en une fois. La première irradiation aurait déjà suffi par elle-même à léser un certain nombre de cellules germinales. Ce sont donc des cellules déjà gravement lésées par une irradiation antérieure qui subissent la deuxième irradiation. Il est en outre possible que chez des souris femelles de 2 mois, âge auquel elles reçoivent la première irradiation, les cellules germinales soient plus sensibles à l'irradiation qu'elles ne le sont un mois plus tard.

Après irradiation à différents fractionnements de la même dose totale l'action nocive décroît quand le fractionnement augmente. Un fait nous semble intéressant à noter, bien que les chiffres obtenus soient dépourvus de toute signification statistique. Après 10 fois 5 R et 25 fois 2 R, le nombre des avortements est plus élevé que dans les autres lots ; le nombre des portées étant à peine plus faible que dans les lots témoins, il s'ensuit un nombre des portées conçues plus élevé dans ces lots que dans les lots témoins.

On serait tenté d'imputer à l'irradiation cette fécondité apparemment accrue et de conclure à une stimulation du fonctionnement ovarien. L'explication est autre. Les souris maintenues en couple définitif sont fécondées au cours de l'oestrus qui suit la mise-bas , en l'absence d'allaitement, la durée de la gestation est de 18 à 20 jours, alors que cette durée peut être prolongée de 8 à 16 jours en cas d'allaitement (Hans GRUNEBERG). En cas d'avortements répétés, les gestations pourront se succéder à intervalles rapprochés (inférieurs à 3 semaines), alors que ces intervalles iront physiologiquement jusqu'à 36 jours, si les portées naissent vivantes. Si la période d'observation est suffisamment longue, il y aura davantage de portées conçues dans le cas d'avortements répétés. C'est ce que nous avons observé. On peut donc penser que l'irradiation aux doses de 10 fois 5 R ou 25 fois 2 R a provoqué des lésions sur les cellules germinales qui sont insuffisantes pour entraîner la stérilité, mais qui sont suffisantes cependant pour empêcher la naissance de petits viables.

Nous sommes donc en droit de conclure que la fonction ovarienne est particulièrement

sensible aux rayons X, puisque 50 R, 40 R et 2 fois 25 R entraînent régulièrement la stérilité de souris femelles en un délai moyen inférieur à 16 semaines, que 30 R et 5 fois 10 R peuvent stériliser quelques femelles dans le même délai. L'augmentation du nombre des avortements est lui aussi à prendre en considération. Il est très net après des doses de rayons X comprises entre 30 et 50 R en irradiation unique, et décelable après 10 fois 5 R et 25 fois 2 R. On peut objecter que dans ce dernier cas, nos résultats ne sont pas statiquement significatifs. Mais ils sont dans la ligne évolutive des résultats obtenus avec des doses plus élevées, ce qui peut nous autoriser à extrapoler et à conclure que si 25 fois 2 R peuvent entraîner des lésions telles que les produits de conception ne sont pas viables, des doses souvent plus faibles peuvent, elles, être mutagènes et permettre la naissance d'individus dont le génotype est modifié

Manuscrit reçu le 9 août 1965

BIBLIOGRAPHIE

[1] BERGONIE J., TRIBONDEAU L., RECAMIER D.
Action des rayons X sur l'ovaire de la lapine
C.R. de la Soc. de Biol., 1905, 58, 284

[2] BRAUCH-RUSSEL L., FREEMAN M.K.
The influence of the dose on the sterilizing effects of radiation in female mice
Rad. Res. U.S.A., 1958, 9 (1), 174

[3] BRAUCH-RUSSEL L., STELZNER K.F. and RUSSEL W.L.
Influence of dose rate on radiation effect of fertility of female mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. 1959, 102 (2), 471

[4] COLE L.J., HABERMAYER J.G., STOLAN H.N.
Effects of low level X radiation dose fractionation on fertility of female mice
In : BUZZATI - TRAVERSO A.A.- Immediate and low-levels effects of ionizing radiation
TAYLOR and FRANCIS - London 1960

[5] FELS E.
Ergebmisse experimenteller Eierstocks und Nierenbestrahlung bei der weissen Ratte
Strahlentherapie, 1935, 54, 279

[6] GRUNEBERG H.
The genetics of the mouse - Chap. III, p. 6 :
Reproduction and growth - Printed by : Martinus Nijhoff - The Hague 1952

[7] HALBER STAEDTER L.
Die Einwirkung der Röntgenstrahler auf Ovarien
Berl. Klin. Wochens., 1905, 42, 64

[8] LANGENDORFF H. and M.
The effect of repeated small doses on the fertility of the white mouse
In : DE HEVESY G.C., FORSSBERG A.G. and ABBATT J.D.
Advances in Radiobiology - Oliver and Boyd - Edinburgh, 1957, 257

[9] MOLE H.
Impairment of fertility by whole body irradiation of female nice
Int. Journ. Rad. Biol. GB, 1959, 1 (2), 107

[10] PETERS H. and LEVY E.
Effect of irradiation infancy on the fertility
of female mice
Rad. Res. 1963, 18 (4), 421

[11] RUGH R. and WOLFF S.
X-irradiation sterilization of the female mouse
Fertility and sterility USA, 1956, 7, 546

[12] SANDERSON M.H. and STEARNER S.P.
The effect of X-ray on fertility in the mouse
Annual Progress Report Of Argonne National Laboratory
ANL 5426, 1955, 119

[13] SPALDING J.F., STRANG V.G. and LESTOURNGEON W.D.
Characteristics of offspring from ten generation
of X irradiated male mice
Genetics U.S.A., 1963, 48, (3) 341

[14] STADLER J. and GOWEN J.W.
Observations on the effects of continous irradiation
over ten generations on reproductivities of different
strains of mice.
In : CARLSON W.D. and GASSNER F.X.
Effects of ionizing radiation on the reproductive system
Pergamon Press 1964, 111

FIN