

**CHROMOSOMES ET RADIATIONS**  
**ETUDE IN VITRO DE L'ACTION DES RAYONS X**  
**SUR LES LYMPHOCYTES HUMAINS**

par

Claude MOURIQUAND, Janine PATET, Claudine GILLY,  
Charlotte WOLFF

**Rapport C E A - R 3007**

**1966**

Da

CEA-R 3007 - MOURIQUAND Claude, PATET Janine, GILLY Claudine,  
WOLFF Charlotte

CHROMOSOMES ET RADIATIONS : ETUDE IN VITRO DE L'ACTION  
DES RAYONS X SUR LES LYMPHOCYTES HUMAINS

Sommaire. - L'étude in vitro des anomalies chromosomiques radioinduites a été pratiquée sur des leucocytes de sang périphérique prélevé chez 4 sujets et irradié aux doses de 25, 50, 100, 200, 300 R.

Les aberrations numériques et structurales ont été examinées sur 600 caryotypes. Les rapports entre ces anomalies et les doses appliquées sont étudiés. Une hypothèse sur leur mécanisme de formation est avancée.

1966

38 p.

Commissariat à l'Energie Atomique - France

CEA-R 3007 - MOURIQUAND Claude, PATET Janine, GILLY Claudine,  
WOLFF Charlotte

CHROMOSOMES AND IRRADIATION : IN VITRO STUDY OF THE ACTION  
OF X-RAYS ON HUMAN LYMPHOCYTES

Summary. - Radio-induced chromosomal aberrations have been studied in vitro on leukocytes of human peripheral blood after irradiation at 25, 50, 100, 200 and 300 R.

The numeric and structural anomalies were examined on 600 karyotypes. The relationship between these disorders and the dose delivered to the blood are discussed. An explanation on their mechanism of formation is tentatively given.

1966

38 p

Commissariat à l'Energie Atomique - France

Centre d'Etudes Nucléaires de Grenoble

Laboratoire de Biologie Cellulaire

CHROMOSOMES ET RADIATIONS : ETUDE IN VITRO  
DE L'ACTION DES RAYONS X SUR LES LYMPHOCYTES HUMAINS

par

Claude MOURIQUAND, Janine PATET, Claudine GILLY  
Charlotte WOLFF

*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.*

# CHROMOSOMES ET RADIATIONS : ETUDE IN VITRO DE L'ACTION DES RAYONS X SUR LES LYMPHOCYTES HUMAINS

## INTRODUCTION

L'action des radiations ionisantes sur l'équipement chromosomique des cellules humaines est un problème à l'ordre du jour.

Les rayons X, dont les effets sont étudiés ici in vitro, provoquent au niveau des chromosomes des lymphocytes du sang périphérique humain de nombreuses anomalies.

Le but du présent travail est principalement d'évaluer ces modifications en fonction des doses de rayonnement administrées, de décrire les diverses formes qu'elles revêtent et de chercher à comprendre leur signification.

Dès 1919, MORH [69] signale l'apparition d'anomalies numériques dans les cellules de sauterelles irradiées. Ce fait est confirmé par MAVOR chez la drosophile [61] [62]. Plus tard, MULLER déduit, de l'observation d'un grand nombre de mutations chez le même animal soumis aux rayons X, l'existence d'altérations de la structure du chromosome [73]. Pour certains auteurs [83], il s'agirait de cassures.

C'est dans le règne végétal que des anomalies sont observées d'abord directement [55] [93]. Chez les animaux et chez l'homme, il a fallu attendre que les perfectionnements des techniques cytologiques permettent d'étudier d'une façon satisfaisante les chromosomes [34] [36] [42] [45] [46] [51] [70] [78].

Les premières études de BENDER [3] en 1957, puis de PUCK [87] inaugurent une série de travaux effectués chez divers mammifères et chez l'Homme. Les plus nombreux concernent l'irradiation par les rayons X in vivo [4] [5] [12] [17] [18] [25] [26] [28] [39] [40] [52] [64] [66] [67] [68] [71] [72] [74] [75] [80] [91] [92] [95] [98] [99] [100] [106] [109] [109], ou in vitro [3] [5] [23] [29] [41] [43] [53] [59] [87] [97] [101] [113].

Le rayonnement  $\gamma$  a fait aussi l'objet d'études du même type, par utilisation du  $^{60}\text{Co}$  [13] [31] [33] [75] [81] [84] [86], de  $^{131}\text{I}$  [14] [57] [82] ou de la thymidine tritiée [8] [32] [50].

Outre leur intérêt théorique, ces études pourraient éventuellement conduire à une méthode sensible d'appréciation d'une exposition aux radiations ionisantes.

MATERIEL ET METHODE

Culture de leucocytes et préparation des chromosomes :

Elle est pratiquée selon la méthode MOORHEAD [ 70 ] modifiée par DE GROUCHY [42]. Le prélèvement de sang veineux est fait sur héparine (liquémine ROCHE) chez quatre sujets (A, B, C, D) adultes en bonne santé (3 hommes, 1 femme). Après une heure et demie de sédimentation dans la seringue, le plasma surnageant est expulsé dans un tube à centrifuger. Le sang restant dans la seringue est centrifugé ensuite à 8000 t/mn pendant 10 mn et le plasma recueilli ajouté au premier.

Une numération de leucocytes, pratiquée sur le plasma total donne les résultats suivants :

- Sujet A  $10.10^3/mm^3$
- Sujet B  $13.10^3/mm^3$
- Sujet C  $10.10^3/mm^3$
- Sujet D  $8.5.10^3/mm^3$

Pour chaque sujet, le prélèvement est réparti en 6 échantillons de 2 ml chacun. L'un d'eux sert de témoin, les cinq autres sont irradiés aux doses globales de 25, 50, 100, 200, 300 roentgens de la façon qui sera indiquée plus loin et mis en culture immédiatement après irradiation.

A la 72ème heure, les mitoses sont bloquées à la colchicine (0,001 mg/ml), pendant 1 heure, puis le choc hypotonique est effectué avec un mélange de sérum de poulain décomposé (1 vol.) et d'eau distillée (5 vol.). Les cellules sont fixées au Carnoy, étalées, hydrolysées et colorées au Giemsa.

Les meilleures mitoses sont photographiées au microscope (photomicroscope Zeiss ; oculaire 10 X - loupe 1,25 - immersion 100 X) puis agrandies 7 fois environ, découpées et les chromosomes classés selon la classification de DENVER [30]. Vingt-cinq caryotypes par dose ont été pratiqués.

Irradiation

Le générateur utilisé est un appareil à rayons X : Sécurix 22-12 MTA de la Compagnie Générale de Radiologie avec tube à vide permanent et anti-cathode de tungstène refroidie à l'huile.

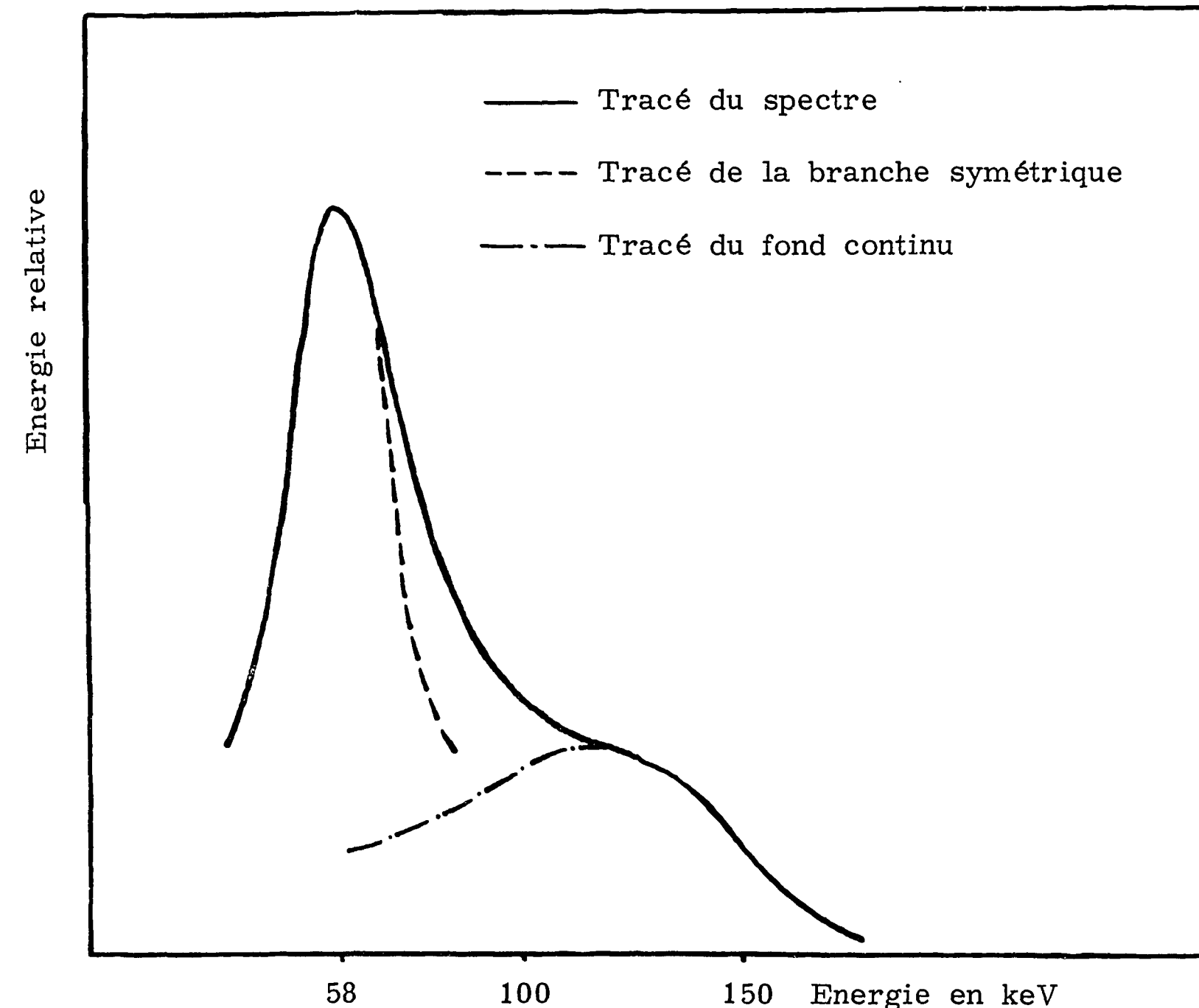
Le rayonnement du tube est composé d'un fond continu ou radiation générale et des 2 raies du tungstène  $K \alpha_1$  (59,310 keV.) et  $K \alpha_2$  (57,973 keV.) confondues en une seule raie d'énergie 58 keV. [22] (fig. 1).

La présence sur le trajet du rayonnement direct d'une plaque de verre ne modifie pratiquement pas le spectre [22].

Les coupelles d'irradiation ont été placées à la distance fixe de 20 cm de la fenêtre du tube. Elles étaient constituées par des boîtes de Pétri en verre de 5 cm de diamètre. Les exigences de stérilité imposées par les cultures ont nécessité la fermeture de ces boîtes et nous avons calculé l'absorption du verre correspondant au couvercle. Elle était de 6 pour cent environ de la dose administrée.

La température mesurée en cours de l'irradiation était comprise entre 20 et 25° C.

Dans toutes nos expériences, la tension efficace a été maintenue à 160 keV. avec un courant de filament de 7,5 mA sans autre filtration que celle qui résulte du montage du tube. Dans ces conditions, la dosimétrie effectuée dans l'air à la même distance que les coupelles



- Figure 1 -

Tracé du spectre énergétique - Appareil Sécurix (22-12 MTA)

à l'aide d'un dosimètre à chambre d'ionisation type Victoreen donnait un débit voisin de 100 R/mn.

Les doses globales administrées à chaque échantillon sont de 25, 50, 100, 200 et 300 roentgens.

L'énergie absorbée peut être calculée en se référant au tableau d'absorption de ROSEMARY et BERGER [89]. A chaque R délivré à l'échantillon de 2 ml correspond une dose absorbée de 1,77 rad. Pour faciliter l'exposé des résultats, il ne sera pas fait état des doses absorbées, mais de ce nombre de roentgens.

RESULTATS

Les résultats proviennent de l'examen de 600 caryotypes. L'observation de seuls étalements de métaphases a été considérée comme aléatoire, risquant de laisser inaperçues certaines modifications.

La cellularité variant d'un échantillon à l'autre ( $8,5 \cdot 10^6$  à  $13 \cdot 10^6$  cellules/ml,) la dose a été rapportée à la cellule au moment de l'irradiation ; elle est exprimée en roentgens par cellule.

La moyenne des anomalies  $M_1$  correspond aux valeurs trouvées chez les quatre sujets. On en déduit  $M_2$  qui représente la valeur corrigée en fonction de la dose administrée par cellule (tableaux I, II, III).

Les graphiques représentent les anomalies radioinduites. Il s'agit du nombre total d'anomalies duquel ont été retranchées les anomalies spontanées trouvées chez les témoins.

Aneuploïdie

Dans chaque mitose ne sont comptés que les chromosomes ayant un centromère. On élimine ainsi les fragments acentriques. Par contre, les dicentriques sont considérés comme deux chromosomes, étant donné leur mode présumé de formation [35] [56] [102] (fig. 10).

Chez les témoins, l'aneuploïdie trouvée ( 7 pour cent) est en accord avec celle notée par différents auteurs (tableau IV)[1] [2] [7] [10] [14] [17] [33] [44] [47] [74] [77] [81] [106]. Cette aneuploïdie est surtout une hypoploïdie (6 pour cent) (tableau I, fig. 2) alors que l'hyperploïdie n'est représentée que par une seule cellule tétraploïde.

Il existe, après irradiation, des modifications importantes du nombre des chromosomes. Le nombre des cellules hypoploïdes croît assez rapidement jusqu'à la dose de 100 R, plus lentement ensuite, pour être de 34,6 pour cent à 300 R.

A l'inverse de l'hypoploïdie, l'hyperploïdie peu marquée jusqu'à 100 R, s'élève à 10,8 pour cent à 200 R pour être trouvée sans changement à 300 R. Les cellules hyperploïdes sont en grande majorité à 47 chromosomes. Le pourcentage des cellules à 4n reste minime (2 pour cent à 300 R). Il n'a pas été trouvé d'endomitose.

Anomalies structurales

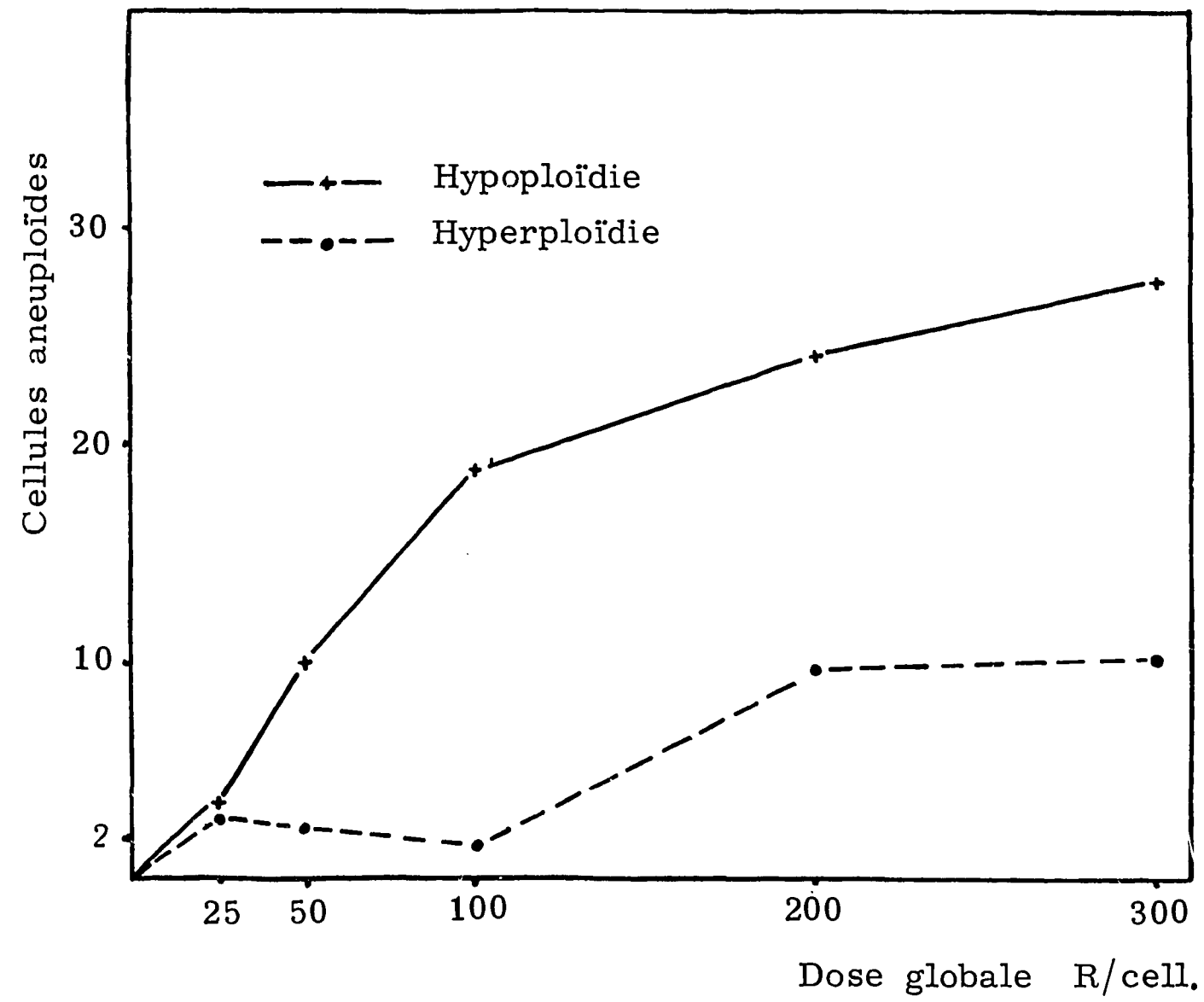
La façon de classer les anomalies observées varie selon les auteurs. Les uns [18] envisagent leur comportement au cours des mitoses successives et les classent en stables et instables. Certains [1] [7] [23] [35] les rapportent à leur mécanisme supposé de formation et parlent d'anomalies à un ou deux coups.

La distinction entre aberrations chromatidiennes et chromosomiques est généralement utilisée. C'est la classification adoptée ici.

TABLEAU I

ANEUPLOIDIE

Doses	Sujets	Nombre de chromosomes		
		< 46	46	> 46
Té	A	4 %	96 %	
	B		100 %	
	C	4 %	96 %	4 %
	D	16 %	80 %	
		6 %	93 %	1 %
25 R	A		100 %	
	B		84 %	16 %
	C	4 %	96 %	
	D	28 %	68 %	4 %
		$M_1 = 8 \%$ $M_2 = 9,5 \%$	$M_1 = 86,5 \%$ $M_2 = 87,4 \%$	$M_1 = 5 \%$ $M_2 = 4,1 \%$
50 R	A	12 %	84 %	4 %
	B	16 %	80 %	4 %
	C	12 %	88 %	
	D	20 %	76 %	4 %
		$M_1 = 15 \%$ $M_2 = 16 \%$	$M_1 = 82 \%$ $M_2 = 80,5 \%$	$M_1 = 3 \%$ $M_2 = 3,5 \%$
100 R	A	36 %	64 %	
	B	24 %	68 %	8 %
	C	16 %	84 %	
	D	24 %	72 %	4 %
		$M_1 = 25 \%$ $M_2 = 25 \%$	$M_1 = 72 \%$ $M_2 = 72,4 \%$	$M_1 = 3 \%$ $M_2 = 2,6 \%$
200 R	A	56 %	32 %	12 %
	B	32 %	64 %	4 %
	C	12 %	72 %	16 %
	D	24 %	68 %	8 %
		$M_1 = 31 \%$ $M_2 = 30 \%$	$M_1 = 59 \%$ $M_2 = 59,2 \%$	$M_1 = 10 \%$ $M_2 = 10,8 \%$
300 R	A	44 %	40 %	16 %
	B	24 %	64 %	12 %
	C	40 %	52 %	8 %
	D	28 %	60 %	12 %
		$M_1 = 34 \%$ $M_2 = 34,6 \%$	$M_1 = 54 \%$ $M_2 = 54,4 \%$	$M_1 = 12 \%$ $M_2 = 11 \%$



- Figure 2 -

Variation de l'Aneuploïdie en fonction de la dose

TABLEAU II  
ANOMALIES CHROMATIDIENNES PAR CELLULE

Doses	Sujets	Lacunes	Cassures	Echanges	Anomalies chromatiennes par cellule
Té	A	0,08	0,12		0,20
	B	0,04	0,08		0,12
25 R	C	0,08			0,08
	D	$M_1 = 0,05$	$M_1 = 0,05$		$M_1 = 0,10$
50 R	A	0,16			0,16
	B	0,12	0,16		0,28
100 R	C	0,12	0,08		0,08
	D	0,12	0,24		0,36
200 R	A	$M_1 = 0,10$	$M_1 = 0,12$		$M_1 = 0,22$
	B	$M_2 = 0,10$	$M_2 = 0,13$		$M_2 = 0,23$
300 R	C	0,04	0,08		0,12
	D	0,04	0,32		0,36
Té	A	0,20	0,08		0,28
	B	0,40	0,88		1,28
25 R	C	$M_1 = 0,17$	$M_1 = 0,34$		$M_1 = 0,51$
	D	$M_2 = 0,16$	$M_2 = 0,30$		$M_2 = 0,46$
50 R	A	0,04	0,04		0,04
	B	0,16	0,36		0,52
100 R	C	0,08	0,12		0,20
	D	0,16	0,08	0,04	0,28
200 R	A	$M_1 = 0,10$	$M_1 = 0,15$	$M_1 = 0,01$	$M_1 = 0,26$
	B	$M_2 = 0,12$	$M_2 = 0,20$	$M_2 = 0,01$	$M_2 = 0,33$
300 R	C	0,04	0,08		0,12
	D	0,24	0,24	0,12	0,60
Té	A	0,20	0,20		0,40
	B	0,20	0,12	0,12	0,24
25 R	C	$M_1 = 0,12$	$M_1 = 0,16$	$M_1 = 0,06$	$M_1 = 0,34$
	D	$M_2 = 0,12$	$M_2 = 0,14$	$M_2 = 0,02$	$M_2 = 0,28$
50 R	A	0,20	0,28	0,16	0,64
	B	0,08	0,12		0,20
100 R	C	0,20	0,24	0,12	0,56
	D	0,16	0,64	0,08	0,88
200 R	A	$M_1 = 0,16$	$M_1 = 0,32$	$M_1 = 0,09$	$M_1 = 0,57$
	B	$M_2 = 0,18$	$M_2 = 0,33$	$M_2 = 0,12$	$M_2 = 0,63$

TABEAU III

ANOMALES CHROMOSOMIQUES PAR CELLULE (Fragments déduits)

Doses	Sujets	Cassures	Remaniements		Anomalies chromosomiques par cellule
			Monocentriques	Polycentriques	
Té	A	0,04			0,04
	B				
	C	0,04			0,04
	D	0,04			0,04
25 R		$M_1 = 0,03$			$M_1 = 0,03$
	A	0,04			0,04
	B	0,12	0,04	0,12	0,28
	C	0,08	0,12		0,20
50 R	D	0,04			0,04
		$M_1 = 0,07$ $M_2 = 0,06$	$M_1 = 0,04$ $M_2 = 0,06$	$M_1 = 0,03$ $M_2 = 0,025$	$M_1 = 0,14$ $M_2 = 0,14$
	A	0,08	0,08	0,04	0,04
	B	0,16	0,28	0,08	0,24
100 R	C	0,16	0,08	0,04	0,48
	D	0,16	0,08	0,04	0,28
		$M_1 = 0,10$ $M_2 = 0,09$	$M_1 = 0,11$ $M_2 = 0,15$	$M_1 = 0,05$ $M_2 = 0,05$	$M_1 = 0,26$ $M_2 = 0,29$
	A	0,12	0,08	0,08	0,28
200 R	B	0,08	0,64	0,16	0,88
	C	0,20	0,36	0,12	0,68
	D	0,08	0,20	0,16	0,44
		$M_1 = 0,12$ $M_2 = 0,13$	$M_1 = 0,32$ $M_2 = 0,30$	$M_1 = 0,13$ $M_2 = 0,15$	$M_1 = 0,57$ $M_2 = 0,58$
300 R	A	0,20	1,16	0,48	1,84
	B	0,20	0,56	0,64	1,40
	C	0,08	0,76	0,56	1,40
	D	0,04	1,04	0,20	1,28
300 R		$M_1 = 0,13$ $M_2 = 0,11$	$M_1 = 0,88$ $M_2 = 0,84$	$M_1 = 0,47$ $M_2 = 0,41$	$M_1 = 1,48$ $M_2 = 1,36$
	A	0,08	1,6	0,76	2,44
	B	0,04	0,72	0,36	1,12
	C	0,08	1,32	1,24	2,64
300 R	D	0,28	1,48	0,64	2,40
		$M_1 = 0,12$ $M_2 = 0,10$	$M_1 = 1,28$ $M_2 = 1,4$	$M_1 = 0,75$ $M_2 = 0,82$	$M_1 = 2,15$ $M_2 = 2,32$

TABEAU IV

ANEUPLOIDIE DANS LES CULTURES DE LYMPHOCYTES

HUMAINS DU SANG PERIPHERIQUE EN L'ABSENCE D'IRRADIATION <sup>1)</sup>

Auteurs	Nombre de cellules comptées	Chromosomes %			
		< 46	46	> 46	Polyploïdie
NOWELL P.C., HUNGERFORD D.A. (77)	112	10	74	16	
TOUGH I.M., BUCKTON K.E. BAIKIE A.G., COURT-BROWN W.M. (106)	205	6	93	1	
BOYD E., BUCHANAN W.W. LENNOX B. (14)	57	7	89	5	
OHNUKI Y., AWA A., POMERAT C.M. (81)	10 171	-	99,9	-	0,1
BELL A.G., BAKER D.G. (1)	I 680	-	-	-	0,2
BENDER M.A., GOOCH P.C. (7)	430	-	96	-	-
BUCKTON K.E., JACOBS P.A. COURT-BROWN W.M. DOLL R. (17)	I 250	3	90	0,5	-
BENDER M.A., GOOCH P.C. (10)	401	-	96	-	-
DE GROUCHY J., VALLEE G., LAMY M. (44)	90	0	100	0	0
JACOBS P.A., BRUNTON M., COURT-BROWN W.M., DOLL R., GOLDSTEIN H. (47)	8 380	5	94	1	-
NEWCOMBE D.S., COHEN A.S. (74)	183	16	82	2	-
BELL A.G., BAKER D.G. (2)	2 000	-	-	-	0,45
DOIDA V., SUGAHARA T., HORIKAWA M. (33)	262	6	94	1	-
KELLY S., BROWN C.D. (48)	104		89,5		

1) Certaines des valeurs figurant sur ce tableau représentent la moyenne des chiffres donnés par les auteurs ou sont déduits de leurs graphiques.



a) Les anomalies chromatidiennes observées dans ce travail sont de 3 types [72] (photos, 1, 2, 3)

- la lacune ou région achromatique
- la cassure avec le fragment distal nettement séparé, restant cependant voisin du chromosome.
- les échanges qui se font entre deux chromatides appartenant à deux chromosomes distincts.

b) Les anomalies chromosomiques (photos 2,3,4,5,6), de classement plus difficile peuvent rappeler les atteintes précédemment notées. Cependant certaines d'entre elles n'ont pas été retenues. Ce sont par exemple : la lacune chromosomique (isochromatidienne) qui dans les cas très rares où elle existe ne peut être distinguée formellement de la constriction secondaire ; la délétion chromosomique ou isochromatidienne, ceci parce que dans les cellules très atteintes et fortement hypoploïdes, il est impossible d'affirmer qu'un chromosome inclasable est le résultat d'une délétion (cassure totale) ou d'un remaniement (cassure totale + échange). Les fragments acentriques accompagnant souvent les autres anomalies ne sont pas comptés non plus ; le risque d'enregistrer deux fois le même évènement étant ainsi éliminé.

Nous avons seulement retenu :

- la cassure chromosomique où le fragment double reste suffisamment proche du chromosome pour pouvoir lui être attribué (cassure subtotale)

- les remaniements qui sont de deux sortes :

soit qu'ils reproduisent un élément monocentrique semblable à celui d'une paire existant dans le caryotype (formant ainsi avec elle une trisomie) ou sans homologue (alors inclasable) ou enfin franchement anormal et donc très facile à reconnaître (anneau, K1, K2) [43].

soit qu'ils se présentent en éléments polycentriques (di et tricentriques).

Rapports entre les doses et la fréquence des anomalies :

La figure 3 montre que le nombre des cellules lésées par les radiations croît avec la dose. A 300 R, 79 pour cent des cellules sont atteintes, c'est à dire présentent une ou plusieurs anomalies des chromosomes.

Cette augmentation est plus rapide aux doses faibles. A 100 R, 43 pour cent des cellules sont déjà lésées.

Si l'on tient compte non plus du pourcentage de cellules lésées, mais du nombre d'anomalies totales par cellule (chromatidiennes + chromosomiques) à 300 R, il est plus de 20 fois supérieur à celui des témoins.

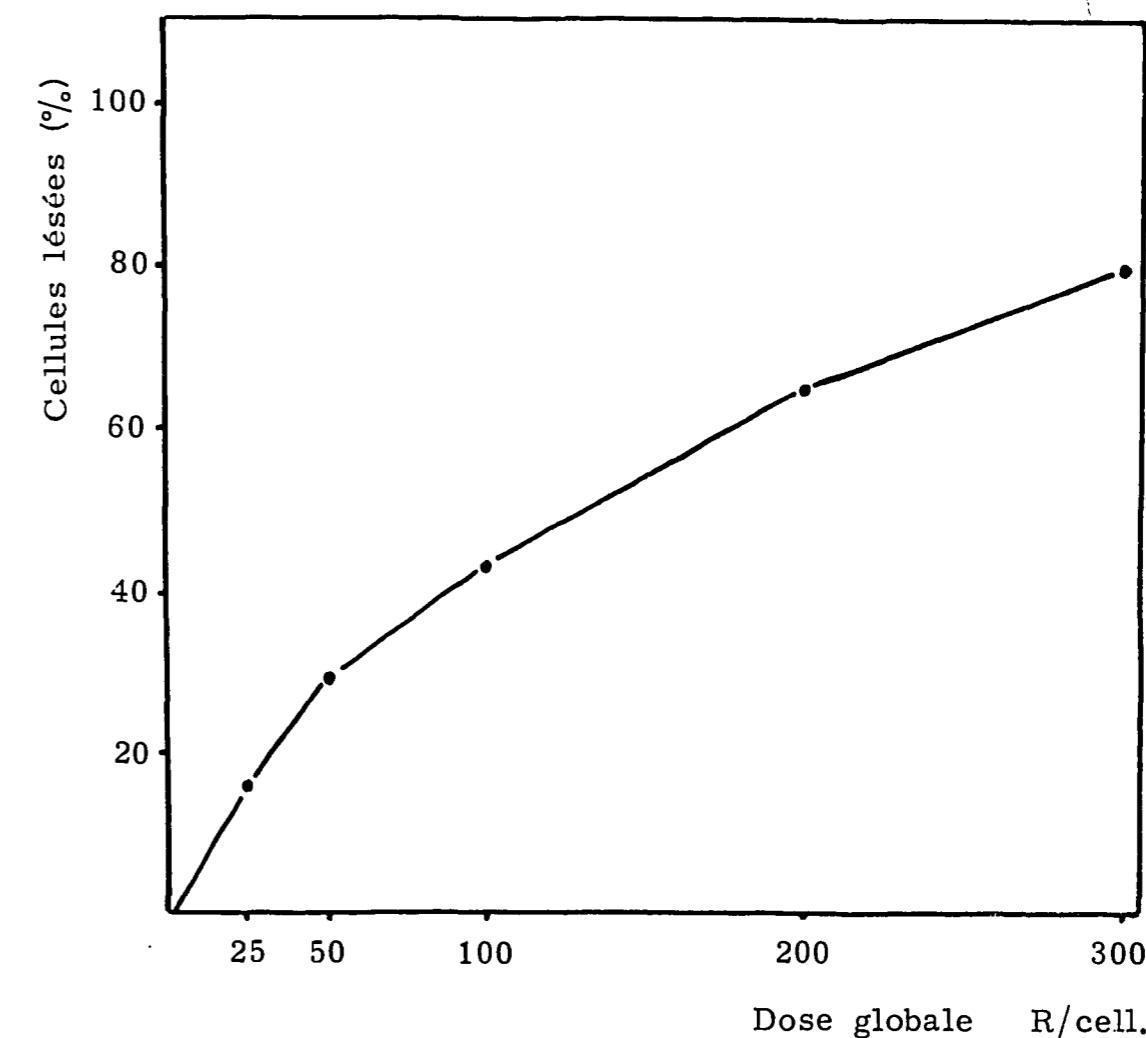
a) Anomalies chromatidiennes (tableau II, fig. 4) :

Chez les témoins le taux moyen des anomalies chromatidiennes spontanées est 0,10 par cellule. Elles sont constituées par des lacunes et des cassures en quantité égale. Après irradiation, le nombre des anomalies chromatidiennes totales augmente avec la dose. A 300 R (0,63 par cellule), il est 6 fois supérieur au chiffre trouvé chez les témoins.

Lacunes et cassures ont une évolution similaire : un maximum à 50 R, suivie d'une remontée à partir de 200 R. A 300 R, le nombre de cassures est cependant pratiquement le double de celui des lacunes. Les échanges chromatidiens se comportent très différemment. Ils sont de fréquence très faible et n'apparaissent qu'au-delà de 100 R (fig. 5).

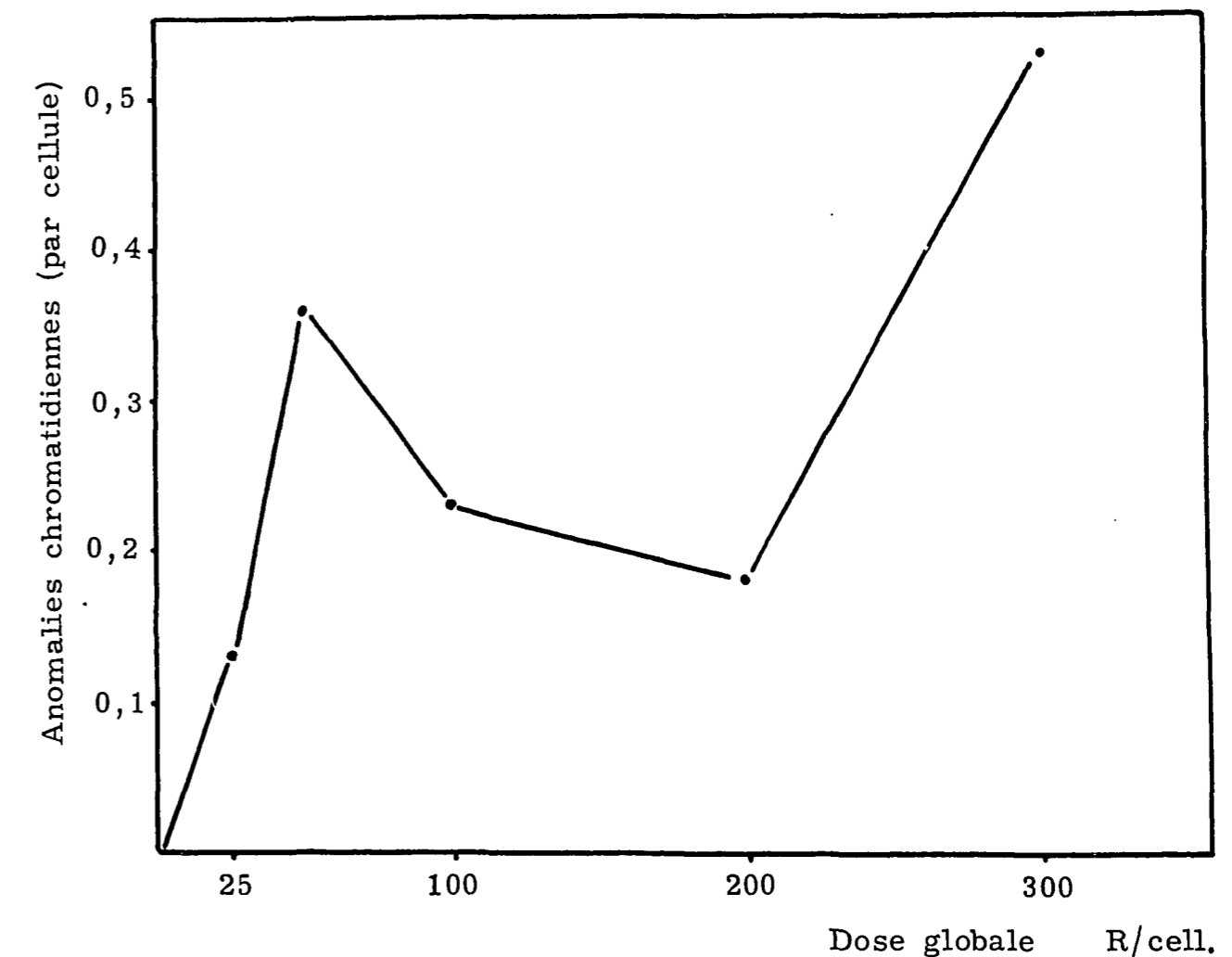
b) Anomalies chromosomiques (tableau III, fig. 6) :

Chez les témoins, le taux moyen des anomalies chromosomiques spontanées est de



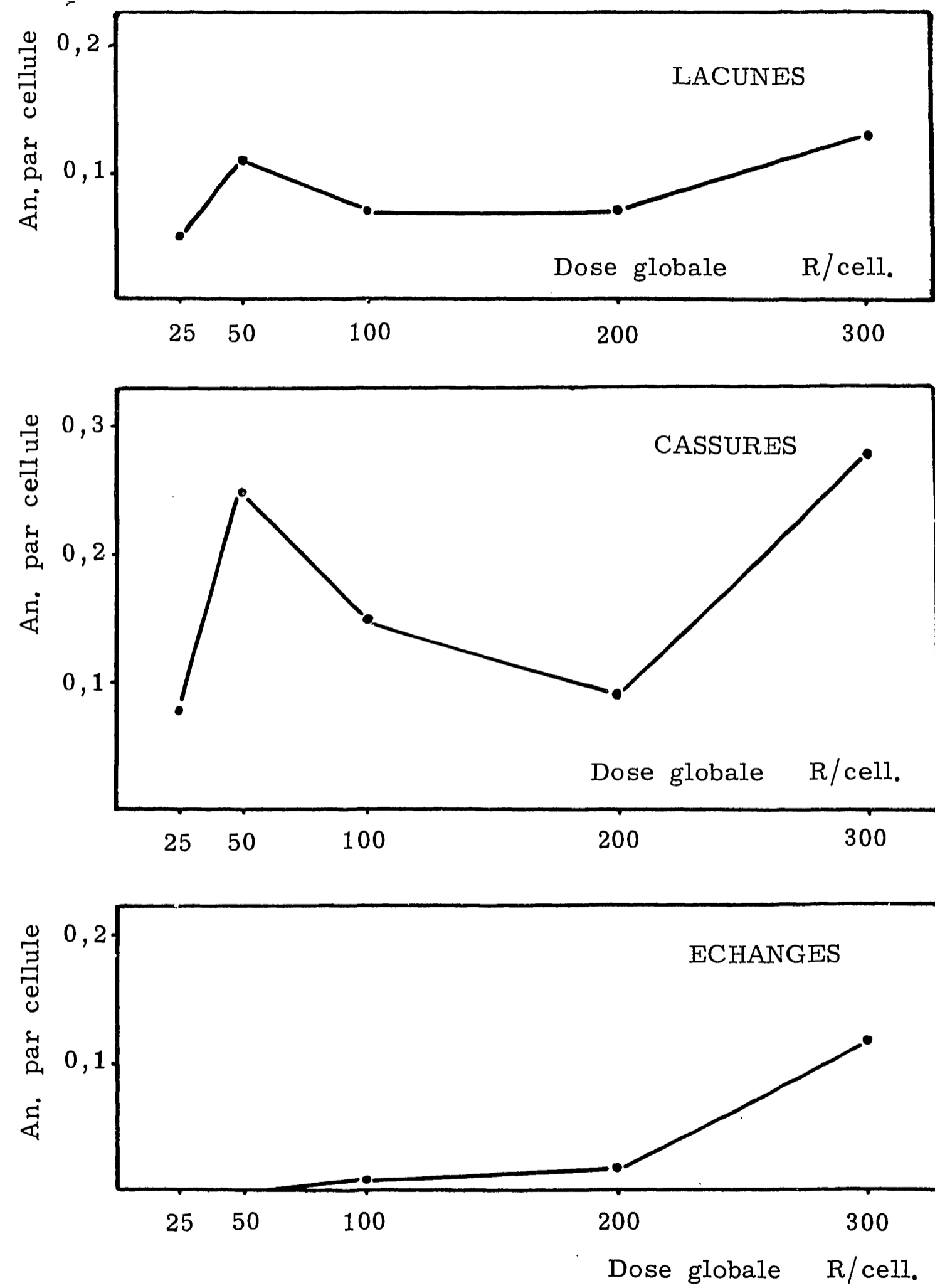
- Figure 3 -

Variation du pourcentage de cellules lésées en fonction de la dose



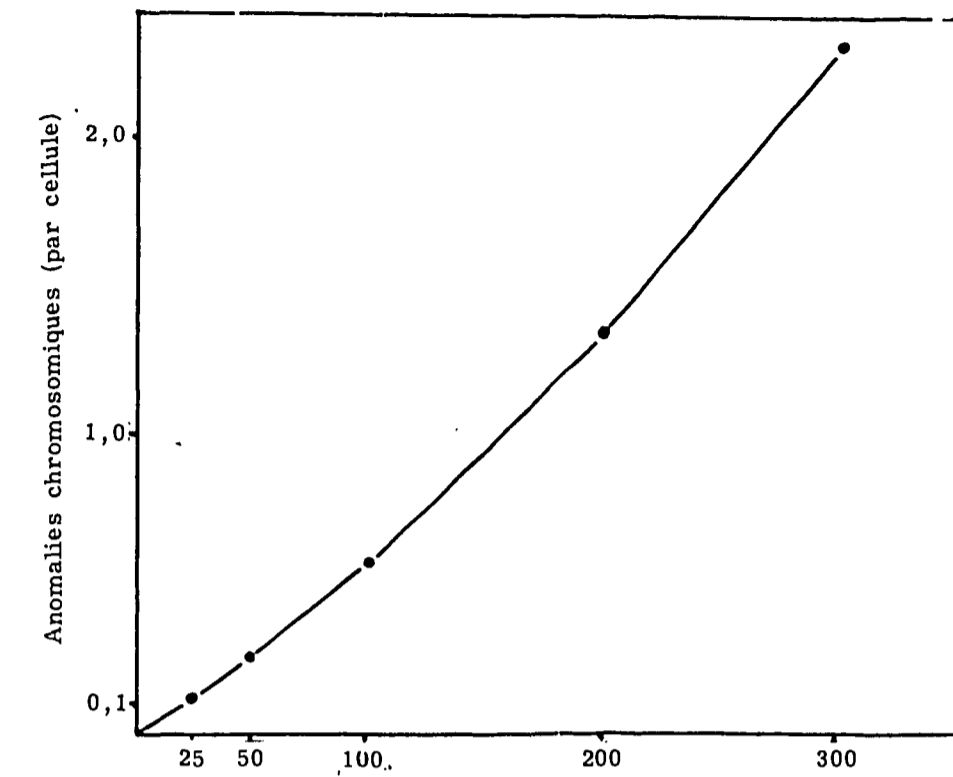
- Figure 4 -

Variation de la totalité des anomalies chromatidiennes en fonction de la dose



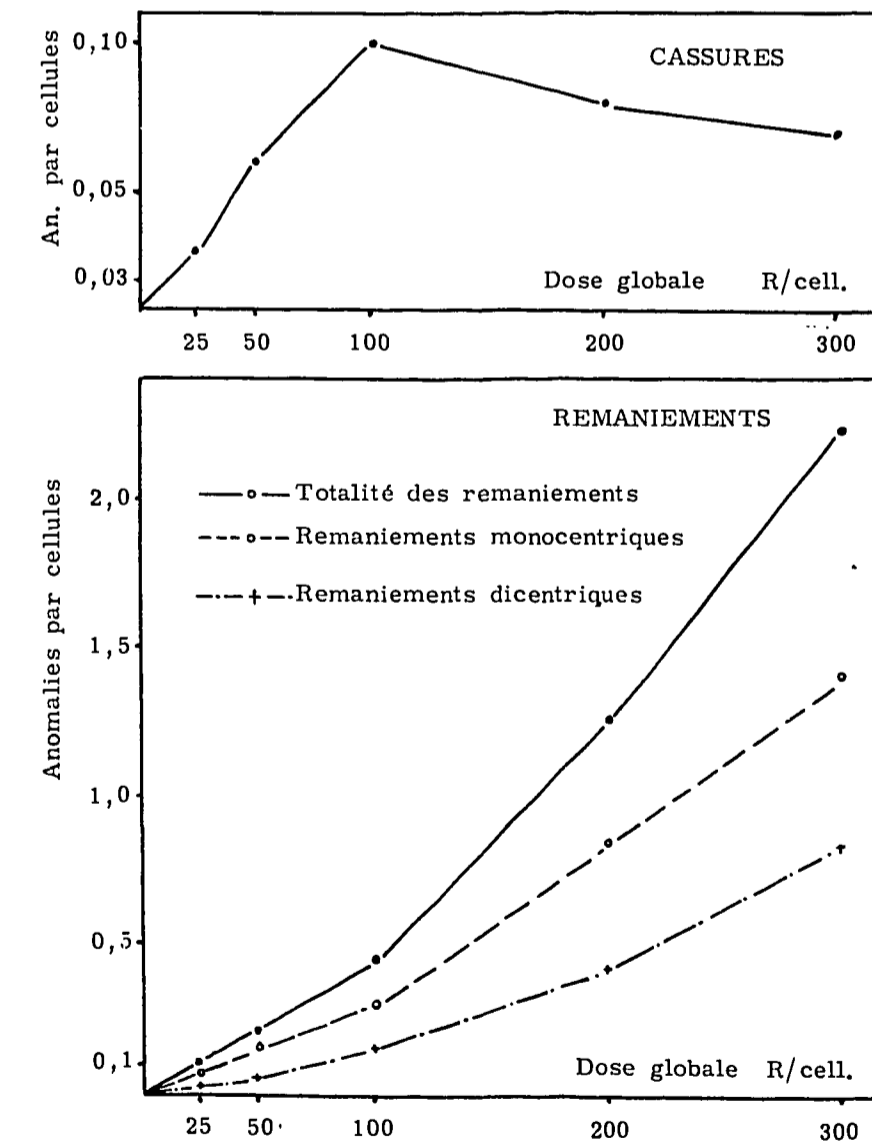
- Figure 5 -

Variation des différentes anomalies chromatidiennes en fonction de la dose



- Fig. 6 -

Variation de la totalité des anomalies chromosomiques en fonction de la dose



- Fig. 7 -

Variation des différentes anomalies chromosomiques en fonction de la dose

0,03 par cellule. Elles sont constituées uniquement par des cassures.

Après irradiation, le nombre total des anomalies chromosomiques croît nettement avec la dose (fig. 6). Les cassures n'en représentent qu'une faible partie et leur fréquence atteint rapidement son maximum (à 100 R : 0,13/cellule) et se stabilise ou présente peut-être même une légère décroissance (à 300 R : 0,10/cellule) (fig. 7). Par contre le nombre des remaniements croît rapidement avec la dose (100 R : 0,45/cellule; 300 R : 2,22/cellule) (fig. 7).

DISCUSSION

Dans nos conditions expérimentales, les lymphocytes sont irradiés à la période G1 de l'interphase [83], celle qui précède la synthèse de l'A.D.N.. A l'état normal, in vivo, les lymphocytes ne se divisent pas dans le sang périphérique. L'introduction de phytohémagglutinine après l'irradiation, lors de la mise en culture, déclenche, au cours d'un processus, sans doute de type immunologique, mais encore non complètement élucidé, la transformation blastoïde et la mitose de ces cellules [21] [58] [60] [103].

On peut s'étonner qu'aux doses utilisées, le nombre de divisions observées sur lames ne soit guère différent de ce que l'on voit chez les témoins. Il est possible que la phytohémagglutinine ait exercé un certain pouvoir protecteur [96].

Les mitoses présentes correspondent en majorité à la première division. La durée du cycle cellulaire et de ses différentes phases [9] [20] [65] [78] [79] dans des conditions analogues de culture, l'existence d'un délai mitotique après irradiation [23] [88] [102] [105] [107] rendent en partie compte de ce fait qui est confirmé par l'absence de mitoses dans les cultures sacrifiées à 48 heures, mais contraire à d'autres observations [18].

L'apparition d'aneuploïdie, rarement signalée [48], n'est en général pas mentionnée dans l'irradiation in vitro [1] [2] [7] [10] [44] (voir tableau 5). Dans le présent travail, elle est indiscutable et en rapport avec la dose. Par contre, tétraploïdie et endomitose [2] n'ont pas retenu l'attention. L'hyperploïdie peu marquée est souvent, lorsqu'il s'agit d'une cellule à 47 chromosomes, une trisomie, constatation voisine de celle faite dans certaines leucémies [11].

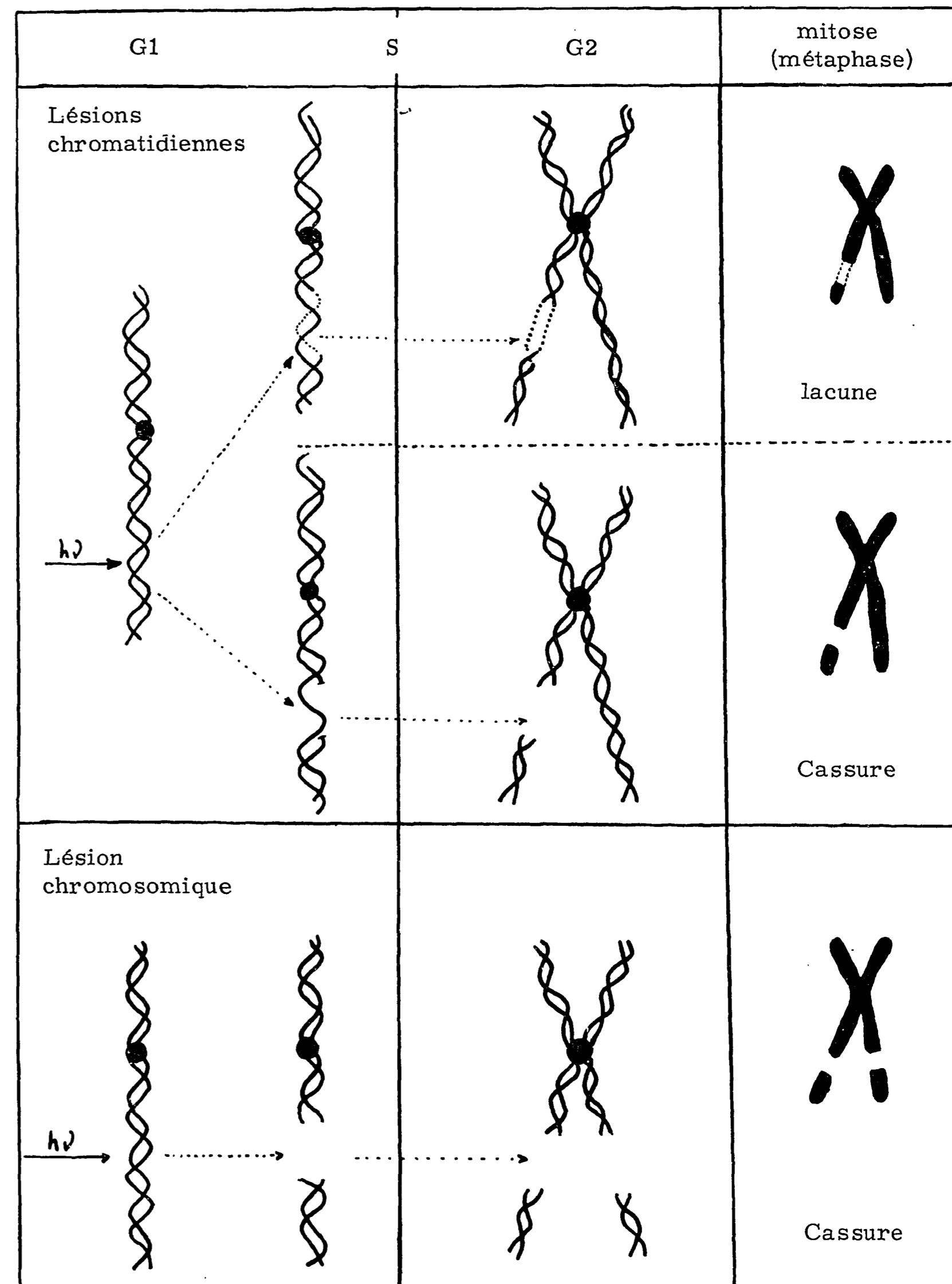
Les anomalies comptées ne reflètent qu'une partie des désordres radio-induits. Certains ont disparu par reconstitution [27] [49] [54] [111]. Celle-ci est rapide [49] [111]. D'autres restent invisibles, qu'il y ait eu inversion ou que l'aberration soit trop petite pour être décelée au microscope optique. Enfin la mort cellulaire, consécutive à l'irradiation, supprime des éléments sans aucun doute très malformés [6].

Le mécanisme de formation des différentes anomalies est bien imparfaitement élucidé [63].

En ce qui concerne les aberrations chromatidiennes, les auteurs notent leur apparition lorsque l'agression a lieu en phase G2 (post-synthétique) ou à la fin de la phase S [1] [6] [7] [10] [16] [29] [37]. Dans les présentes expériences, l'irradiation en période G1 pourtant, n'empêche pas les anomalies chromatidiennes d'être nombreuses. Il faut par conséquent envisager à leur origine un autre mécanisme de formation.

Diverses recherches avec des isotopes radioactifs impliquent l'existence, dans la chromatide au stade G1, d'une organisation double, type chromonemata dont chaque unité effectue, indépendamment de l'autre, sa propre replication au cours de la période S [19] [64] [85] [104].

On conçoit ainsi la possibilité de la lésion d'une seule de ces unités. Lors de sa replication, la zone lésée se manifestera par une perturbation homologue sur l'unité néoformée ; la chromatide qui en résulte est anormale. L'unité non atteinte présente une replication sans incident et aboutit à une chromatide normale (figure 8).



- Figure 8 -

Schéma de formation des radio-lésions

TABEAU V

ANEUPLOIDIE DANS LES CULTURES DE LYMPHOCYTES  
HUMAINS DU SANG PERIPHERIQUE APRES IRRADIATION <sup>1)</sup>

Auteurs	Rayon- nement	Nombre de cel- lules comptées	Chromosomes %			
			< 46	46	> 46	Polyploidie + endomitoses
OHNUKI Y., AWA A. POMERAT C.M. (81)	Co <sup>60</sup> 400 R	1 785	non indiqué	93,7	non indiqué	5,4
BELL A.G., BAKER D.G. (1)	Rayons X 259 R		"		"	9,6
BENDER M.A., GOOCH P.C. (7)	Rayons X 50 R 100 R 200 R	300 402 500	"	96 96	"	
BENDER M.A., GOOCH P.C. (10)	Rayons X 25 R 50 R 100 R	410 400 358	"	94 94 92,5	"	
DE GROUCHY J., VALLEE G., LAMY M. (44)	Rayons X 150 R 200 R 250 R	97 147 93	"	96 91 99	"	
BELL A.G., BAKER D.G. (2)	Rayons X 250 R 250 R 400 R 400 R		"		"	4,4 6,7 5,8 10,5
KELLY S., BROWN C.D. (48)	Rayons X 50 R 100 R 150 R 200 R 250 R 300 R 400 R 800 R 1 600 R	60 110 105 119 59 29 50 10 33	"	75 82 69 64 63 45 42 0 0	"	Sujet A - 0,5 0,8 0,8 1,2 4,2 5,5 - - Sujet B - - 7 2 - - 17 27 25

1) Certaines des valeurs figurant sur ce tableau représentent la moyenne des chiffres donnés par les auteurs ou sont déduits de leurs graphiques.

Quoiqu'il en soit du mode de formation des lésions chromatidiennes, elles apparaissent sous trois formes.

La lacune (photo 1) est la lésion la moins importante puisque le chromosome conserve sa continuité. Elle est toujours marquée d'un mince filament reliant les zones normales.

La cassure (photo 1), perturbation plus importante, interrompt cette continuité. Le fragment se trouve néanmoins à proximité immédiate, dans le prolongement ou non du bras, ce qui suggère l'éventuelle persistance d'une liaison non révélée par la technique.

Dans l'échange (photo 1), la rupture est totale et il y a fusion de deux éléments chromatidiens lésés appartenant à deux chromosomes distincts.

Les anomalies chromosomiques impliquent la lésion des deux chromonemata dont la replication fait apparaître la perturbation sur les deux chromatides en des points homologues. Les remaniements nécessitent plusieurs cassures suivies de fusion entre les éléments cassés. Ils sont mono ou polycentriques. La fréquence de ces derniers est plus faible, leurs conditions d'apparition étant plus complexes (cassures simultanées de deux chromosomes voisins) [110] [111]. Pour les raisons signalées plus haut les fragments ne sont pas pris en considération.

L'insuffisance du nombre de sujets étudiés, l'absence de valeurs intermédiaires entre les doses appliquées, rendent ici l'étude des relations dose-effet approximative [90]. L'interprétation des graphiques présentés est avancée à titre d'hypothèse.

La plupart des anomalies spontanées sont des anomalies chromatidiennes [24]. Elles sont trouvées aux doses faibles (inférieurs à 50 R) plus fréquemment que les anomalies chromosomiques. Il semble donc que, pour apparaître, elles nécessitent une énergie relativement moins forte, ce qui est concevable si l'on accepte l'hypothèse ci-dessus de leur mode de formation.

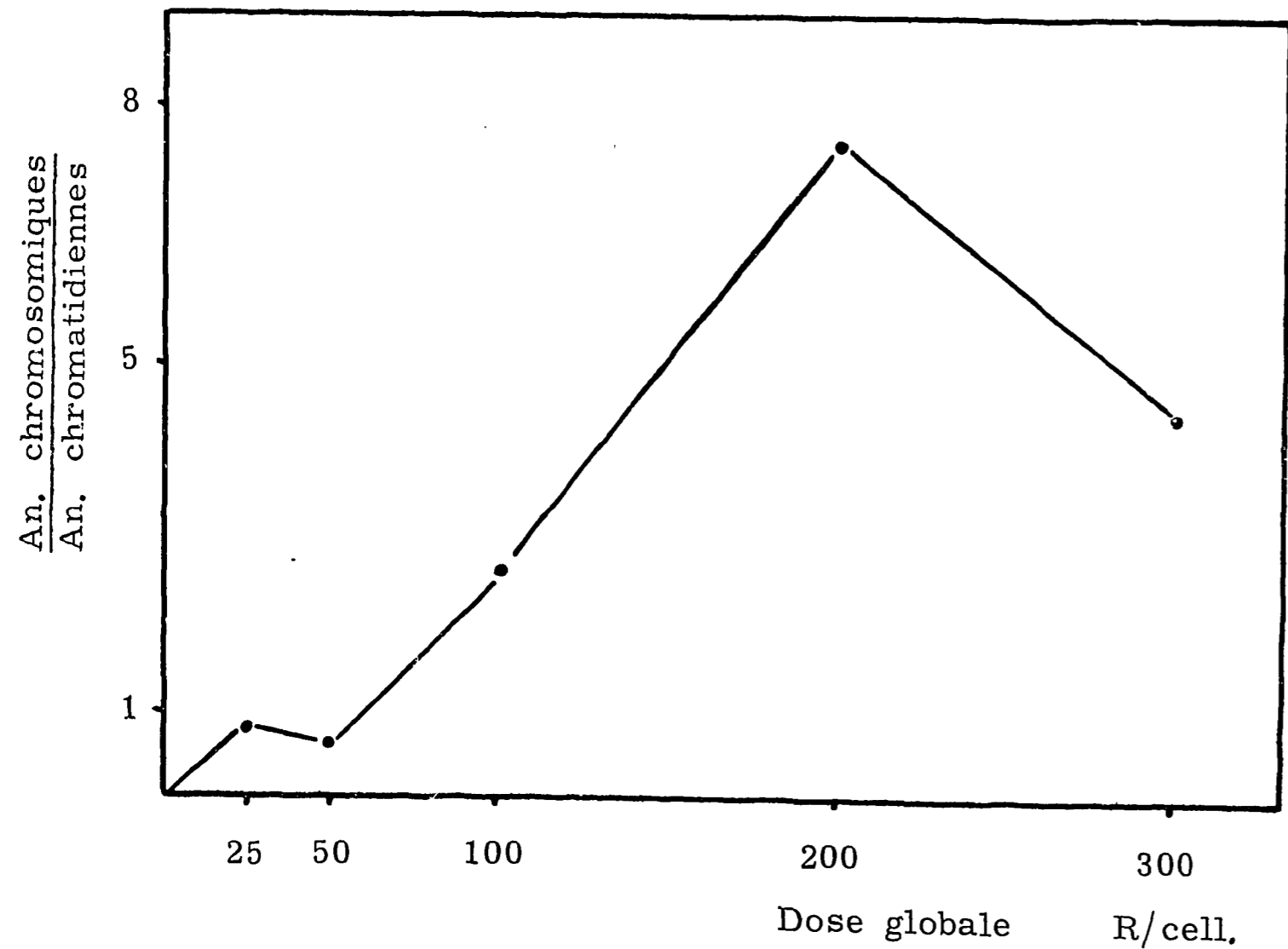
La courbe représentant les variations des lésions chromatidiennes en fonction de la dose (fig. 4) se décompose de 0 à 200 R en deux éléments : le tracé ascendant jusqu'à 50 R pourrait traduire l'atteinte d'un des chromonemata du chromosome en G1, en des sites particulièrement radiosensibles. Lorsque le maximum des lésions possibles de ce type est obtenu et que la dose continue à croître, la courbe marque un décrochement qui amorce la deuxième partie. De 50 à 200 R en effet, le nombre d'anomalies chromatidiennes décroît, cependant que les anomalies chromosomiques augmentent (fig. 9).

Ici, la radiation atteint plus profondément les mêmes sites (deux chromonemata lésés) : les lésions chromatidiennes diminuent alors que les anomalies chromosomiques augmentent. Au-delà de 200 R, le tracé redevient ascendant. Il pourrait s'agir de l'atteinte superficielle (1 chromonema) de nouveaux sites moins radiosensibles que les premiers. La vérification de cette hypothèse reste à faire.

Si l'évolution des lacunes et des cassures en fonction de la dose présente les mêmes caractéristiques (fig. 5), par contre, les échanges chromatidiens n'apparaissent qu'à 100 R, ce qui explique sans doute qu'ils ne soient pas souvent mentionnés [10].

Les courbes concernant les anomalies chromosomiques ont un aspect différent qu'il s'agisse de cassures subtotaux ou de remaniements (figures 6 et 7). Les premières, en effet, augmentent presque linéairement jusqu'à 100 R, dose à laquelle il semble que la totalité de ces anomalies soit acquise. Les remaniements par contre croissent de façon continue. L'allure de la courbe des anomalies chromosomiques totales rappelle celles rapportées dans la littérature [7] [38] [48]. Cependant l'évolution selon le carré de la dose [7] [23] [48] n'est pas retrouvée. En raison de l'insuffisance du nombre de points, la relation de SHELDON WOLFF [112] n'a pu être vérifiée.

Nos observations ne suggèrent pas de relation entre la fréquence d'une atteinte d'un chromosome donné et sa taille contrairement à ce qui a pu être constaté in vivo [72].



- Figure 9 -

Variation du rapport anomalies chromosomiques sur anomalies chromatidiennes en fonction de la dose

	ECHANGES SYMETRIQUES			ECHANGES ASYMETRIQUES		
<b>1 Cas</b> ↑ 1 chrom. 2 cassures						
	R	R + F	R + F	R + F	R + F	A + F
<b>2 Cas</b> ↑ 2 chrom. 2 cassures						
	R	R + F	R + F	R + F	R + F	D + F
						D + F
						D + F

A : Anneau centromérique D : Dicentrique F : Fragment R : Remaniement

- Figure 10 -

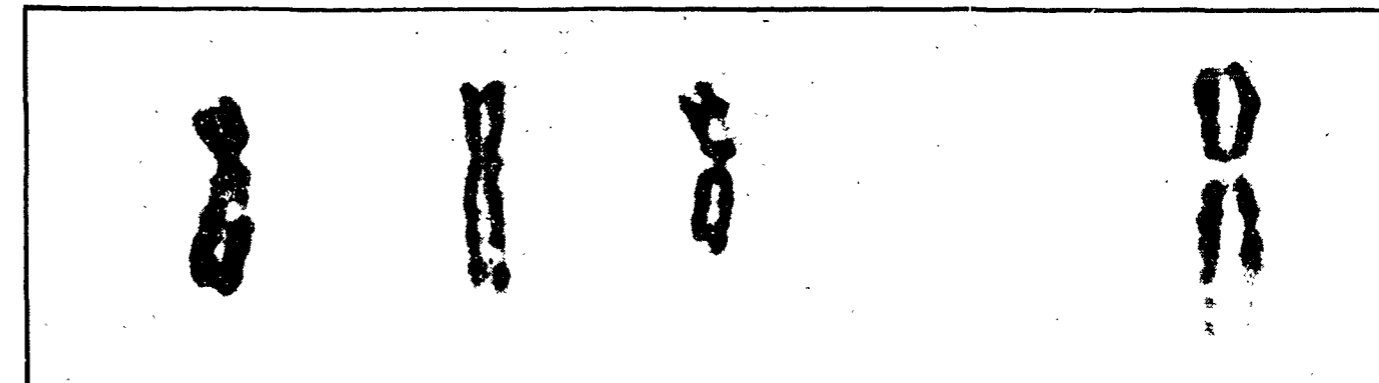
Mode de formation de certaines anomalies chromosomiques (d'après EVANS)

Bien qu'il n'existe pas d'anomalies spécifiques d'une dose, certaines n'apparaissent que lors d'une irradiation relativement importante. Les anneaux ne sont présents et les dicentriques nombreux qu'à partir de 100 R. Les échanges chromatidiens et une forme particulière de remaniements (médián minuscule) sont vus à partir de 200 R seulement. Les trisomies n'apparaissent fréquentes qu'à cette dose avec une nette prédominance des trisomies 16 et 21/22.

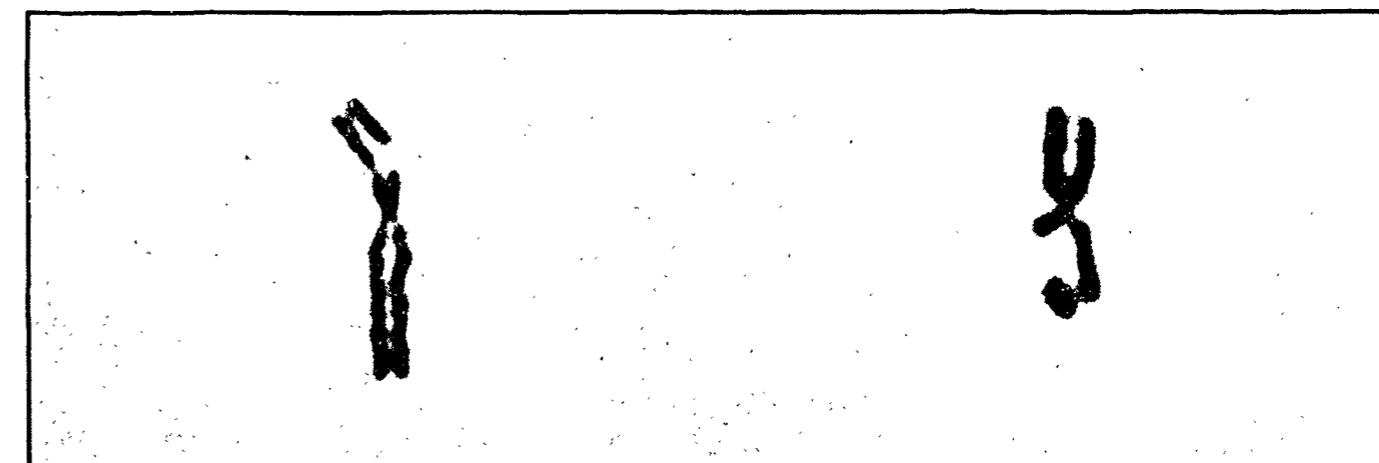
Les différences fondamentales qui existent entre les conditions d'expérimentation in vitro et in vivo ne permettent pas d'assimiler les résultats trouvés dans ces 2 cas bien que les anomalies des chromosomes soient semblables [53].

L'intervention de l'équilibre homéostatique reste encore entièrement à évaluer.

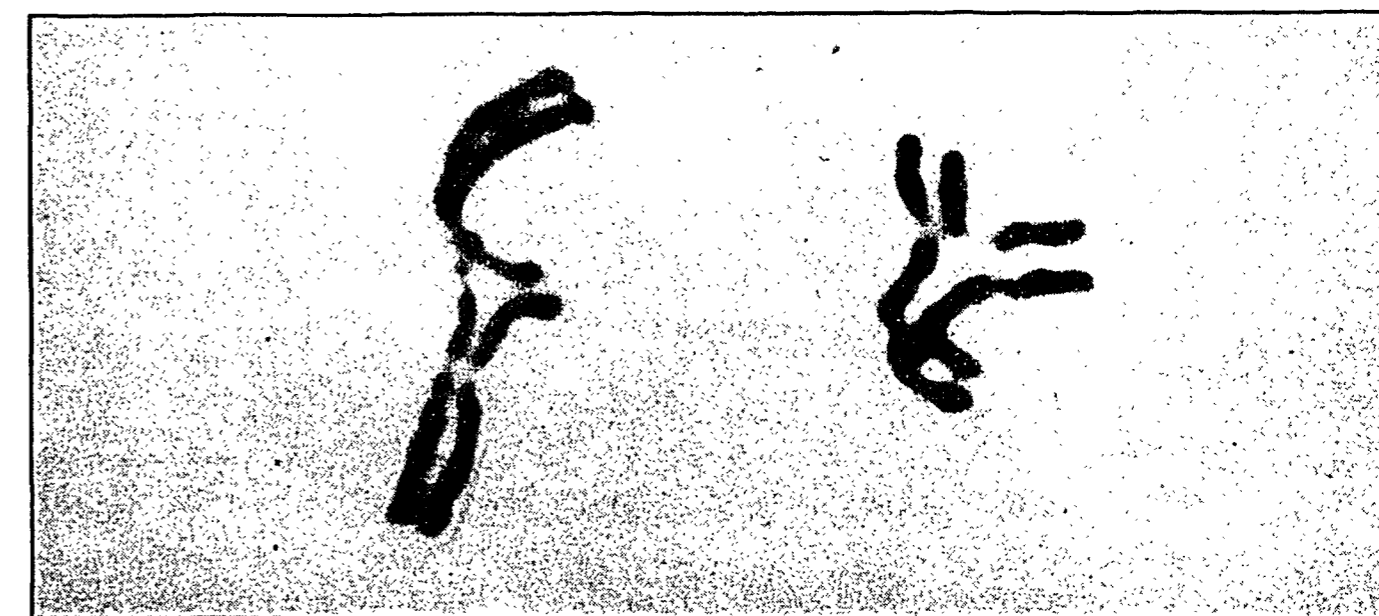
*Manuscrit reçu le 25 mars 1966*



Lacunes



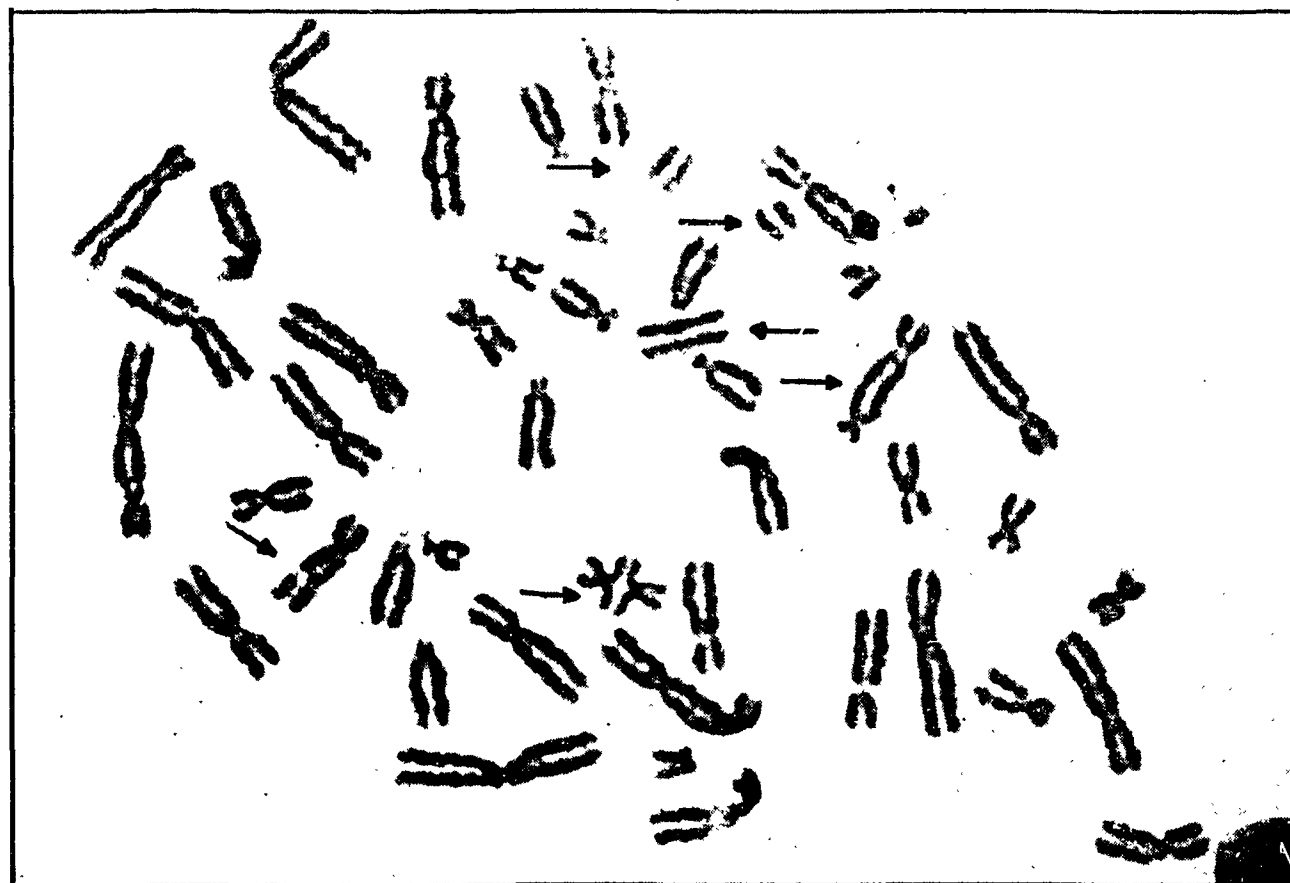
Cassures



Echanges



Cassure chromatidienne  
Cassure chromosomique

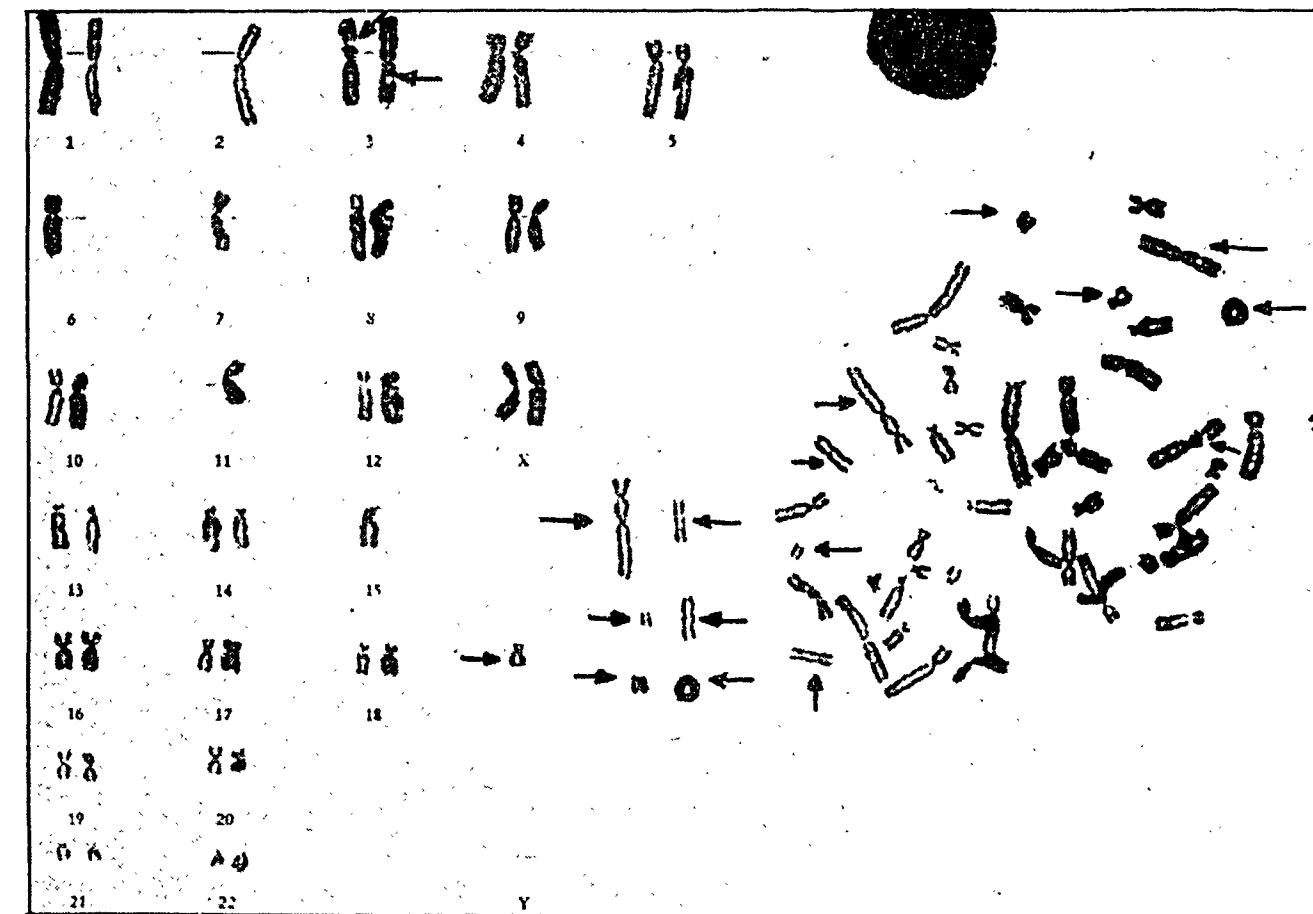


Lacune chromatidienne  
Echange  
Dicentriques  
Fragments

- Photos 2 -

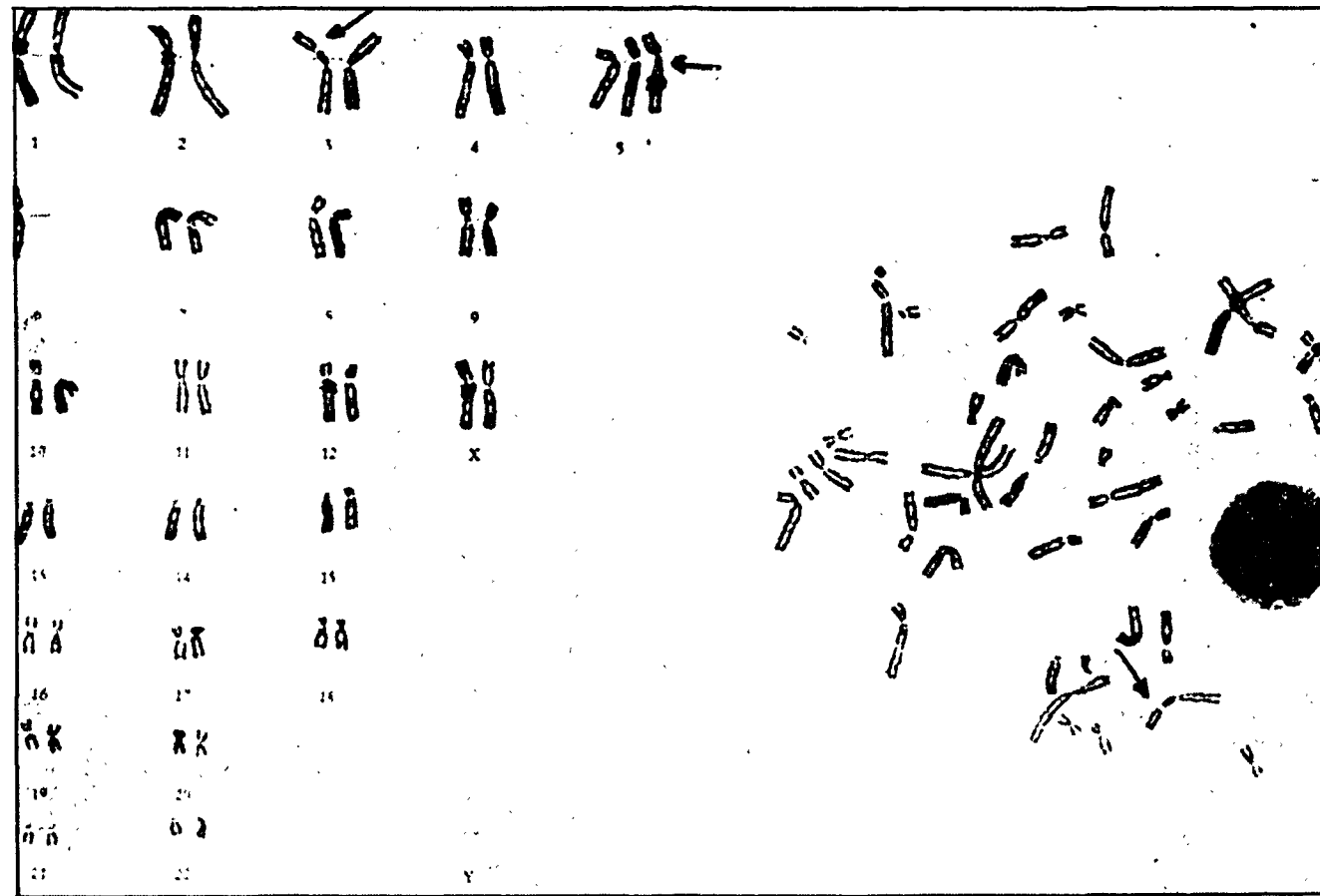


Dicentriques et fragments

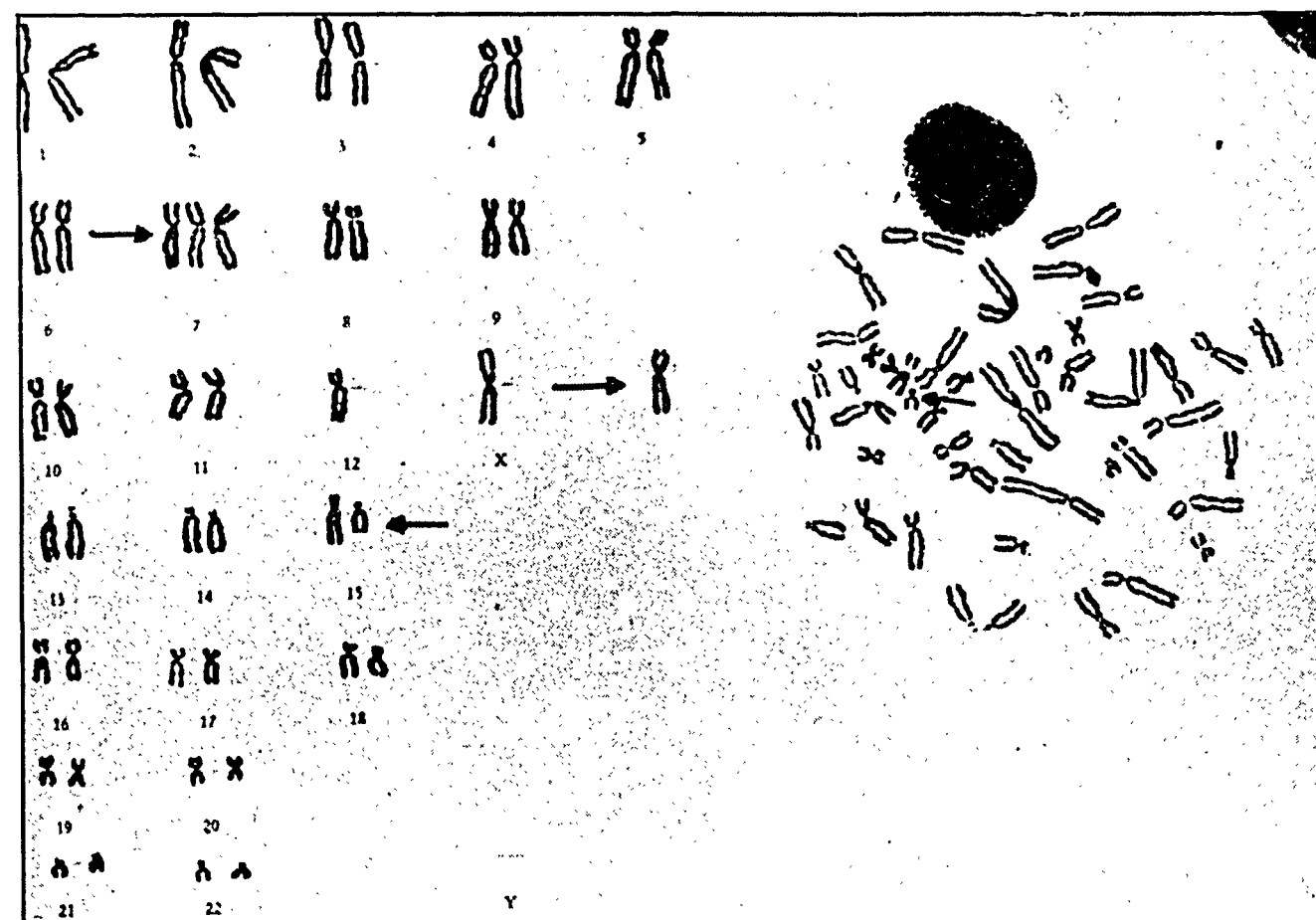


Lacune chromatidienne  
Cassure chromosomique  
Dicentrique  
Anneau  
Fragments  
Remaniement : chromosome inclassable

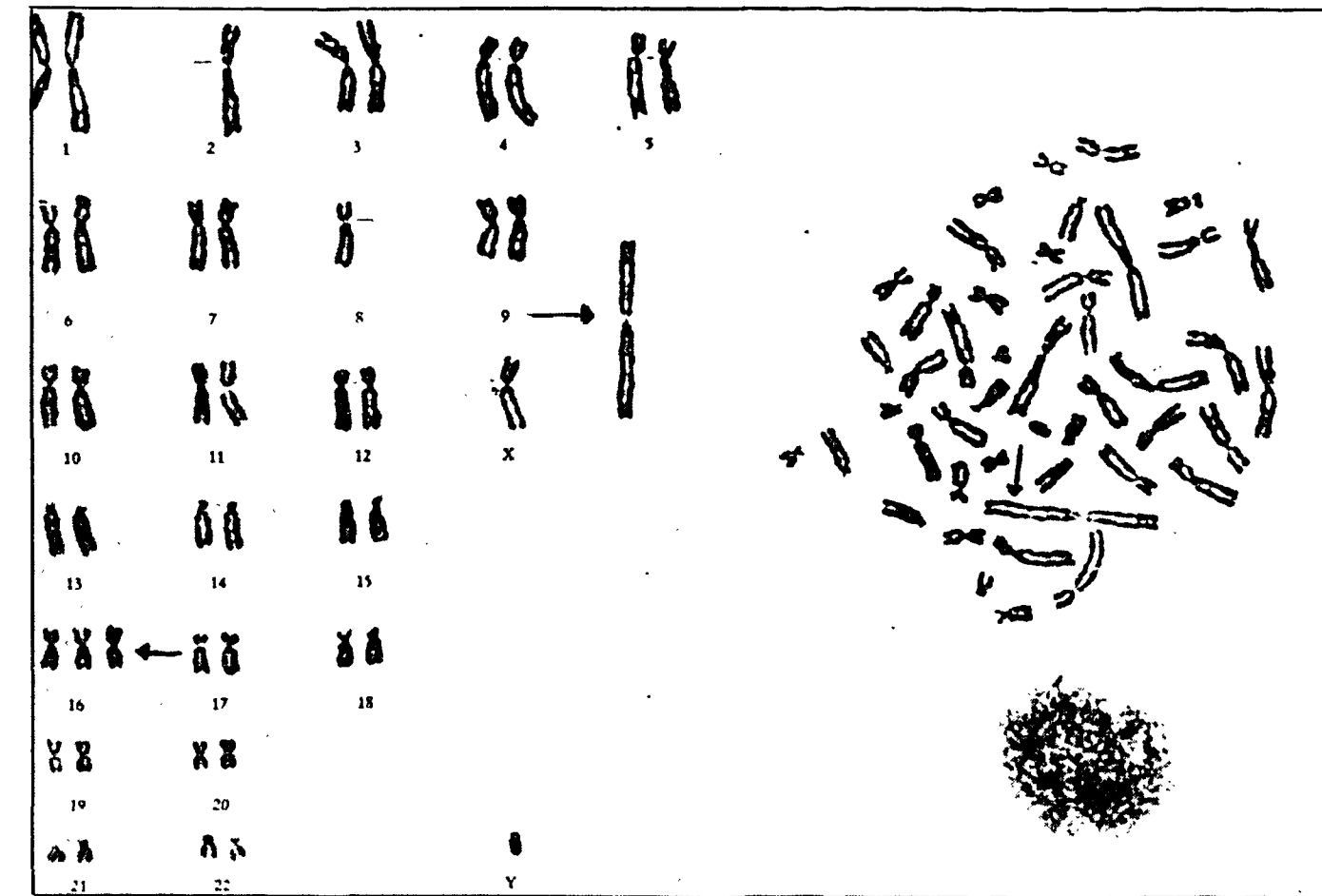
- Photos 3 -



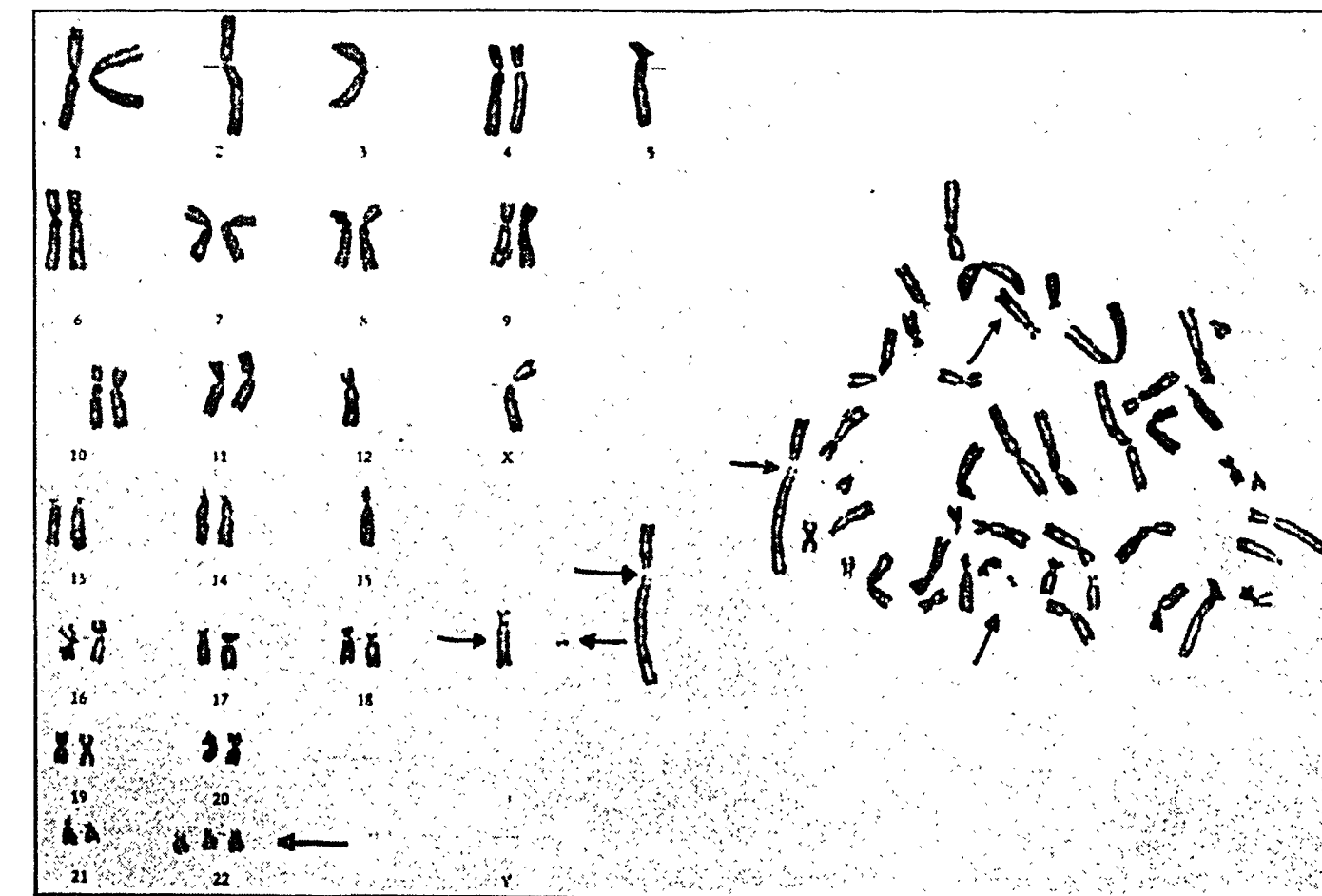
Cassure chromosomique  
Remaniement : trisomie 5



Remaniements : chromosomes inclassables  
Remaniement : trisomie 7

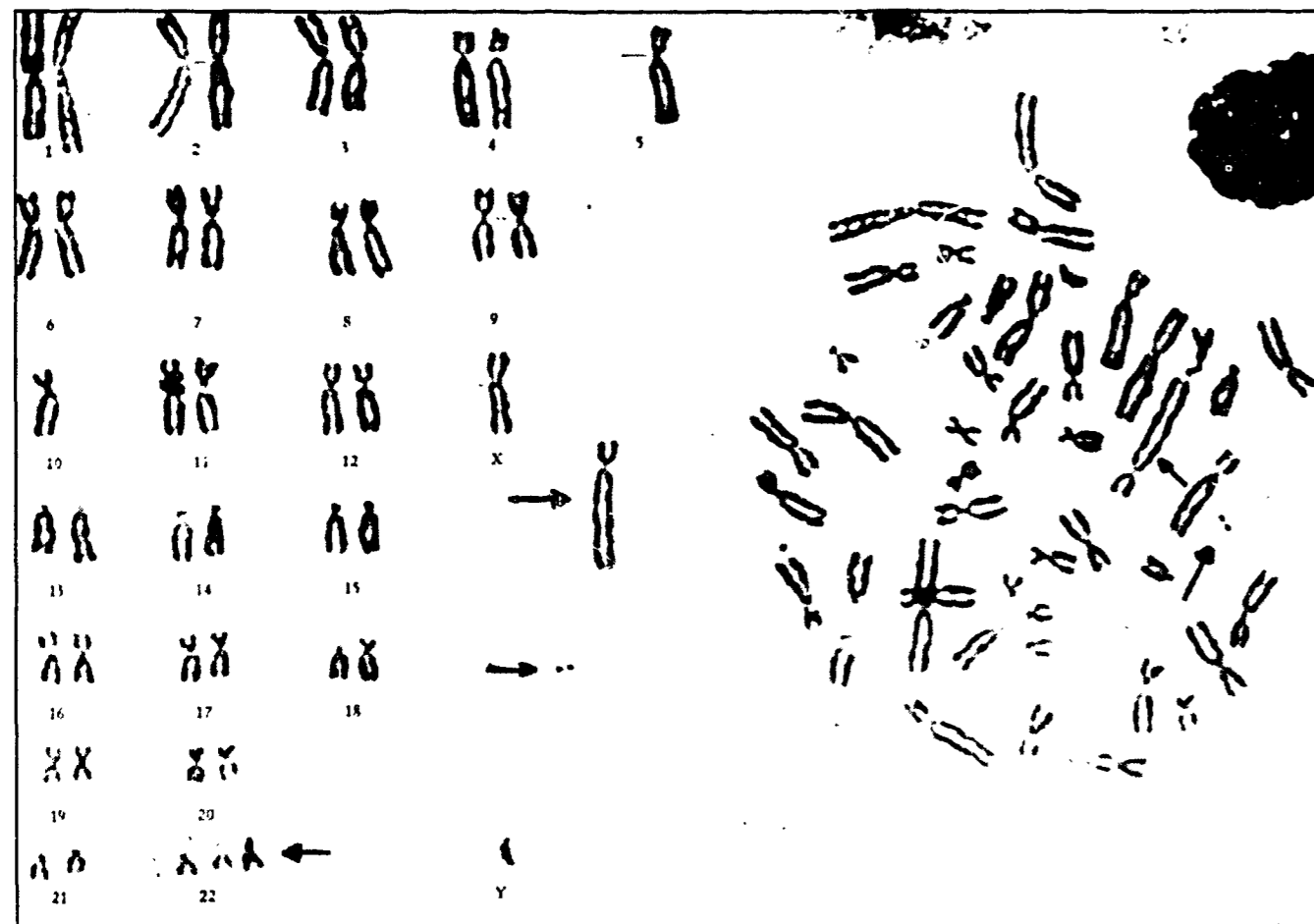


Remaniement : trisomie 21/22  
Remaniements : chromosomes inclassables  
Fragment



Remaniement : trisomie 16  
Remaniement : chromosome inclassable





Remaniement ; trisomie 21/22  
Remaniement : type K2 (DE GROUCHY)  
Fragment



Remaniement : type K1 (DE GROUCHY)  
Fragment

## BIBLIOGRAPHIE

- [ 1 ] BELL A.G., BAKER D.G.  
Irradiation induced chromosome aberrations in normal human leucocytes in culture  
*Canad J. Genet. Cytol.*, 1962, 4, 340
- [ 2 ] BELL A.G., BAKER D.G.  
X-irradiation-induced polyploidy in human leucocyte cultures  
*Exp. Cell Res.*, 1965, 38, 144
- [ 3 ] BENDER M.A.  
X-ray induced chromosome aberrations in normal diploid human cultures  
*Science*, 1957, 126, 974
- [ 4 ] BENDER M.A.  
X-ray induced chromosome aberrations in mammalian cells in vivo and in vitro.  
In *Immediate and low level effects of ionizing radiations. Symposium Venice*, 1959  
Buzzati Traverso Ed., 1960, 103
- [ 5 ] BENDER M.A., GOOCH P.C.  
Spontaneous and X-ray induced somatic chromosome aberrations in the Chinese hamster  
*Int. J. Rad. Biol.*, 1961, 4, 175
- [ 6 ] BENDER M.A., WOLFF S.  
X-ray induced chromosome aberrations and reproductive death in mammalian cells  
*Amer. Naturalist*. 1961, 95, 39
- [ 7 ] BENDER M.A., GOOCH P.C.  
Types and rates of X-ray induced chromosome aberrations in human blood irradiated in vitro  
*Proc. nat. Acad. Sci.*, 1962, 48, 522
- [ 8 ] BENDER M.A., GOOCH P.C., PRESCOTT D.M.  
Aberrations induced in human leucocyte chromosomes by H3 labeled nucleosides  
*Cytogenetics*, 1962, 1, 65
- [ 9 ] BENDER M.A., PRESCOTT D.M.  
DNA synthesis and mitosis in cultures of human peripheral leukocytes  
*Exptl. Cell. Res.*, 1962, 7, 221
- [ 10 ] BENDER M.A., GOOCH P.C.  
Chromatid-type aberrations induced by X-rays in human leucocyte cultures  
*Cytogenetics*, 1963, 2, 107

- [ 11 ] BERGER R.  
Chromosomes et leucémies humaines. La notion d'évolution  
clonale  
Ann. Genet, 1965, 8, 70
- [ 12 ] BLOOM A.D., TJIO J.H.  
In vivo effects of diagnostic X-irradiation on human chromosomes  
New Engl. J. Med., 1964, 270, 1341
- [ 13 ] BOOK J.A. FRACCARO M., FREDGA K., LINDSTEN J.  
Radiation induced chromosome aberrations in human  
foetal cells grown in vitro  
A. Ge. Me. Ge., 1962, 11, 356
- [ 14 ] BOYD E., BUCHANAN W.W., LENNOX B.  
Damage to chromosomes by therapeutic doses of radioiodine  
Lancet, 1961, 1, 977
- [ 15 ] BREWEN J.G.  
X-ray induced chromosome aberrations in the corneal  
epithelium of the Chinese hamster  
Science, 1962, 138, 820
- [ 16 ] BREWEN J.G.  
Cell cycle and radiosensitivity of the chromosomes of  
human leukocytes  
Int.J. Rad. Biol., 1965, 9, 391
- [ 17 ] BUCKTON K.E., JACOBS P.A., COURT-BROWN W.M., DOLL R.  
A study of chromosome damage persisting after ray therapy for  
ankylosing spondylitis  
Lancet, 1962, 2, 676
- [ 18 ] BUCKTON K.E., PIKE M.C.  
Time in culture. An important variable in studying in vivo radiation  
induced chromosome damage in man  
Int. J. Rad. Biol., 1964, 8, 439
- [ 19 ] CAIRNS J., MOL J.  
The bacterial chromosome and its manner of replication as  
seen by autoradiography  
Biol., 1963, 6, 208
- [ 20 ] CARON G.A., WILLIAMS H.S., SARKANY I., TODD A.P.  
GELL H. M.C.  
Radioactive method for the measurement of lymphocyte transformation  
in vitro  
Lancet, 1965, 2, 1266
- [ 21 ] CARSTAIRS K.  
Transformation of the small lymphocyte in culture  
Lancet, 1961, 2, 984
- [ 22 ] CHABERT J.  
Etude du spectre émis par l'appareil à rayons X "Médor"  
Communication personnelle

- [ 23 ] CHU E.H.Y., GILES N.H., PASSANO K.  
Types and frequencies of human chromosome aberrations  
induced by X-rays  
Proc. nat. Acad. Sci., 1961, 47, 830
- [ 24 ] CHU E.H.Y.  
Dose relations in the induction of human chromosome aberrations  
In : Radiation induced chromosome aberrations. Sheldon WOLFF  
ed. Columbia University Press. New York, 1963
- [ 25 ] CONEN P.E.  
Chromosome damage in an infant after diagnostic X-irradiations  
Lancet, 1961, 1, 47
- [ 26 ] COURT-BROWN W.M., BUCKTON K.E., Mc LEAN A.S.  
Quantitative studies on chromosome aberrations in man  
following acute and chronic exposure to X-rays and gamma rays  
Lancet, 1965, 1, 1239
- [ 27 ] CURTIS H.J., TILLEY J., CROWLEY C.  
The elimination of chromosome aberrations in liver cells  
by cell division  
Radiat. Res., 1964, 22, 730
- [ 28 ] DEKABAN A.S.  
Persisting clone of cells with an abnormal chromosome in  
a woman previously irradiated  
J. Nucl. Med., 1965, 6, 740
- [ 29 ] DEKABAN A.S., THRON R., STEUSING J.K.  
Chromosomal aberrations in irradiated blood and blood cultures  
of normal subjects and of selected patients with chromosomal  
abnormality  
Radiat. Res., 1966, 27, 50
- [ 30 ] DENVER STUDY GROUP  
A proposed standard system of nomenclature of human  
mitotic chromosomes  
Lancet, 1960, 1, 1063
- [ 31 ] DEWEY W.C., HUMPHREY R.M.  
Restitution of radiation induced chromosome damage in Chinese  
hamster cells related to the cell's life cycle  
Exp. Cell. Res., 1964, 35, 262
- [ 32 ] DEWEY W.C., HUMPHREY R.M., JONES B.A.  
Comparisons of tritiated thymidine, tritiated water and cobalt  
60 gamma rays in inducing chromosomal aberrations  
Radiat. Res., 1965, 24, 214
- [ 33 ] DOIDA Y., SUGAHARA T., HORIKAWA M.  
Studies on some radiation-induced chromosome aberrations in man  
Radiat. Res., 1965, 26, 69
- [ 34 ] DUSTIN P. (Jr)  
Mitose et caryoclasie - Contribution à l'étude des lésions radio-  
métriques du tissu lymphatique  
Rev. Hémat., 1953, 8, 462

- [ 35 ] EVANS H.J.  
Chromosome aberrations induced by ionizing radiations  
Int. Rev. Cytol., 1962, 13, 221
- [ 36 ] FORD C.E., HAMERTON J.L.  
The colchicine, hypotonic citrate, squash sequence for  
mammalian chromosomes  
Stain Technol., 1956, 311, 247
- [ 37 ] GILES N.H.  
Radiation-induced chromosome aberrations in Tradescantia  
In Radiation Biology, A. Hollaender Ed., New York (Mc Graw)  
1954, 1, 713
- [ 38 ] GILES N.H. RILEY H.P.  
The effect of oxygen on the frequency of X-ray induced  
chromosomal rearrangements in Tradescantia microspores  
Proc. nat. Acad. Sci., 1949, 35, 640
- [ 39 ] GOLDMAN L., OWENS P.L.  
Chromosome studies in dermatology. Preliminary observations  
in some congenital and acquired dermatoses and in the effect of  
radiations with X-rays, Grenz and laser  
Acta Dermat. Venereol., 1964, 44, 68
- [ 40 ] GOODLIN R.C.  
Preliminary reports of chromosome studies during radiation  
therapy  
Amer. J. Roentgenology, 1962, 87, 555
- [ 41 ] GREENBLATT C.L.  
The evaluation of X-ray induced chromosome aberrations in  
cell cultures of the Chinese hamster  
Int. J. Rad. Biol., 1961, 4, 185
- [ 42 ] DE GROUCHY J., LAMY M., ROUBIN M.  
Etude du caryotype humain à partir d'une culture de leucocytes  
Ann. Pédiat., 1963, 39, 188
- [ 43 ] DE GROUCHY J., VALLEE G., NAVA C., LAMY M.  
Analyse chromosomique de cellules cancéreuses et de cellules  
médullaires et sanguines irradiées "in vitro"  
Ann. Génét., 1963, 6, 9
- [ 44 ] DE GROUCHY J., VALLEE G., LAMY M.  
Analyse chromosomique de cellules humaines sanguines et médullaires  
après irradiation "in vitro"  
C.R. Acad. Sci., 1963, 257, 278
- [ 45 ] HUGHES A.  
Some effects of abnormal tonicity on dividing cells in chick  
tissue culture  
Quart. J. micro. Sci., 1952, 93, 207
- [ 46 ] HSU T.C., POMERAT C.M.  
Mammalian chromosomes in vitro. II. A method for spreading  
the chromosomes in tissue culture  
J. Hered., 1953, 44, 23

- [ 47 ] JACOBS P.A. BRUNTON M., COURT-BROWN W.M.,  
DOLL R., GOLDSTEIN H.  
Changes of human chromosome count distributions with age :  
evidence for a sex difference  
Nature, 1963, 197, 1080
- [ 48 ] KELLY S., BROWN Ch. D.  
Chromosomal aberrations as a biological dosimeter  
Am. J. Public Health, 1965, 55, 1419
- [ 49 ] LEA D.E.  
Actions of radiations in living cells  
Cambridge University Press, 1956
- [ 50 ] LAGNEAU L.E., MEWISSEN D.J.  
Anomalies chromosomiques chez la souris C 57 BL après  
injection de thymidine tritiée  
Compt. Rend. Soc. Biol., 1964, 158, 2210
- [ 51 ] LEJEUNE J., TURPIN R., GAUTIER M.  
Etude des chromosomes somatiques humains. Technique  
de culture de fibroblastes in vitro  
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol., 1960, 5, 406
- [ 52 ] LINDGREN M., NORRYD C.  
Chromosome aberrations in one of a pair of identical twins  
after roentgen irradiation of the spine  
Hereditas, 1962, 48, 688
- [ 53 ] LINDSTEN J.  
Uppsala Läkföhren Förh., 1959, 64, 8
- [ 54 ] LUCHNICK N.V., TSARAPKIN L.S.  
Cité dans [35]
- [ 55 ] Mc CLINTOCK B.  
A correlation of ring-shaped chromosomes with variegation  
in Zea mays  
Proc. nat. Acad. Sci., 1932, 18, 677
- [ 56 ] Mc CLINTOCK B.  
Cité dans C.E. Purdom Genetic Effects of Radiations  
George Newnes Ed. Londres, 1963
- [ 57 ] Mc INTYRE M.N., DOBYNS B.M.  
Anomalies in chromosomes of the circulating leucocytes in man  
following large doses of radioactive iodine  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1962, 22, 1171
- [ 58 ] Mc KINNEY A.A., STOHLMAN F., BRECHER G.  
The kinetics of cell proliferation in cultures of human  
peripheral blood  
Blood, 1962, 19, 349

- [ 59] MARIN G., PRESCOTT D.M.  
The frequency of sister chromatid exchanges following exposure to varying doses of H3-thymidine or X-rays  
J. Cell Biol., 1964, 21, 159
- [ 60] MARSHALL W.H., ROBERTS K.B.  
The growth and mitosis of human small lymphocytes after incubation with a phytohemagglutinin  
Quart J. Exper. Physiol., 1963, 48, 146
- [ 61] MAVOR J.W.  
On the elimination of the X-chromosome from the egg of *Drosophila melanogaster* by X-rays  
Science, 1921, 54, 217
- [ 62] MAVOR J.W.  
An effect of X-rays on crossing-over in *Drosophila*  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1923, 20, 335
- [ 63] MERZ T., SWANSON C.P., HEMALATHA C.N.  
In Fundamental Aspects of Radiosensitivity  
Brookhaven Symposia in Biology, 1961, 14, 53
- [ 64] MESELSON M., STAHL F.W.  
The replication of DNA in *Escherichia coli*.  
Proc. nat. Acad. Sci., 1958, 44, 671
- [ 65] MICHALOWSKI A  
Time-course of DNA synthesis in human leucocyte cultures  
Exp. Cell Res., 1963, 32, 609
- [ 66] MIGEON B.R., MERZ T.  
Artefactual chromatid aberrations in untreated and X-ray treated human lymphocytes  
Nature, 1964, 203, 1395
- [ 67] MIGEON B.R., MERZ T.  
The effect of low doses of X-ray (diagnostic procedures) on the chromosomes of human infants  
J. Radiat., 1964, 65, 1040
- [ 68] MILLARD R.E.  
Abnormalities of human chromosomes following therapeutic irradiation  
Cytogenetics, 1965, 4, 277
- [ 69] MOHR O.L.  
Mikroskopische Untersuchungen zu Experimenten über den Einfluss der Radiumstrahlen und der Kaelte Wirkung auf die Chromatinreifung und das Heterochromosom bei *Decticus verrucivorus*  
Arch. Mikroskop. Anat. Entwicklungsmech., 1919, 92, 300
- [ 70] MOORHEAD P.S., NOWELL P.C., MELLMAN W.J., BATTIPS D.M., HUNGERFORD D.A.  
Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood  
Exp. Cell Res., 1960, 20, 613

- [ 71] MOURIQUAND C., PATET J., DARNAULT J., GILLY C., JALBERT P., WOLFF Ch.  
Etude des chromosomes chez 12 sujets porteurs de radio-dermites  
C.R. Acad. Sci., 1964, 259, 3830
- [ 72] MOURIQUAND C., PATET J., DARNAULT J., GILLY C., JALBERT P., WOLFF Ch.  
Chromosomes et radiations : Etude de 12 sujets professionnellement exposés et porteurs de radiodermites  
BIST, 1965, 94, 3
- [ 73] MULLER H.J.  
Artificial transmutation of the gene  
Science, 1927, 66, 84
- [ 74] NEWCOMBE D.S., COHEN A.S.  
Chromosome patterns in irradiated and non irradiated patients with rheumatoid spondylitis  
Ann. Internal Med., 1963, 59, 860
- [ 75] NORMAN A., OTTOMAN R.E., VEOMETT R.C.  
Radiation breakage of human chromosomes in vivo and in vitro  
Radiology, 1962, 79, 115
- [ 76] NORMAN A., SASAKI M., OTTAMAN R.E., VEOMETT R.C.  
Chromosome aberrations in radiation workers  
Radiat. Res., 1964, 23, 282
- [ 77] NOWELL P.C., HUNGERFORD D.A.  
Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes  
J. nat. Cancer Inst., 1960, 25, 85
- [ 78] NOWELL P.C.  
Phytohemagglutinin : an initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes  
Cancer Res., 1960, 20, 462
- [ 79] NOWELL P.C.  
Mitotic inhibition and chromosome damage by mitomycin in human leukocyte cultures  
Exp. Cell Res., 1964, 33, 445
- [ 80] NOWELL P.C., HUNGERFORD D.A., COLE L.J.  
Chromosome changes following irradiation in mammals  
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1964, 114, 252
- [ 81] OHNUKI Y., AWA A., POMERAT C.M.  
Chromosomal studies on irradiated leukocytes in vitro  
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1961, 95, 882
- [ 82] OISHI H., POMERAT C.M.  
Chromosomal studies on human leukocytes following treatment with radioactive iodine in vivo and in vitro. In Cytogenetics of cells in culture. R.J.C. Harris Ed. Academic Press New York, 1964
- [ 83] PAINTER T.S., MULLER H.J.  
Parallel cytology and genetics of induced translocations and deletions in *Drosophila*. J. Heredity, 1929, 20, 287

- [84] PAPIERNIK BERKKAUER M., AMIEL J.L., MATHE G.  
Anomalies chromosomiques après irradiation totale chez l'homme  
C.R. Acad. Sci., 1963, 256, 5232
- [85] PERUTZ (1959) cité dans :  
General Cytology. De Robertis, Nowinski, Saez  
W.B. Saunders Company, Philadelphia 1963
- [86] PETERS K.  
Untersuchungen über die Wirkung von schwachen Strahlendosen  
auf Gewebekulturen in vitro  
Strahlentherapie, 1962, 118, 481
- [87] PUCK T.T.  
Action of radiation on mammalian cells. III Relationship between  
reproductive death and induction of chromosome anomalies by  
X-irradiation of euploid human cells in vitro  
Proc. nat. Acad. Sci., 1958, 44, 772
- [88] PUCK T.T.  
Studies of the life cycle of mammalian cells. Cold Spring  
Harbor Symposia on quantitative Biology, 1964, 29, 167
- [89] ROSEMARY T., BERGER  
The X or gamma ray energy absorption on transfer coefficient:  
tabulation and discussion Radiat. Res. 1961, 15, 29
- [90] ROSSI H.H.  
Correlation of radiation quality and biological effect.  
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1964, 114, 4
- [91] RUFFIE J., BIERME R., SALLES MOURLAN A.M., COLOMBIES P.  
Remaniements chromosomiques multiples, observés au cours d'une  
hémopathie chez un sujet professionnellement soumis aux radiations  
ionisantes, Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1964, 4, 551
- [92] SASAKI M., OTTOMAN R.E., NORMAN A.  
Radiation induced chromosome aberrations in man.  
Radiology, 1963, 81, 652
- [93] SAX K.  
Chromosome aberrations induced by X-rays  
Genetics, 1938, 23, 494
- [94] SAX K.  
Radiation sensitivity of Tradescantia microspore chromosomes  
to a second exposure of X-rays  
Radiat. Res., 1961, 14, 667
- [95] SCHMICKEL R., BLOOM A., CISAR C.  
Chromosome abnormalities produced with diagnostic X-ray  
irradiation Radiat. Res., 1964, 22, 232
- [96] SCHREK R., STEFANI S.  
Radioresistance of phytohemagglutinin-treated normal and  
leukemic lymphocytes  
J. nat. Cancer Inst., 1964, 32, 507

- [ 97] SINCLAIR W.K.  
X-ray induced heritable damage (small colony formation)  
in cultured mammalian cells Radiat. Res., 1964, 21, 584
- [ 98] SOUKUP S.W., TAKACS E., WARKANY J.  
Chromosome changes in rat embryos following X irradiation  
Cytogenetics, 1965, 4, 130
- [ 99] STEVENSON K.G., CURTIS H.J.  
Chromosomal aberrations in irradiated and nitrogen  
mustard treated mice. Radiat. Res., 1961, 15, 774
- [100] STEWART J.S.S., SANDERSON A.  
Chromosomal aberration after diagnostic irradiation  
Lancet, 1961, 1, 978
- [101] STROUD A.N., BECKER N., BRUES A.M.  
Late increase in chromosome aberrations in clones from  
irradiated pig kidney cell cultures  
Radiat. Res., 1964, 22, 241
- [102] SWANSON C.P.  
Cytology and Cytogenetics  
Londres (Mc Millan and C<sup>o</sup>), 1963
- [103] TANAKA Y., EPSTEIN L.B., BRECHER G., STOHLMAN F.  
Transformation of lymphocytes in cultures of human peripheral  
blood. Blood, 1963, 22, 614
- [104] TAYLOR J.H.T.  
Amt Naturalist, 1957, 91, 209
- [105] TAYLOR E.W.  
Relation of protein synthesis to the division cycle in mammalian  
cell cultures. J. Cell. Biol., 1963, 19, 1
- [106] TOUGH I.M., BUCKTON K.E., BAIKIE A.G., COURT-BROWN W.M.  
X-ray induced chromosome damage in man. Lancet, 1960, 2, 849
- [107] UPTON A.C.  
The nucleus of the cancer cell : effects of ionizing radiation  
Exp. Cell Res. Suppl., 1963, 9, 538
- [108] VISFELDT J.  
Radiation induced chromosome aberrations  
Persisting aberrations in long term cultures from  
human skin irradiated in vivo  
Acta Radiologica Stockh., 1964, 2, 95
- [109] WARREN S., MEISNER L.  
Chromosomal changes in leukocytes of patients receiving  
irradiation therapy, J.A.M.A., 1965, 193, 101
- [110] WOLFF S.  
Interpretation of induced chromosome breakage and rejoining  
Radiat. Res. Suppl., 1959, 1, 453