

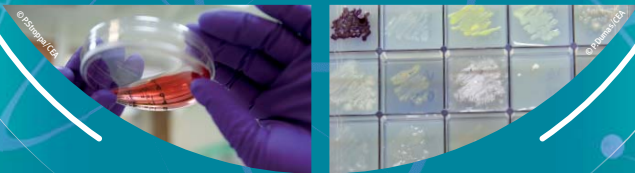
Bio'actif

HORS SÉRIE

LA RECHERCHE DE LA DIRECTION DES SCIENCES DU VIVANT DU CEA | SEPTEMBRE 2011



Décontamination Population
Radiobiologie ADN
Radiotoxicologie Vivant
Environnement Rayonnements
Travailleurs Radioprotection
Cancer Radionucléides



Éclairer

Fukushima, et après ?

3

Expertise

Une implication sans frontière

4

Population

Vers une prise en charge personnalisée

6

Travailleurs

L'indispensable radioprotection

8

Environnement

La biodiversité en action

11

ADN

Un acteur très exposé

14



FUKUSHIMA, retour sur un accident majeur

Le 11 mars 2011, à 14h46, un séisme de magnitude 9 se produit à 130 km au large de Sendai, au Japon. Dix minutes plus tard, une vague de 14 m déferle sur la centrale nucléaire de Fukushima Daiichi.

Le séisme provoque l'arrêt automatique des six réacteurs et de l'alimentation électrique externe de la centrale. Le tsunami entraîne l'arrêt total de la station de pompage permettant d'assurer le refroidissement des réacteurs, puis celui des alimentations internes de secours. La conjonction de ces événements est à l'origine de l'accident nucléaire le plus important depuis Tchernobyl, en 1986. Suite à une réaction chimique de l'eau à haute température sur les gaines du combustible dans quatre réacteurs, une explosion d'hydrogène entraîne de forts rejets radioactifs dans l'environnement sous forme de fines particules (césium) ou de gaz soluble dans l'eau (iode).

Afin de limiter l'exposition des populations alentours, les autorités japonaises ont défini trois zones : l'une « interdite » située dans un rayon de 20 km autour de la centrale et évacuée dès le début de la crise ; une zone « d'évacuation planifiée » située au-delà des 20 km, dont l'évacuation a commencé le 20 mai ; et enfin une zone « d'évacuation préparée » dont les habitants doivent être prêts à une évacuation d'urgence en cas d'évolution de la situation. À présent, selon l'Autorité de sûreté nucléaire française, « à l'extérieur du site la décroissance des débits de dose mesurés dans l'environnement continue globalement [...]. Dans la zone proche du site accidenté, ils restent néanmoins importants ».

Afin de faire face à cette situation d'urgence, des travailleurs de la centrale ont été amenés à intervenir dans des zones fortement irradiantes et contaminantes, dépassant pour certains d'entre eux la valeur limite annuelle de dose acceptable en situation d'urgence. Pour gérer sur le long terme les conséquences de cet accident classé par l'Autorité de sûreté nucléaire japonaise au niveau 7 de l'échelle INES, l'exploitant de la centrale, Tepco, a fixé un plan d'action visant à maîtriser les rejets et à abaisser la radioactivité émanant du site. Ce plan s'articule autour de cinq axes : le refroidissement des cœurs des réacteurs, celui des piscines d'entreposage, le traitement de l'eau fortement contaminée, la maîtrise du confinement des réacteurs et la protection des travailleurs.

Cet accident et ses conséquences sur le personnel, la population et l'environnement remettent notamment en lumière tout l'enjeu que constitue pour la communauté internationale les recherches menées en radiobiologie et en radiotoxicologie. C'est pourquoi nous consacrons l'ensemble de ce numéro hors-série de *Bio'actif* à ces sujets qui sont au cœur des recherches de la Direction des sciences du vivant (DSV) du CEA. Sans être exhaustif, il vous propose un éclairage sur les voies explorées et les principales avancées réalisées par les équipes de la DSV.

¹ Échelle internationale de classement des événements nucléaires



IBITec-S

Institut de biologie et de technologies de Saclay



IBM

Institut d'imagerie biomédicale



IMETI

Institut des maladies émergentes et des thérapies innovantes



IBS

Institut de biologie structurale Jean-Pierre Ebel



IRCM

Institut de radiobiologie cellulaire et moléculaire



IRTSV

Institut de recherches en technologies et sciences pour le vivant



IBEB

Institut de biologie environnementale et biotechnologies



IG

Institut de génomique



TS

Technologies pour la santé



TOX

Toxicologie



FAR

Centre de Fontenay-aux-Roses

Fukushima, et après ?

Interview de Gilles Bloch,

Directeur des sciences du vivant du CEA

L'accident nucléaire de Fukushima a suscité de fortes réactions partout dans le monde. Pour les acteurs du nucléaire français, peut-on dire qu'il y a un « avant » et un « après » Fukushima ?

Bien entendu, Fukushima est un événement majeur qui questionne l'ensemble de la filière nucléaire, mais pas seulement. Immédiatement après l'accident, comme les autres acteurs du nucléaire, de la santé et de l'environnement, le CEA a répondu aux différentes sollicitations institutionnelles et médiatiques. De plus, par les questionnements qu'il fait naître ou renaître au sein de l'opinion publique, cet accident entraîne nécessairement un ajustement des stratégies des organismes de recherche en ce qui concerne notamment la sûreté des réacteurs ou l'appréciation des conséquences de la radioactivité sur l'Homme et l'environnement. Pour la DSV, cela impacte essentiellement ses programmes liés à la radiobiologie et à la radiotoxicologie.

Cela signifie-t-il que de nouveaux axes de recherche vont être développés en radiobiologie et radiotoxicologie ?

Les recherches dans ces domaines sont déjà menées en poursuivant deux objectifs : d'une part, évaluer précisément les risques et les conséquences de la radioactivité en termes d'impact sur la santé et l'environnement ; d'autre part, permettre la mise au point de contre-mesures efficaces. Nous proposons désormais de renforcer les travaux dans trois secteurs : l'évaluation rapide des doses reçues en cas d'accident, la caractérisation de la sensibilité individuelle aux rayonnements ionisants et les thérapies ciblées après contamination ou irradiation. Avant même la survenue de Fukushima, nous avions décidé de mettre en place, au sein de la DSV, un programme incitatif interne intitulé « Les radiations ionisantes : effets cellulaires et moléculaires en vue de l'évaluation des risques » dont l'appel à propositions a suscité plus de vingt réponses, preuves de la mobilisation de nos équipes sur ce sujet.

Comment cette recherche s'organise-t-elle ?

Il ne s'agit pas seulement de redéployer des forces déjà engagées dans ces domaines de recherche, il faut aller plus loin et aborder ces thématiques en y intégrant le savoir de nouvelles disciplines, par exemple pour prendre en compte le polymorphisme humain en s'appuyant sur les progrès de la génomique. Pour mieux mobiliser les nouvelles compétences, un travail collectif a été lancé par l'Aviesan dès le mois de mars, afin d'élaborer des propositions de programmes de recherche qui pourront être opérationnels dès l'automne.

L'accident de Fukushima a contaminé une grande partie du territoire japonais et près de 90 000 personnes ont été déplacées.

Quelle aide la DSV du CEA peut-elle concrètement apporter ?

Il nous faut étudier l'impact des contaminations par les radionucléides et explorer le potentiel des biotechnologies (plantes et/ou micro-organismes) dans les solutions de remédiation. Pour cela, nous disposons de fortes compétences en microbiologie et en physiologie végétale qui nous permettent de comprendre le transfert de métaux lourds et de radionucléides entre le sol et les végétaux. Ces compétences sont proposées pour lancer des programmes à court terme avec des partenaires japonais.

Quels sont les moyens alloués à cette recherche ?

L'ensemble des recherches en radiobiologie et radiotoxicologie mobilise aujourd'hui près de 300 personnes à la DSV et plus de 30 millions d'euros de subvention. C'est un investissement déjà significatif, mais l'ampleur des défis scientifiques auxquels nous devons faire face mérite un effort ciblé supplémentaire, pour lequel nous sollicitons nos ministères de tutelle.

“ L'ensemble des recherches en radiobiologie et radiotoxicologie mobilise aujourd'hui près de 300 personnes à la DSV. ”



Gilles Bloch, Directeur des sciences du vivant du CEA

UNE IMPLICATION

Coordonner et optimiser. Actrice incontournable dans la recherche sur les rayonnements ionisants, la DSV apporte son expertise aux instances européennes et internationales.

Radon et radioactivité naturelle ; radioactivité artificielle issue de l'activité médicale, industrielle ou nucléaire ; situations accidentelles comme à Tchernobyl ou Fukushima. Les rayonnements ionisants sont partout et il faut encore améliorer la compréhension de leur action sur le vivant. Dans ce domaine vaste et complexe, optimiser les recherches de façon harmonisée, au niveau national comme international, est indispensable. La DSV, à la pointe des recherches en radiotoxicologie et radiobiologie, apporte son regard d'expert à différents organismes chargés d'analyser les études sur les effets des rayonnements ionisants, d'éditer des recommandations de radioprotection pertinentes et d'organiser ou de financer des recherches adaptées.

UNE LÉGISLATION SPÉCIFIQUE



30 juin 2011, Vienne. Les experts de la DSV en tant que membres de la délégation française au Comité scientifique des Nations Unies sur les effets des rayonnements ionisants (*Unsear*), engagent leurs compétences dans la rédaction d'un rapport sur l'impact des retombées radioactives à Fukushima. Recueillir et évaluer les informations sur les sources et les effets des rayonnements, c'est précisément l'objectif assigné à l'*Unsear*. « Depuis sa création en 1965, la mission de ce comité est d'établir des synthèses périodiques

à partir de l'ensemble des données scientifiques sur les rayonnements ionisants », explique Laurence Lebaron-Jacobs, docteur en radiobiologie de l'« *Unité Prositon* » de la DSV et responsable de la délégation française. Les données à analyser sont fournies, non seulement par les États membres de l'Organisation des Nations Unies, mais aussi par des organisations internationales et d'autres non gouvernementales. Lors de la dernière session plénière, dix thématiques ont été abordées par les délégations. « En plus de l'étude faisant suite à l'accident nucléaire de Fukushima, la DSV est impliquée dans un rapport sur les conséquences sanitaires de Tchernobyl, participe à une analyse des effets du tritium et de l'uranium ainsi qu'à celle des modes d'actions des rayonnements aux faibles doses », précise-t-elle.

Ces rapports sont des sources fondamentales d'information faisant autorité. Ils sont notamment utilisés lors de l'élaboration de leurs recommandations par l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) et la Commission internationale de protection radiologique (CIPR). La CIPR est une organisation non gouvernementale composée d'experts internationaux de plusieurs disciplines (biologie, physique, radioprotection...). Elle s'intéresse à la protection contre les rayonnements ionisants du public

et des travailleurs exposés (recherche, industrie, médical). Elle publie des recommandations qui tiennent compte de l'état des connaissances scientifiques et techniques, mais aussi sociétales et économiques. Les autorités nationales s'appuient ensuite sur ces recommandations pour l'établissement de leur réglementation.

« L'Union européenne applique les normes de base de radioprotection élaborées par l'AIEA pour bâtir ses directives », explique Philippe Bérard, expert sénior en dosimétrie de l'Unité Prositon et membre du Comité sur les normes de sûreté radiologique (RASSC) de l'AIEA, « celles-ci sont ensuite transcrites dans la réglementation de chaque état membre ».

UNE PROGRAMMATION DE RECHERCHE COMMUNE SUR LES FAIBLES DOSES



Depuis plusieurs années, la DSV joue un rôle majeur dans la dynamique des recherches en radioprotection au niveau européen. Ceci se traduit concrètement par une participation très active au programme Euratom de la Commission européenne. Celui-ci a pour but de faciliter les investissements et de coordonner les recherches sur l'énergie nucléaire, notamment dans le domaine

LA RADIO-PROTECTION

La radioprotection concerne l'ensemble des moyens mis en œuvre pour protéger la population et les travailleurs potentiellement exposés aux rayonnements. Elle repose sur trois principes fondamentaux. Les sources de rayonnements ionisants ne doivent pas être utilisées s'il existe d'autres alternatives. C'est le principe de **justification**. L'exposition doit correspondre à la dose la plus basse qu'il est raisonnablement possible d'atteindre (principe *Alara*). C'est l'**optimisation**. Enfin, il existe des limites annuelles à ne pas dépasser. On parle de **limitation**. Les normes françaises les plus récentes, qui reprennent les dispositions de la directive Euratom 96-29, elle-même inspirée des recommandations de la CIPR, sont de 1 millisievert (mSv) par an pour le public et de 20 mSv/an pour les travailleurs. À titre de repère, la valeur moyenne de l'irradiation naturelle en France est de 2,4 mSv par an et par habitant.

www.dsv.cea.fr/prositon

ÉCHANGES et retours d'expériences

Le Comité de radioprotection et de santé publique (CRPPH) dépend de l'Agence de l'énergie nucléaire (AEN), dont la mission est de promouvoir l'énergie nucléaire et sa bonne pratique dans le monde. « Le CRPPH est un lieu d'échange de points de vue et de retours d'expérience, pour les pays utilisateurs de l'énergie nucléaire, soucieux d'anticiper et d'améliorer la radioprotection dans leur pays », explique Florence Ménétrier, membre de ce comité et responsable de l'unité Prositon de la DSV. « Il identifie les problèmes nouveaux, collecte les données des différents pays et propose des mesures de radioprotection. Ce comité favorise ainsi le développement et l'harmonisation des pratiques et des normes de radioprotection entre les états membres.

www.oecd-nea.org/fr/crp/health.html



© IAEA

SANS FRONTIÈRE

de la santé et de la radioprotection. « De nombreuses incertitudes demeurent sur l'impact biologique des faibles doses de rayonnements ionisants. Pour l'estimation des risques à faibles doses, les normes internationales de radioprotection se basent sur une extrapolation des effets observés à fortes doses. Mais cette extrapolation ne reflète pas forcément la réalité », explique Renaud Blaise, chargé des relations internationales à la DSV et expert français du programme Euratom/Radioprotection. Des études récentes le prouvent : il n'y a pas une forme unique de relation dose-effet pour tous les processus biologiques cellulaires étudiés. Pour répondre à la problématique soulevée par les faibles doses et structurer, sur le long terme, les recherches au niveau européen, plusieurs organismes, dont le CEA et l'IRSN au niveau français, se sont associés autour d'une plate-forme transnationale appelée Melodi. « Cette structure est avant tout un instrument de pilotage visant à coordonner les recherches au niveau européen autour d'un agenda stratégique conjoint », souligne Renaud Blaise.

« La DSV joue un rôle majeur dans la dynamique des recherches en radioprotection au niveau européen. »

Pour soutenir cette initiative, la Commission européenne vient de financer, à hauteur de 13 millions d'euros, le réseau d'excellence Doremi qui rassemble plus de vingt partenaires. « Grâce au regroupement des meilleures équipes européennes et à la mise en œuvre, sur le long terme, de stratégies scientifiques conjointes, les partenaires pourront assurer la cohérence de leurs recherches », conclut-il.

Unité Prositon
Unité d'expertise de la DSV sur la Protection sanitaire contre les rayonnements ionisants et toxiques nucléaires.



© O. Schmitt/IRSN

Deuxième workshop international Melodi (Paris, octobre 2010).

VERS UNE PRISE EN CHARGE PERSONNALISÉE

Prédire et prévenir. Du suivi individuel aux contre-mesures, les équipes de la DSV participent à l'amélioration de la prise en charge de la population en cas d'accident nucléaire.

En cas d'accident nucléaire grave, la protection des populations doit s'inscrire dans une prévention large qui inclut la mise à l'abri des personnes et la mise en œuvre rapide de contre-mesures, quand elles existent, comme notamment la distribution de pastilles d'iode. *« Agir rapidement à court terme pour éviter les conséquences à long terme de l'accident, et notamment réduire le risque de développer un cancer, c'est l'un des enjeux majeurs sur lesquels travaillent les chercheurs de la DSV »,* explique Paul-Henri Roméo, chef de l'IRCM. Mais nous ne sommes pas tous égaux devant les rayonnements ionisants. Certaines personnes y sont plus sensibles que d'autres ! *« Pour assurer aux personnes un suivi adapté, il est donc indispensable de tenir compte de la radiosensibilité individuelle. Les chercheurs s'attachent à mieux comprendre les raisons de cette radiosensibilité individuelle et à trouver des marqueurs qui permettent de l'estimer »,* poursuit-il. *« Enfin, ils recherchent des signaux moléculaires capables de déterminer à long terme l'origine radioinduite ou non des cancers ».*

PRÉVENIR LE CANCER DE LA THYROÏDE

Vingt-cinq ans après Tchernobyl, les études épidémiologiques montrent que l'effet

à long terme le plus significatif est une augmentation des cancers de la thyroïde, liée à la contamination par de l'iode radioactif, chez les enfants des régions touchées par cet accident. Pour se protéger de ce **radioioducléide*, la contre-mesure actuellement recommandée est la distribution d'iode non radioactif sous forme de pastilles. Celui-ci va agir en saturant la thyroïde, empêchant ainsi la fixation de l'iode radioactif. *« Mais, donné après contamination, ce traitement est contre-indiqué ! »,* explique Thierry Pourcher, de l'IBEB. *« En effet, l'organisme se retrouve alors en présence d'une très grande quantité d'iode et met en place des régulations physiologiques qui provoquent l'effet inverse de celui attendu ! Si l'on prend des pastilles d'iode trop tard après la contamination, l'iode radioactif est retenu dans la thyroïde ».* D'où l'idée de son équipe de développer un traitement combinant de l'iode non radioactif et une molécule inhibant la régulation par l'iode de l'activité de la thyroïde pour contrer cet effet négatif. *« Nous avons établi la preuve de concept de l'intérêt de ce double traitement qui est une piste prometteuse de contre-mesure plus adaptée aux conditions accidentelles »,* précise le chercheur. Des équipes de l'IBEB et de l'iBiTec-S s'intéressent également aux mécanismes fondamentaux de la régulation du transport de l'iode,

au développement de molécules modulant ce transport, à ses propriétés antitumorales et au mode de répartition de l'iode radioactif dans l'organisme. Tout l'enjeu est de mieux comprendre comment améliorer la prise en charge des personnes contaminées par l'iode afin de diminuer la dose reçue par la thyroïde et de réduire leur risque de développer un cancer.

LA RADIOSENSIBILITÉ INDIVIDUELLE

Plusieurs paramètres doivent être pris en compte pour estimer ce risque. En premier lieu, la dose d'irradiation bien sûr. À cette fin, des études sont menées à l'IRCM pour améliorer les techniques de **dosimétrie par cytogénétique*. La radiosensibilité individuelle est aussi un facteur essentiel qui est aujourd'hui mal connu. Les chercheurs de la DSV concentrent donc leurs efforts sur la recherche de biomarqueurs de cette radiosensibilité. Une première approche consiste à rechercher, rétrospectivement,



La distribution d'iode est organisée à proximité des sites nucléaires en cas de risque de dispersion d'iode radioactif.

Cellules souches et HYPERSENSIBILITÉ

chez des personnes ayant été contaminées, des gènes de prédisposition favorisant l'apparition d'un cancer radioinduit. C'est la piste suivie par les chercheurs de l'IG dans le cadre d'une collaboration internationale s'intéressant aux personnes contaminées lors de l'accident de Tchernobyl. Une autre approche consiste à étudier les maladies caractérisées par une hypersensibilité aux rayonnements ionisants. Ces maladies représentent des cas extrêmes de radiosensibilité, intéressants pour mieux comprendre les mécanismes mis en jeu (cf. encadré). «*En regardant l'ensemble des protéines présentes dans les cellules, nous avons recherché des signatures protéiques communes entre deux de ces maladies dues à des mutations dans les gènes importants pour la réparation de l'ADN*», explique Pascale Bertrand, de l'IRCM. «*Nous avons déjà trouvé quatre protéines d'intérêt et nous allons vérifier leur validité sur d'autres maladies liées à des mutations différentes*».

«*La radiosensibilité individuelle est aussi un facteur essentiel qui est aujourd'hui mal connu.*»

SIGNATURE DES CANCERS RADIOINDUITS

Après un accident d'irradiation, il est également indispensable de connaître la nature, radioinduite ou non, des cancers qui apparaissent dans la population des années plus tard. Ceci notamment pour répondre aux interrogations des malades et de la société sur les conséquences de l'accident. Actuellement, les médecins ne disposent pas de marqueurs permettant de répondre à cette question. «*Nous cherchons de tels marqueurs pour les cancers de la thyroïde en analysant l'ensemble des gènes actifs dans les cellules*», explique Sylvie Chevillard, de l'IRCM. «*Et nous avons trouvé une signature, composée de 322 gènes, qui permet de séparer les tumeurs induites secondairement à une radiothérapie des tumeurs spontanées*». Son équipe a également analysé des données, obtenues par d'autres chercheurs, concernant des enfants ukrainiens et biélorusses âgés de moins de 20 ans en 1986. «*Là encore nous avons trouvé une signature prometteuse de la nature radioinduite des tumeurs de la thyroïde, en condition accidentelle cette fois-ci. Mais nous sommes encore loin de disposer d'un test utilisable par les médecins*», souligne la chercheuse.

Des biomarqueurs pour améliorer le dépistage des personnes à risques, des contre-mesures optimisées, des signatures de la spécificité des tumeurs radioinduites de la thyroïde. Les besoins sont encore nombreux pour assurer une meilleure adaptation de la prise en charge médicale de la population en cas d'accident. Les études fondamentales menées par les chercheurs de la DSV s'inscrivent dans une démarche qui vise à apporter des éléments de réponse à ces besoins.

● Radionucléide

Atome dont le noyau est instable et qui émet un rayonnement radioactif.

● Dosimétrie par cytogénétique

Technique qui permet de reconstituer la dose à partir de l'observation des anomalies chromosomiques provoquées par les rayonnements.



© C. Dupont/CEA

Culture de cellules.

«*Nous avons choisi d'étudier le syndrome de Gorlin*», explique Michèle Martin, de l'IRCM. «*Les patients atteints de cette maladie développent de nombreuses tumeurs cutanées et cérébrales. Et du fait de leur hypersensibilité aux rayonnements ionisants, il est extrêmement difficile de les traiter !*» Étudier en laboratoire les caractéristiques des cellules de ces patients n'est pas simple car c'est une maladie génétique rare. Pour contourner ce problème les chercheurs vont utiliser une technologie qui permet de transformer quelques cellules de la peau en «*cellules souches pluripotentes induites*», ou IPS.

«*À partir de ces IPS on peut produire aussi bien des neurones, que des cellules musculaires ou des kératinocytes*», s'enthousiasme la chercheuse. «*Ces IPS permettront de modéliser la maladie dans tous les organes dans lesquels se pose un problème clinique. Avec cet outil, que nous développons en collaboration avec l'Institut I-STEM, nous allons pouvoir identifier de nouveaux marqueurs d'hypersensibilité extrêmement utiles pour caractériser des populations à risques*».



Réglage d'un trieur de cellules traité jusqu'à 50 000 cellules par seconde.

Enfin, l'équipe d'Annette Schmitz, également de l'IRCM, a choisi de travailler sur une collection unique d'échantillons sanguins prélevés sur 600 volontaires sains dont la radiosensibilité était inconnue. «*Nous avons identifié deux groupes de personnes, les «sensibles» et les «résistants» et 100 gènes d'intérêt, dont nous recherchons désormais la pertinence en tant que biomarqueurs*», précise-t-elle (cf. Bio'actif n°4). Des voix s'ouvrent donc, mais la difficulté qui se profile est de pouvoir à terme développer un test de dépistage applicable sur le terrain, à l'échelle d'une population !

L'INDISPENSABLE RADIOPROTECTION

Protéger et soigner. Des biomarqueurs aux traitements, les équipes de la DSV travaillent à l'amélioration de la protection des travailleurs et de leur prise en charge en cas de contamination.

Au-delà des accidents graves, la question des risques liés à l'exposition aux rayonnements ionisants se pose au quotidien pour les salariés de la filière nucléaire, comme en médecine nucléaire ou en radiothérapie. Si tout est fait pour diminuer le risque, celui-ci demeure et doit être pris en compte. La radioprotection, c'est-à-dire la protection des travailleurs contre les risques liés à l'usage de rayonnements ionisants, est très stricte, réglementée et associée à un suivi médical professionnel important et adapté. Car la nature du risque varie selon le poste de travail. Ainsi, dans les ateliers de fabrication ou de retraitement du combustible nucléaire, les travailleurs peuvent être exposés à des gaz, des liquides ou des poussières contenant des éléments radioactifs. On parle alors de contamination. « C'est l'un des risques sur lesquels travaillent les chercheurs de la DSV. Ils s'attachent en particulier à mieux comprendre comment une contamination par les **actinides** se propage dans l'organisme, comment elle est éliminée et quelles sont les relations entre doses et effets. Des informations indispensables pour mieux estimer le risque et adapter les mesures de radioprotection », explique Florence Ménétrier, responsable de la cellule d'expertise Prositon. « Le deuxième objectif des chercheurs est de donner aux médecins des éléments de réponse aux questions qu'ils se posent au cas par

cas : *Dois-je traiter ? Avec quel protocole ? Quand puis-je arrêter le traitement ? »*

AMÉLIORER LA RADIOPROTECTION

Un **«millisievert (mSv)»** par an pour la population ; 20 par an pour les travailleurs ; et jusqu'à 250 ponctuellement pour le personnel d'intervention de la centrale de Fukushima. Ce sont les doses maximales acceptées, en fonction des situations d'exposition. Fixées réglementairement, elles sont définies à partir de recommandations élaborées par la Commission internationale de protection radiologique (CIPR ; cf. p.4) en s'appuyant sur l'ensemble des informations acquises par la communauté scientifique. « À l'IRCM, nous menons des recherches afin d'améliorer les modèles biocinétiques de contamination par les actinides sur lesquels s'appuie la CIPR », explique Olivier Grémy. « Les modèles biocinétiques ont pour objectif de prévoir le comportement de chaque radionucléide dans le corps humain, depuis son entrée jusqu'à son élimination. Nous avons donc développé des modèles expérimentaux pour suivre chez l'animal le devenir du plutonium et de l'américium notamment, ceci après différentes formes de contamination : pulmonaire ou par blessure. Nous regardons aussi les conséquences de ces contaminations, particulièrement en termes de cancer.

Avec ces modèles, les chercheurs évaluent l'effet de nombreux paramètres, notamment physicochimiques et anatomiques. Ils ont ainsi montré que, pour une même dose de radionucléide, le risque de développer un cancer pulmonaire est trois fois plus élevé avec de l'oxyde de neptunium qu'avec de l'oxyde de plutonium qui se répartit de façon beaucoup moins homogène dans les poumons. « Cela démontre que connaître la dose ne suffit pas et qu'il faut prendre en compte sa répartition dans les tissus pour mieux estimer la probabilité de développement d'un cancer », souligne le chercheur. Une autre question se pose immédiatement : que se passe-t-il en cas de contamination par un mélange d'actinides ? « Nous nous attachons à décrypter le comportement des actinides lorsqu'ils sont mélangés, comme c'est

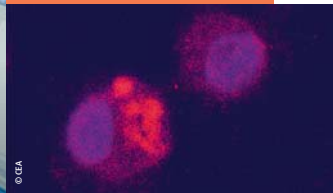


Chaîne pour les études de recherche et développement sur les procédés de fabrication des combustibles au plutonium (CEA Cadarache).

DES PROTÉINES qui fixent l'uranium



© P. Durand / CEA



Observation par microscopie confocale de l'uranyle (en rouge) dans une cellule rénale.

“ Notre originalité, c'est d'allier recherche expérimentale sur l'animal et modélisation informatique. ”

le cas dans le combustible **•Mox** utilisé dans certains réacteurs nucléaires. C'est particulièrement important pour adapter la radioprotection des personnes qui fabriquent ce combustible », explique Olivier Grémy. À partir de leurs résultats expérimentaux les chercheurs de l'IRCM développent et ajustent des modèles informatiques. « Notre originalité, c'est d'allier recherche expérimentale sur l'animal et modélisation informatique », souligne Paul Fritsch. « Et ces modèles nous les transposons à ce qui se passe chez l'Homme. Actuellement, les doses limites définies par la CIPR tiennent compte des risques pour différentes catégories de personnes. Avec cette démarche, nous augmentons les paramètres pris en compte avec pour objectif de pouvoir évaluer la situation individuelle. »

À LA RECHERCHE DE BIOMARQUEURS

La première chose à faire en cas de suspicion de contamination accidentelle, c'est de la vérifier et d'en évaluer le niveau. Pas si simple ! À l'heure actuelle, le test utilisé consiste à détecter la quantité de

radionucléides dans les urines. « Ce dosage indispensable est toutefois insuffisant », affirme Odette Prat, de l'IBEB. « Les médecins du travail ont besoin d'avoir un test qui leur permette non seulement de connaître le niveau de la contamination mais aussi d'en prévoir les conséquences pathologiques potentielles pour le travailleur. Nous avons mis en évidence, par toxicogénomique, un biomarqueur qui pourrait les y aider dans le cas d'une contamination par l'uranium : l'ostéopontine, une protéine impliquée dans la minéralisation osseuse.

Découpage de spots de protéines à partir d'un gel d'électrophorèse bidimensionnelle pour leur identification en spectrométrie de masse.



© P. Durand / CEA

« À l'IBEB, nous cherchons à identifier les cibles moléculaires de l'uranium pour comprendre les mécanismes de sa toxicité et déterminer ses sites de fixation. Cette démarche est essentielle dans la conception de décontaminants », explique Claude Vidaud. Deux approches complémentaires sont utilisées. La première consiste à isoler des protéines cibles potentielles de l'uranium à partir de fluides biologiques par des techniques biochimiques. « Nous en avons identifié 53 ! Un test rapide basé sur un immunodosage de l'uranyle, forme prédominante de l'uranium en milieu aqueux, a permis de quantifier leur affinité », ajoute la chercheuse. La seconde, basée sur un outil de modélisation développé par son collègue Olivier Pibbe, a permis de proposer des protéines candidates. L'une d'elles, la C-reactive protein, présente a priori les caractéristiques structurales nécessaires. « Les expériences ont confirmé qu'elle fixe l'uranium 100 fois plus efficacement que le calcium qu'elle utilise dans les conditions physiologiques », souligne Claude Vidaud. « Il faut maintenant tester leur efficacité en milieu complexe pour tenir compte des compétitions avec d'autres molécules biologiques mais aussi avec les métaux endogènes de l'organisme. C'est essentiel pour trouver les molécules candidates à une utilisation en décontamination », précise Agnès Hagège.

En effet, l'uranium se fixe préférentiellement dans les os». Les chercheurs sont maintenant confrontés à une difficulté pour valider ce biomarqueur chez l'Homme car, fort heureusement, les cas de contamination sont très rares. «Nous n'avons pu l'évaluer qu'auprès d'un petit nombre de travailleurs d'Areva exposés à des poussières d'uranium. Néanmoins, cette étude va nous permettre de mieux appréhender son mécanisme d'action toxique», souligne Odette Prat. Toujours à la recherche de biomarqueurs, les chercheurs de l'IBEB utilisent également une autre approche, la protéomique. «Nous analysons l'ensemble des protéines présentes dans l'urine après contamination à la recherche d'une signature protéique globale de la toxicité des radionucléides», explique Véronique Malard. «Nous nous intéressons bien sûr à l'uranium, mais également au cobalt, un radionucléide produit lors des réactions de fission».

DES TRAITEMENTS PLUS EFFICACES

Une fois la contamination détectée, il faut intervenir le plus rapidement possible pour éliminer un maximum de radionucléides. Pour cela les médecins utilisent des traitements non spécifiques tels que des lavages d'estomac ou de plaies, l'administration de laxatifs ou diurétiques... Des approches plus ciblées sont donc indispensables. En particulier, il faut pouvoir faire appel à des agents décorporants, c'est-à-dire à des molécules formant avec le radionucléide un complexe stable et facilement excrété par l'organisme. Les chercheurs de la DSV se concentrent sur deux grands objectifs : synthétiser de nouveaux décorporants et améliorer ceux existants, notamment en définissant les conditions d'utilisation les plus efficaces. Éliminer l'uranium est un vrai défi. Les médecins ne disposent pas, à ce jour, de décorporant dédié à ce radionucléide. «À l'IBEBec-S, nous recherchons, par

synthèse chimique et criblage haut débit, des molécules capables de complexer fortement l'uranium», explique Frédéric Taran. «Nous avons ainsi obtenu une série de composés de la famille des bisphosphonates et l'un d'entre eux s'avère capable d'augmenter l'élimination d'uranium en diminuant notamment sa rétention au niveau des reins, là où il est le plus toxique». De leur côté, les chercheurs de l'IBEB ont également trouvé des molécules (cf. encadré p.9), biologiques cette fois, qui fixent très fortement l'uranium. Des pistes intéressantes qui permettront peut-être d'esquisser un traitement utilisable par les médecins. «De notre côté, nous essayons plutôt d'améliorer l'efficacité du DTPA (diéthylène triamine penta acétate), le traitement de référence utilisé pour la décorporation du plutonium et de l'américium, et ceci toujours en alliant techniques de biologie et modélisation informatique», explique Olivier Grémy. Actuellement, le test permettant d'évaluer l'efficacité de la décorporation consiste à mesurer la radioactivité retrouvée dans les urines collectées sur une période de 24 heures. «Nous avons montré qu'en réalité la décorporation du plutonium par le DTPA perdure au moins pendant un mois ! Stocké momentanément dans les cellules puis éliminé progressivement avec le plutonium qu'il a piégé, le DTPA est finalement beaucoup plus efficace que ce que l'on pensait auparavant», précise le chercheur. «De plus, actuellement les médecins n'administrent pas systématiquement le DTPA sur le long terme, mais nos résultats suggèrent qu'il le faudrait !». Les chercheurs de l'IRCM évaluent également d'autres formes galéniques du DTPA pour trouver les meilleures conditions de traitement. Ils ont notamment testé, chez l'animal, l'efficacité d'un traitement au DTPA sous forme de poudre sèche pouvant être inhalée, développé par des chercheurs de la Faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry.

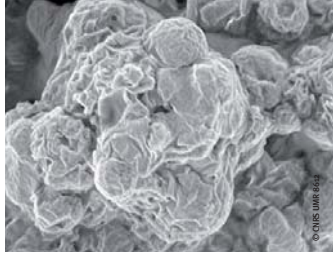


Image obtenue par microscopie électronique à balayage d'une particule optimisée de poudre sèche de DTPA.

«Sous cette forme, le DTPA est au moins aussi efficace que lorsqu'il est administré par voie sanguine», s'enthousiasme Paul Fritsch. «L'ensemble de ces résultats pourrait permettre aux médecins d'élaborer des protocoles de traitement DTPA optimisés et adaptés à chaque cas de contamination».

Si ces résultats apportent des éléments de réponse aux médecins du travail pour les aider à prendre en charge les personnes en cas de contamination, il reste encore beaucoup d'incertitudes à lever. Pour approfondir ces problématiques le plus concrètement possible, les chercheurs de la DSV travaillent en interface avec les exploitants nucléaires, notamment Areva et EDF.

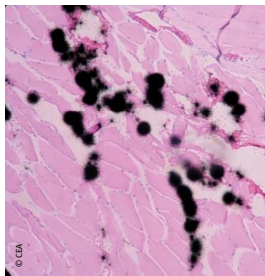
Actinides
Les actinides sont les éléments chimiques du tableau périodique de Mendeleïev possédant un numéro atomique entre 89 et 103 inclus. Ils sont tous radioactifs.

Millisievert

Le millisievert est l'unité de mesure des effets des rayonnements sur l'Homme.

Mox

Abréviation de Mélange d'oxydes, le Mox est un combustible à base d'oxyde d'uranium et d'oxyde de plutonium.



Dépôt de particules de Mox dans les muscles, deux heures après contamination.

CONTAMINATION par blessure

Dans les ateliers de préparation du combustible, il existe un risque de contamination cutanée des travailleurs. Si elle se produit sur une peau saine, les radionucléides ne pénètrent pas dans l'organisme, la contamination reste surfacique et peut être facilement éliminée. En cas de blessure, la situation est plus complexe, car les éléments peuvent en partie contaminer le sang. «Nous avons développé un modèle de blessure chez l'animal et un système de mesure externe localisée qui nous permet de suivre le déplacement des radionucléides autour de la plaie

au cours du temps», explique Nina Griffiths, de l'IRCM. Les chercheurs ont ainsi pu observer que, lors d'une contamination avec du Mox, l'américium passe plus rapidement dans le sang que le plutonium. De plus, les particules de Mox se fixent plus longtemps au niveau de la blessure que lors d'une contamination par des actinides de forme plus soluble. «Ces outils vont nous permettre de mieux comprendre l'apparition des pathologies autour de la blessure et de rechercher les protocoles de décorporation les plus adaptés à ce type d'accidents», souligne la chercheuse.

LA BIODIVERSITÉ EN ACTION



Détecter et décontaminer. Des bactéries aux plantes, les équipes de la DSV explorent la biodiversité pour développer les connaissances et outils technologiques nécessaires à la mise au point de procédés de biodécontamination.

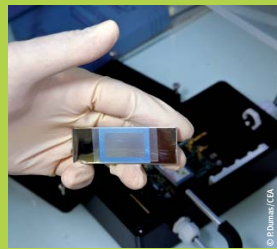
Trente kilomètres de zone d'exclusion autour de la centrale de Fukushima-Daiichi, un site industriel quasiment inaccessible, des tonnes d'eau contaminée, d'importants rejets dans l'océan... L'impact environnemental de l'accident du 11 mars dernier est conséquent et doit de toute évidence être pris en compte à court et long termes. Par la nature même de ses activités de recherche, le CEA est impliqué dans le développement de techniques d'assainissement d'installations et de sites nucléaires : méthodes chimiques ou mécaniques, traitement des déchets... Mais ces procédés sont souvent peu adaptés à la gestion de contaminations environnementales à très grande échelle. Des innovations se trouvent certainement du côté du vivant et l'idée de s'appuyer sur ses propriétés pour développer de nouvelles méthodes de décontamination semble prometteuse. C'est la piste suivie par les chercheurs de la DSV.

DÉTECTER LA CONTAMINATION

Lors d'un accident nucléaire industriel, les radionucléides qui sont relâchés dans

l'environnement sont multiples et leur toxicité, pour l'Homme comme pour l'environnement, varie selon leur nature (cf. encadré p.13). Les détecteurs qui mesurent l'intensité de la radioactivité émise donnent une idée précise du niveau de contamination. Cependant, pour mettre en œuvre plus rapidement des méthodes de décontamination adaptées, il faudrait pouvoir connaître le comportement de chaque radionucléide présent, et ce immédiatement après la survenue d'un événement. Pour les chercheurs de l'IBEB, la solution se trouve peut-être dans le développement de **« biodétecteurs »** inspirés des propriétés extraordinaires de certaines bactéries capables de résister à de nombreux produits toxiques. « Nous avons notamment identifié des senseurs bactériens pour différents métaux, c'est-à-dire des molécules qui perçoivent la présence d'ions métalliques dans leur environnement », explique David Pignol. « En ajoutant un système fluorescent de transmission et d'amplification du signal nous avons développé des biodétecteurs capables

de révéler et de quantifier la présence de mercure, d'arsenic, de nickel mais aussi de cobalt ». Après ces succès, les chercheurs s'attaquent désormais aux radionucléides majeurs de l'industrie nucléaire, notamment l'uranium. Ces dispositifs, fonctionnels en laboratoire, doivent encore être adaptés pour être utilisés sur le terrain.



Prototype d'un biodétecteur de contaminants métalliques.

Les chercheurs travaillent donc à leur miniaturisation pour développer une mallette de détection facilement transportable et d'utilisation simple par les pompiers ou les personnels d'intervention d'urgence.

BIODÉCONTAMINER

Une fois la contamination détectée, il faut la traiter ! Ceci consiste à *minima* à fixer les radionucléides pour éviter leur transfert vers les nappes phréatiques et la chaîne alimentaire et, au mieux, à les solubiliser pour les extraire du milieu contaminé. Les micro-organismes et les plantes utilisés pour leur fonctionnement naturel des réactions biochimiques intéressantes pouvant répondre à ces objectifs.

« En s'appuyant sur leurs connaissances de la biologie des plantes et des micro-organismes, les équipes de la DSV cherchent, parmi ces réactions, celles qui peuvent être utiles pour développer des techniques de biodécontamination », explique Éric Quéméneur, responsable du programme Toxicologie du CEA. « Dans ce but, elles explorent la biodiversité et caractérisent les mécanismes enzymatiques ou de transport importants pour développer des organismes aux capacités de décontamination augmentées. »

DES BACTÉRIES QUI COHABITENT AVEC L'URANIUM ET LE CÉSURIUM

Ainsi, les chercheurs de l'IBEB se sont penchés sur l'étude des populations bactériennes d'échantillons de sols particulièrement riches en uranium naturel, prélevés dans le bassin minier du Limousin. « Nous menons deux approches en parallèle. D'un côté, nous étudions de façon globale l'ensemble des populations bactériennes (cf. encadré ci-dessous) et, de l'autre, nous isolons des souches résistantes à l'uranium, souches que nous allons étudier afin de comprendre comment elles interagissent avec



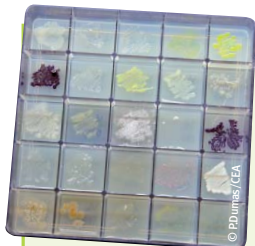
Prélèvement derrière un écran protecteur de plantes d'*Arabidopsis thaliana* après marquage avec des radionucléides dans l'installation Salto (IBEB) dédiée à la toxicologie nucléaire.

ce radionucléide », explique Virginie Chapon. « La microscopie électronique et l'analyse chimique des bactéries présentes dans le sol, ou de celles cultivées en laboratoire en présence d'uranium, montrent l'existence de cellules totalement recouvertes d'uranium. Elles le piègent notamment sur leur paroi », précise la chercheuse. Mais par quels mécanismes le font-elles et comment résistent-elles à la toxicité de l'uranium ? C'est ce que les chercheurs tentent de découvrir maintenant en regardant ce qui se passe aux niveaux cellulaire et moléculaire. « Nous travaillons notamment sur une famille de protéines qui réduit le chromate et l'uranyle pour les rendre insolubles et non toxiques pour les cellules. Par ingénierie génétique nous cherchons à rendre ces protéines les plus efficaces possibles », s'enthousiasme-t-elle. Avec la même approche les chercheurs ont également isolé, sur un site proche de Tchernobyl, 300 souches de bactéries cultivables et testent leur capacité à accumuler le césium. « Avec ces collections rares de bactéries nous avons désormais à notre disposition un outil essentiel pour avancer dans la compréhension des liens entre radionucléides, sols et bactéries. Mais il reste beaucoup à faire avant d'arriver

à des outils concrets de décontamination utilisant les bactéries », ajoute Catherine Berthomieu.

DES PLANTES QUI PIÈGENT LES MÉTAUX

Peupliers, colza, chanvre... Certaines plantes s'avèrent être de véritables pièges à métaux. Pour dépolluer les sols, la plante idéale doit survivre dans un milieu fortement contaminé, absorber très vite une grande quantité de radionucléides, et les stocker dans ses parties aériennes, les plus faciles à récolter. À la recherche de techniques pour développer de telles plantes, les chercheurs de la DSV explorent leurs mécanismes de résistance au stress, en particulier à la présence de métaux lourds dans leur environnement. « Nous utilisons notamment des approches à grande échelle comme la transcriptomique ou la protéomique pour avoir une vision globale des mécanismes mis en jeu en présence notamment de cadmium, d'uranium et de césium », explique Jacques Bourguignon de l'IRTSV. « D'autre part, avec nos collègues de la Direction des sciences de la matière du CEA, nous avons observé par imagerie que le comportement de l'uranium varie



Collection de souches bactériennes environnementales du Limousin cultivées sur plaque multipuits.

CONTAMINATION et BIODIVERSITÉ bactérienne

Les bactéries sont mises à contribution pour révéler ce qui se passe dans leur environnement et pour le dépolluer. Mais qu'en est-il de l'effet de cet environnement contaminé sur les populations bactériennes du sol ? Dans un gramme de sol il y a en moyenne un milliard de cellules correspondant à plusieurs milliers d'espèces ! « La seule approche possible pour étudier l'effet d'une contamination sur une telle diversité est l'approche moléculaire », explique Catherine Berthomieu de l'IBEB. « Cette approche permet d'obtenir une empreinte

génétique de la diversité. En observant les populations bactériennes présentes sur des terrains riches en uranium du Limousin nous avons constaté que la concentration en uranium induit une pression de sélection : un nouvel écosystème se crée avec une aussi grande biodiversité mais avec des espèces bactériennes dominantes différentes de celles présentes dans les terrains pauvres en uranium. Nous devons maintenant découvrir les mécanismes moléculaires mis en jeu par les bactéries pour survivre dans cet environnement. »

“ Un traitement spécifique des sols peut rendre la décontamination par les plantes plus efficace. ”

en fonction d'autres molécules dans l'environnement. Ainsi, en présence de phosphate, l'uranium reste au niveau des racines. C'est un avantage car dans ce cas le risque de diffusion vers la chaîne alimentaire est plus faible. Mais c'est beaucoup moins intéressant pour des stratégies de décontamination ! D'un autre côté, si l'on ajoute du citrate ou des carbonates, on favorise le transport de l'uranium vers les feuilles », souligne le chercheur. Cela suggère qu'un traitement spécifique des sols peut rendre la décontamination par les plantes plus efficace. De leur côté, les chercheurs de l'IBEB regardent s'il est possible d'améliorer génétiquement des plantes pour augmenter leur capacité d'absorption du cadmium « La plante *Arabidopsis thaliana* possède des transporteurs dédiés au zinc. Mais ces protéines peuvent aussi transporter le cadmium », explique Alain Vavasseur. « Nous avons montré que cette plante est parfaitement organisée pour récupérer sans danger ces métaux dans le sol. Non seulement elle possède un transporteur qui participe au passage des métaux depuis les racines vers les feuilles, mais elle en possède aussi un autre qui séquestre ces métaux dans des sortes de petits sacs contenus dans les cellules, les vacuoles, afin de se protéger de leur toxicité.



Culture de microalgues radiorésistantes dans un milieu nutritif liquide.

La modification génétique de ces transporteurs a permis d'augmenter le transport dans les feuilles et la tolérance des plantes à la toxicité de ces métaux, deux propriétés indispensables pour un bon candidat dépollueur ! », précise-t-il.

UNE MICROALGUE RADIORÉSISTANTE ET AVIDE DE MÉTAUX

Un problème majeur à Fukushima est l'énorme quantité d'eau contaminée résultant des opérations de refroidissement en urgence des réacteurs endommagés. Cette problématique se pose également, mais dans une moindre mesure, en situation normale de fonctionnement d'une centrale nucléaire, lorsque son exploitant doit décontaminer l'eau des piscines utilisées pour l'entreposage des combustibles usés. Là encore les micro-organismes peuvent servir ! « Avec nos collègues de l'Institut Laue-Langevin de Grenoble, nous avons découvert une microalgue capable de vivre dans une piscine contenant des combustibles nucléaires usés », explique Corinne Rivasseau de l'IRTSV. « 1 000 fois plus résistante aux irradiations que l'Homme, elle est capable de prélever l'uranium, le césium, le cobalt et l'argent présents dans le milieu qui l'entoure et de les stocker sans que cela soit toxique pour elle. Et ceci avec une très grande efficacité jusqu'à 30 % de sa masse ». Testée à grande échelle, cette microalgue s'est avérée aussi efficace pour décontaminer l'eau d'une piscine d'entreposage que les techniques physico-chimiques classiquement utilisées. Mais avec un avantage certain : le volume de déchets radioactifs ainsi généré est beaucoup plus faible. « Il est bien sûr envisageable de mettre les algues directement dans les piscines ! Il nous faut donc développer un procédé technologique de décontamination compatible avec une utilisation industrielle. C'est ce que nous faisons avec nos collègues de la Direction de l'énergie nucléaire du CEA à Marcoule ».

Sols, rivières, mers, piscines d'entreposage du combustible... Césium, cadmium, uranium... Plantes, microalgues, bactéries... Pour chaque situation, il faut trouver une réponse adaptée ! La problématique de la décontamination est extrêmement complexe et de nombreux verrous subsistent sur les plans scientifique, technique et sociétal. En amont des applications pratiques sur le terrain, les recherches menées à la DSV ouvrent des pistes prometteuses. À suivre...

● Biodétecteur

Dispositif utilisant une réaction biochimique effectuée par les organismes vivants pour détecter et quantifier un composé chimique.



Analyse d'échantillons contenant des métaux toxiques.

Deux radionucléides majeurs L'IODE ET LE CÉSIVIUM

Les radionucléides dispersés lors de l'accident de Fukushima présentent des risques sanitaires importants sont principalement l'iode et le césium. Les caractéristiques de ces radionucléides influencent la façon d'envisager la décontamination de l'environnement. Le césium (Cs^{137} et Cs^{134}) est un élément très problématique du fait de sa demi-vie longue (deux et trente ans respectivement). De plus, son dépôt sur le sol entraîne des risques d'irradiation et de contamination très longtemps après un accident ! En revanche, il pénètre peu et lentement dans le sol. Cette propriété permet d'envisager de traiter les zones contaminées par un traitement mécanique, en grattant le sol sur quelques centimètres de profondeur. Ceci n'est envisageable que sur des zones peu étendues et soulève le problème de la gestion des tonnes de déchets ainsi obtenues. L'iode (I^{131}) peut être très rapidement fixé par la thyroïde et représente un risque à long terme pour la santé humaine. En revanche, d'un point de vue environnemental, son impact est plus faible du fait de sa demi-vie très courte (huit jours).

UN ACTEUR TRÈS EX

Explorer et comprendre. De la levure à l'Homme, les chercheurs de la DSV décryptent les mécanismes cellulaires perturbés par les rayonnements ionisants pour en comprendre les conséquences à court et long termes.

Irradiation externe ou contamination. Fortes ou faibles doses. Court ou long terme. **•Instabilité génétique** et cancer. La problématique des effets des rayonnements ionisants est extrêmement complexe du fait de la multiplicité des situations d'expositions et des mécanismes biologiques perturbés. Des équipes de la DSV étudient ces effets aux niveaux cellulaire, moléculaire et de l'organisme. Elles utilisent pour cela plusieurs techniques et modèles biologiques leur permettant de progresser dans la compréhension des mécanismes de réparation de l'ADN

“ Les cellules possèdent des mécanismes capables de contrôler l'intégrité de l'ADN et de le réparer. ”

et des conséquences de leur dysfonctionnement en termes d'instabilité génétique et de développement de cancers.

SURVEILLANCE DE L'ADN ET MORT CELLULAIRE

En effet, l'ADN est l'une des principales cibles des rayonnements qui peuvent lui infliger de nombreux types de dommages. Pour se défendre, les cellules possèdent des mécanismes capables de contrôler l'intégrité de l'ADN et de le réparer le cas échéant. Telle une vigie, un système de surveillance est actif en permanence dans la cellule, à la recherche d'anomalies. Par exemple, un complexe protéique, appelé complexe MRN, est capable de reconnaître une des altérations les plus graves de l'ADN : les « cassures double brins ». Il active alors la protéine ATM, un élément clé de la signalisation des dommages et de leur réparation. « C'est une très grosse protéine dont la structure est mal connue », souligne Béatrice Alpha-Bazin, de l'IBEB. « Nous nous concentrons sur l'étude de grands fragments d'ATM. Ils nous permettent



Zone d'hébergement des animaux.

d'obtenir des indices d'ordre structural que nous envisageons d'approfondir avec nos collègues de l'IBS. C'est une étape essentielle pour pouvoir identifier ses partenaires et mieux comprendre son rôle », précise la chercheuse. Et des partenaires, ATM en a beaucoup ! Elle active un réseau complexe de protéines qui vont mettre en place des points de contrôle, ou checkpoints. « C'est à ces checkpoints que la cellule décide si elle continue sa prolifération après réparation de son ADN, ou lance un processus de sénescence ou

LEVURES ET BACTÉRIES : des modèles ad hoc

Le contrôle génétique du maintien de l'intégrité de l'ADN chez les levures est très similaire à celui de l'Homme. De plus, les levures offrent de larges possibilités d'études génétiques relativement simples à mettre en œuvre, comme la mutation ou l'isolement de gènes. C'est donc un modèle utilisé par de nombreuses équipes de la DSV, notamment de l'IRCM, de l'IRTSV, de l'IBiTeC-S et de l'IBEB. Certaines bactéries sont également des modèles de choix pour les chercheurs. Ceux de l'IBEB et de l'IG

ont notamment lancé une étude de comparaison des génomes de deux bactéries extrêmement résistantes aux rayonnements ionisants afin de décrypter les raisons de leur faculté exceptionnelle à réparer l'ADN. « De notre côté c'est *Helicobacter pylori* qui nous intéresse », ajoute Pablo Radicella de l'IRCM. « Cette bactérie qui colonise l'estomac a une capacité incroyable à modifier son génome pour s'adapter à son environnement. Nous l'isolons pour mieux comprendre les mécanismes de l'instabilité ».

POSÉ



© P. Dumas / CEA

de mort programmée en cas de dommages trop importants», explique François Leteurtre de l'iBiTec-S. «Nous étudions les acteurs de ce mécanisme en nous focalisant notamment sur la désactivation du checkpoint qui doit prendre place à l'issue de la réparation de l'ADN», souligne-t-il. «De notre côté, nous nous intéressons au mécanisme de la sénescence, un mécanisme essentiel pour éviter la prolifération des cellules cancéreuses», explique Carl Mann, également de l'iBiTec-S. «Nous essayons de déterminer comment la sénescence est déclenchée quand la cellule détecte des lésions irréparables de l'ADN suite à une irradiation ou à l'expression de certains oncogènes». À l'IRCM, Pascale Bertrand explore également ce mécanisme, «mais dans des cellules hypersensibles aux rayonnements ionisants, en regardant le lien entre sénescence et mécanismes de réparation de l'ADN», précise-t-elle.

RÉPARATION ET INSTABILITÉ GÉNÉTIQUE

Lorsque des dommages provoqués à l'ADN sont moins conséquents, les mécanismes de réparation adaptés à chaque type de dommage sont activés. Différentes équipes de la DSV s'attachent à les décrypter et leur contribution à l'amélioration des connaissances dans ce domaine est significative. Ainsi, leurs travaux ont notamment permis de mieux comprendre l'un des acteurs principaux de réparation des «accusés double brins» de l'ADN : le NHEJ, un mécanisme qui assure la soudure des extrémités d'ADN cassées. «Au laboratoire, nous décrivons les acteurs qui sont mis en jeu dans ce mécanisme. C'est d'autant plus intéressant que lorsque des gènes de cette voie de réparation sont mutés, les personnes sont très sensibles aux rayonnements et ont un risque accru de développer un cancer !», explique Bernard Lopez, de l'IRCM.

«Nous avons montré que lorsque ce système de réparation ne fonctionne pas, un autre mécanisme peut prendre le relais, le «NHEJ alternatif». Mais il est très infidèle, génère des mutations conduisant à de l'instabilité génétique», précise le chercheur. Quels que soient les dysfonctionnements conduisant à l'instabilité génétique, celle-ci peut jouer un rôle majeur dans le développement de cancers longtemps après l'irradiation. En comprendre les mécanismes est un défi particulièrement important relevé par plusieurs équipes de la DSV. «Nous avons notamment montré que cette instabilité apparaît dans des cellules non directement irradiées mais issues de cellules irradiées vingt générations auparavant», explique Jérôme Lebeau. «C'est un peu comme si les descendantes des cellules irradiées avaient gardé la mémoire de l'irradiation. Mais nous ne savons pas comment se transmet cette mémoire».

Mécanismes de réparation des lésions complexes et multiples, rôle des régulations épigénétiques sur le contrôle de la stabilité du génome, effets à distance de l'irradiation... Autant d'autres thématiques abordées par les chercheurs de la DSV qui participent ainsi à l'effort déployé par la communauté scientifique afin de mieux comprendre les réactions de défense mises en place par les êtres vivants en cas d'irradiation.

● Instabilité génétique

Accumulation de mutations et d'anomalies chromosomiques dans l'ADN, souvent caractéristique des cellules cancéreuses.

Neurogenèse

Ensemble des processus permettant la mise en place des principales structures du système nerveux au cours du développement.

Régulations épigénétiques

Régulations de l'expression des gènes qui ne sont pas liées à un changement dans la séquence de l'ADN.

UNE CIBLE PRIMORDIALE : les cellules souches

Les cellules souches sont essentielles au maintien de l'activité de la plupart des organes. Leur durée de vie prolongée en fait des cibles majeures des rayonnements ionisants. Les chercheurs de l'IRCM s'y intéressent donc de très près. «Regarder, après irradiation, la mort des cellules souches, leur instabilité génétique, l'altération de leurs fonctions, tels sont nos objectifs», explique Isabelle Allemand, spécialiste des cellules souches germinales. Dans la même optique, l'équipe de Paul-Henri Roméo vient d'observer, grâce à un modèle de greffe de cellules souches hématopoïétiques, les effets potentiels à long terme sur ces cellules d'une contamination par le tritium.



© ISG/CEA

Observation de cellules par microscopie.

«Dans ce modèle, les cellules souches contaminées avec de fortes doses de tritium conservent leur fonction à court terme et n'entraînent pas de développement de cancer chez l'animal», explique le chercheur. En revanche, après une irradiation du cerveau, un blocage de la neurogenèse associé à des troubles cognitifs est observé chez l'adulte. Ce blocage est notamment lié à une altération de l'environnement des cellules souches neurales. «En cherchant à comprendre les mécanismes de cette perturbation, nous avons trouvé une molécule fabriquée par les cellules de l'environnement des neurones, qui semble capable de restaurer la neurogenèse», explique François Boussin. «C'est bien sûr important en cas d'irradiation, mais cela peut aussi avoir des implications plus larges dans les domaines du vieillissement ou des maladies neurodégénératives», précise le chercheur.

ABONNEZ-VOUS SUR www-dsv.cea.fr/bioactif



Vient de paraître