

II. LE COMPORTEMENT BIOLOGIQUE DES TOXIQUES NUCLÉAIRES

Après l'élucidation des mécanismes de transfert des toxiques entre le milieu et l'homme (chapitre I), le deuxième objectif des recherches en toxicologie nucléaire est d'étudier dans le détail leur comportement dans l'organisme. Il s'agit de démontrer les mécanismes de leur répartition, de leur concentration et de leur transformation dans les milieux biologiques, aux niveaux cellulaire et intracellulaire, suivant les formes présentes (gazeuses, solubles ou insolubles) et ceux de leur transfert vers les organes ou les cellules cibles. Déterminer les voies biochimiques qui sont perturbées par les éléments en cause doit par ailleurs permettre d'expliquer comment ceux-ci exercent leur toxicité.

Un autre objectif important est la compréhension des effets des expositions combinées pour lesquelles il faudra développer des méthodes de comparaison adaptées.

Aujourd'hui, les travaux portent préférentiellement sur des organismes modèles dont le génome est désormais connu, afin de faciliter l'utilisation des outils de la génomique et de la protéomique fonctionnelles. Les effets physiologiques des toxiques considérés sont étudiés avec les outils les plus récents de la biologie moléculaire et de la génétique. Les résultats améliorent la compréhension des modes d'action des toxiques aux différents échelons d'organisation du vivant, que ce soit au niveau des molécules, des cellules, des tissus et des organes ou à celui de l'organisme entier.

Ces recherches relèvent de la *radiotoxicologie moléculaire* (comportement des radionucléides en milieu biologique, mécanismes de transport membranaire et de concentration cellulaire) et de la *radiotoxicologie intégrée* (effets au niveau des tissus et de l'organisme et mécanismes biologiques de transfert des radionucléides dans les systèmes vivants).

Les recherches sur les interactions moléculaires entre un toxique nucléaire – radionucléide ou non – et sa cible biologique (protéine) se trouvent considérablement renforcées par le programme que le CEA a mis en place.

Des recherches spécifiques portent sur les principaux éléments considérés, qu'il s'agisse d'actinides (uranium, plutonium), de produits de fission et d'activation (iode, cobalt) ou de métaux lourds (cadmium). Les chercheurs s'attachent aussi à décrire les phénomènes propres aux éléments – non traités dans ce chapitre – dont la répartition dans l'organisme est moins ciblée, comme le césium, ou aux éléments présents à l'état de traces dans l'organisme, tels le zinc ou le sélénium.

Selon la façon dont un radionucléide pénètre dans le corps humain, son devenir et les éventuels effets de cette contamination peuvent être très différents. Il est donc primordial d'étudier la manière dont il est transporté dans l'organisme, dont il se fixe ou non sur certains organes et tissus et dont, finalement, il est susceptible d'être éliminé pour évaluer de façon complexe et réaliste les conséquences d'une possible contamination interne.

Le devenir des radionucléides dans l'organisme

Certains toxiques nucléaires, qui présentent une affinité particulière pour la matrice osseuse, sont stockés dans le squelette, où ils peuvent être retenus pendant près de cent ans.

Après **contamination interne**, le devenir dans l'organisme des **éléments** peut être évalué en utilisant les outils (modèles et paramètres associés) qui sont proposés pour l'évaluation des risques selon la législation en vigueur. Dans le cas des **radionucléides**, la législation est basée sur les recommandations de la **CIPR**, qui a réalisé une synthèse à partir des données existantes, afin de disposer d'outils adaptés à tous les **isotopes**. Ces modèles sont applicables aux travailleurs, mais aussi à la population en distinguant différentes tranches d'âge. Selon la nature des éléments, le niveau de validation de ces données est cependant très disparate. De plus, la **spéciation** des éléments (voir *La spéciation dans l'environnement et en milieu biologique*, p. 14) peut modifier leur transfert et leur comportement dans l'organisme. Pour obtenir des évaluations réalistes, il est donc recommandé d'utiliser des paramètres spécifiques lorsque ceux-ci ont été mesurés à l'aide de méthodes reconnues.

Les portes d'entrée dans l'organisme

Les principales portes d'entrée des éléments dans l'organisme sont l'**ingestion** et l'**inhalation**. Une autre voie, la **voie transcutanée** par passage naturel au travers de l'épiderme ou après blessure, est parfois prépondérante (encadré B, *Les voies d'atteinte de l'homme*, p. 13). Le devenir des éléments dépend de leur spéciation et de leur rôle physiologique. Trois formes physico-chimiques sont distinguées : les gazeuses, les solubles et les "insolubles".

Les gaz sont essentiellement absorbés par voie respiratoire. Leur devenir dépend de leur réactivité chimique avec les constituants de l'interface air-tissu et de leur solubilité dans différents milieux organiques.

Les formes "insolubles" sont épurées au niveau de la porte d'entrée par transport ou après dissolution (se reporter aux formes solubles ci-après), sachant que même pour les formes les plus insolubles, il existe toujours une fraction "solubilisable". Après ingestion, elles sont naturellement éliminées grâce au transit gastro-intestinal. Après inhalation, la remontée **muco-ciliaire** à la surface de l'arbre trachéo-bronchique contribue à l'épuration mécanique d'une partie des particules déposées vers le tractus digestif, l'autre partie étant épurée par voie **lymphatique** vers les ganglions régionaux. Seule cette épuration lymphatique est impliquée après blessure profonde. Des modèles ont été développés pour décrire le devenir des éléments après ingestion ou inhalation. Le modèle du tractus digestif est particulièrement simple (figure 1, p. 23). Il tient compte du temps de séjour des aliments au sein de différents **compartiments** et d'une fraction transférée vers le sang à partir de l'estomac ou de la partie antérieure de l'intestin grêle. La CIPR élabore actuellement un modèle plus représentatif. En revanche, le modèle du tractus respiratoire est beaucoup plus complexe. Il prend notamment en considération la **granulométrie** des **aérosols** qui conditionne leur dépôt au sein des différents compartiments thoraciques et extra-thoraciques, l'épuration des particules inhalées par transport et par dissolution, et la physiologie des individus (encadré).

Transfert vers le sang et devenir biologique

Les formes solubles empruntent différentes voies pour diffuser dans l'organisme. Ainsi, le transfert des éléments indispensables à la vie (encadré C, *Les éléments vitaux de l'organisme humain*, p. 22) vers le sang est souvent facilité par des processus spécifiques (respiration,



Harriet/Harzon/PhotoDisc

Le modèle du tractus respiratoire

La taille des **aérosols** module leur dépôt au sein des différents **compartiments** du tractus respiratoire (figure a). Cette taille est décrite par le diamètre aérodynamique médian en activité (DAMA) et l'écart type géométrique de la distribution (σ_g). La CIPR 66 considère différents compartiments et décrit un modèle permettant d'évaluer le dépôt des aérosols selon leurs propriétés physiques et les caractéristiques physiologiques de

l'individu (âge, mode de respiration, type d'activité, etc.). Elle propose par défaut, à partir de différentes mesures, un DAMA plus faible pour la population que pour les travailleurs. Il en résulte un dépôt beaucoup plus important dans le poumon profond, les capacités de filtration des voies aériennes supérieures n'étant très efficaces que pour les particules les plus grosses (figure a).

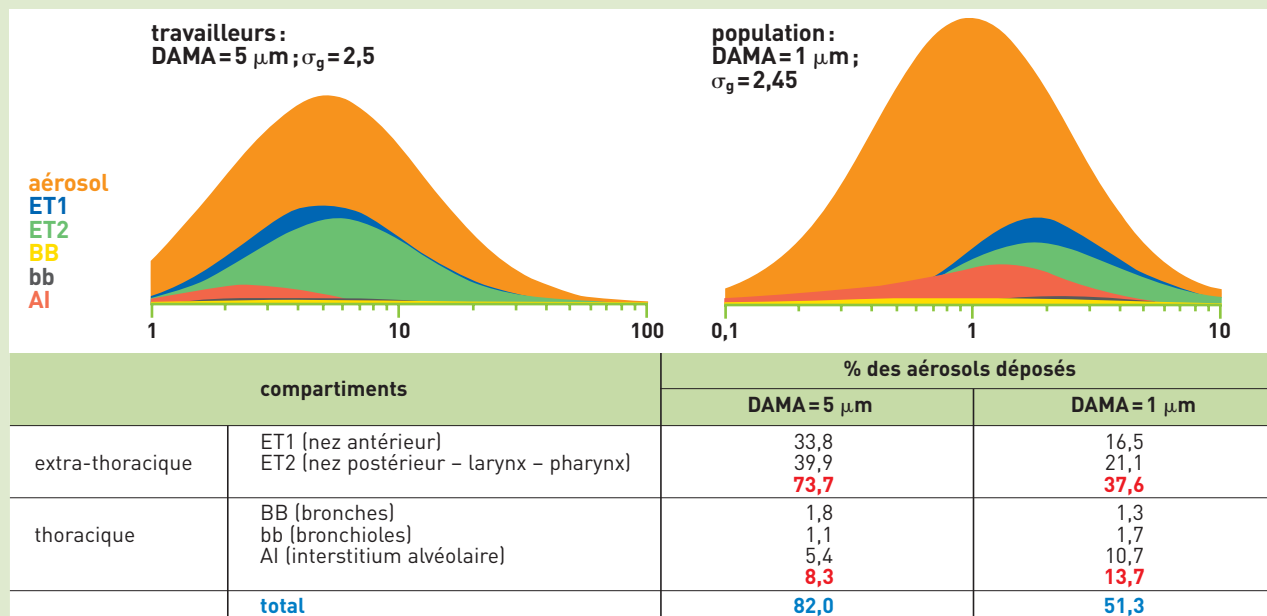


Figure a.
Influence de la granulométrie sur le dépôt des aérosols.

L'épuration du tractus respiratoire implique à la fois le transport et la dissolution des particules déposées après **inhalation** (figure b). La CIPR 66 considère différents sous-compartiments selon le site du dépôt : ET₁, ET₂, BB₁ et bb₁ à l'interface air-tissu, BB₂ et bb₂ sous le film muqueux et ET_{seq}, BB_{seq} et bb_{seq} pour les particules ayant pénétré l'**épithélium**. Ces dernières sont transportées par voie **lymphatique** jusqu'aux ganglions régionaux, les autres sont transportées vers le tractus digestif par

remontée **muco-ciliaire**. L'interstitium alvéolaire est divisé en trois compartiments, seul Al₃ pouvant être épuré par voie lymphatique. La fraction transférée par jour est mentionnée. Simultanément, les particules se dissolvent et différents modèles sont proposés pour décrire ce phénomène. Le modèle le plus simple est schématisé ici et la valeur des paramètres proposés par défaut est donnée pour des composés de type F (très solubles), M (moyennement solubles) et S (peu solubles).

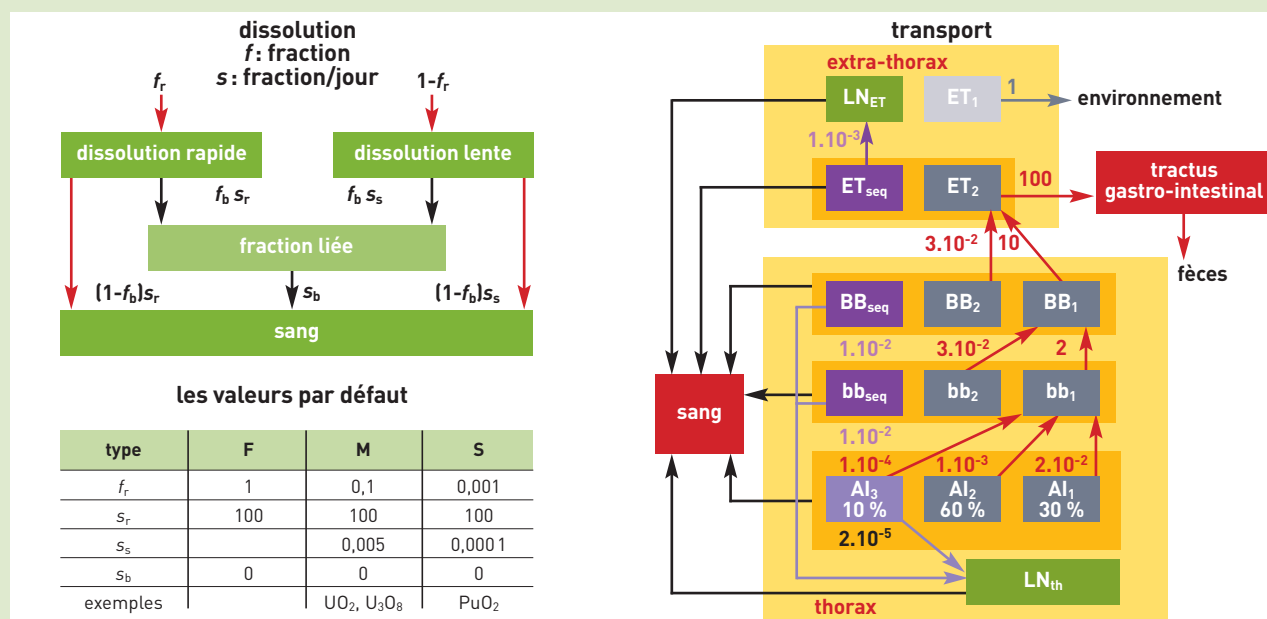


Figure b.
Épuration pulmonaire par dissolution et transport des particules. Pour les fractions, les indices r, s, b signifient respectivement rapide, lent, lié. LN correspond à nœud lymphatique.

C Les éléments vitaux de l'organisme humain

L'alimentation apporte chaque jour les sels minéraux et les oligo-éléments indispensables à la vie. Les légumes frais en constituent une source importante.



C Squared Studios/PhotoDisc

Outre ses constituants principaux que sont le carbone, l'hydrogène, l'oxygène et l'azote (C, H, O, N), à l'origine de toutes les molécules organiques, la substance des organismes vivants est composée d'**éléments minéraux** et d'**oligo-éléments** indispensables à la vie, et tout particulièrement nécessaires à la croissance et au développement. Lorsque les besoins de l'organisme en ces éléments ne sont pas satisfaits, celui-ci est affecté par des maladies de carence. En revanche, leur absorption en quantité excessive peut avoir des effets toxiques. Parfois, la marge est très étroite entre l'apport optimal et le seuil de toxicité.

Les **sels minéraux**, présents en quantité importante dans le corps humain (environ 4 % du poids), se rencontrent sous la forme d'ions : calcium (Ca^{2+}), potassium (K^+), sodium (Na^+), magnésium (Mg^{2+}) pour les **cations**, chlorure (Cl^-), radicaux phosphorés et soufrés pour les **anions**. Éliminés quotidiennement par le rein, ils doivent être apportés chaque jour en quantité suffisante par l'alimentation. Ces **électrolytes** et l'eau jouent un rôle irremplaçable dans de nombreux phénomènes biochimiques et biophysiques : édification de l'organisme, maintien de

l'hydratation cellulaire, participation à de nombreux processus **enzymatiques**, intervention dans les **métabolismes** des glucides (sucres) et des protides (**peptides**, **protéines**), etc. Certains déplacements des cations sont étroitement liés aux activités cérébrales, nerveuses, musculaires, cardiaques et glandulaires.

Le **calcium** est l'un des constituants majeurs des os. Il joue aussi un rôle important dans la coagulation du sang, la contraction musculaire et le fonctionnement du muscle cardiaque. En association avec le calcium, le **phosphore** est indispensable à la constitution du tissu osseux. Il intervient également dans l'absorption et la transformation de certains nutriments (molécules assimilables dérivant de l'alimentation). Le **sodium** est l'élément minéral le plus important des liquides du corps humain (le sang et tous les autres liquides extra-cellulaires). Il participe à l'équilibre du "milieu intérieur" et son élimination ou sa rétention, au niveau rénal, constitue l'un des mécanismes de la régulation de la pression artérielle. Une alimentation trop riche en sodium est souvent à l'origine d'une augmentation de la pression artérielle. À la différence du sodium, le **potassium** est le principal élément minéral

intracellulaire. Il est utile au maintien de l'automatisme cardiaque et à l'activité musculaire en général. Une carence en potassium, outre des effets nocifs sur le cœur, entraîne parfois des crampes. Le **magnésium** est impliqué dans de nombreux phénomènes biologiques au niveau de la cellule. Une insuffisance en magnésium peut engendrer des faiblesses musculaires, des crampes, des crises de tétanie ou des troubles digestifs.

Les **oligo-éléments** sont des éléments minéraux indispensables, en très faible quantité, aux organismes vivants : leur absence entraîne des carences nutritionnelles et, pour certains d'entre eux, empêche l'accomplissement d'une fonction particulière. Présents à l'état de traces, ils entrent dans la composition de molécules organiques nécessaires à des réactions fondamentales du métabolisme cellulaire. Parmi les oligo-éléments essentiels se trouvent des métaux (fer, zinc, cuivre, manganèse, molybdène), des **métalloïdes** (sélénium), des **halogènes** (iode, fluor). Les oligo-éléments métalliques sont importants car appelés à entrer dans la constitution des molécules de haute activité biochimique telles que les **enzymes**. Dans les métalloprotéines enzymatiques,

l'atome de métal fait partie intégrante de la molécule de protéine et se trouve au centre du site actif⁽¹⁾ de l'enzyme. Sous forme ionisée, le métal se comporte en activateur d'une protéine enzymatique sans participer à sa composition.

Le **fer**, par exemple, constitue la fraction active de l'hémoglobine, protéine des globules rouges, et des cytochromes, protéines qui transfèrent des électrons pendant la respiration cellulaire. À l'état de métalloprotéines enzymatiques, il est présent dans les ferrédoxines, substances biochimiques intervenant dans le transport des électrons, ou dans diverses enzymes. Un défaut en fer conduit à une anémie, tandis qu'un excès peut être dangereux pour le cœur. Une carence en **zinc** est parfois la cause du nanisme et de l'hypodéveloppement des organes sexuels mâles. Une insuffisance en **cuivre**, élément indispensable à la génération des cellules sanguines dans la moelle osseuse (hématopoïèse), est également source d'anémie. Le **sélénium** semble protéger contre certains cancers ; par ailleurs, un défaut en cet élément risque de provoquer des maladies du muscle cardiaque. L'**iode** est indispensable au fonctionnement de la thyroïde. Il est présent dans la molécule d'une hormone (la thyroglobuline) qui en contrôle le métabolisme. Une carence en cet élément entraîne une hypertrophie de la thyroïde (goitre) et un retard du développement physique et mental chez l'enfant. Une insuffisance en **fluor** est associée à des défauts de minéralisation des os et des dents (caries).

Lors d'une **contamination** par des **radio-nucléides**, ceux-ci peuvent se substituer aux éléments minéraux et aux oligo-éléments (encadré E, *Quand des radionucléides se substituent à des éléments vitaux*, p. 47).

(1) Site actif: région d'une enzyme permettant la catalyse d'une réaction particulière.

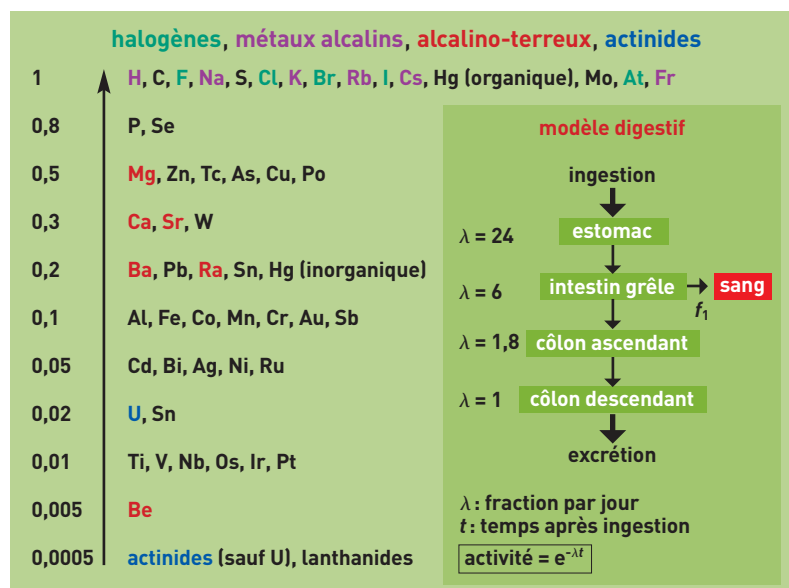


Figure 1. Le modèle du tractus digestif. La valeur de f_1 , fraction de la quantité ingérée transférée vers le sang, est mentionnée ici chez l'adulte pour différents éléments (halogènes, métaux alcalins, alcalino-terreux, actinides). L'application du principe de précaution tend à faire utiliser des valeurs parfois égales à 1 pour de nombreux éléments. Dans le cas des éléments peu assimilables, la valeur de f_1 est augmentée d'un facteur 10 pour tenir compte de l'absorption digestive plus importante constatée chez l'enfant.

digestion, transports ioniques, etc.). Les autres éléments empruntent des voies similaires, mais très souvent l'efficacité de leur transport est beaucoup plus faible que celle de leurs analogues biologiques (encadré E, *Quand des radionucléides se substituent à des éléments vitaux*, p. 47).

Une fois transférés, les éléments présentent un temps de séjour dans le sang qui est le reflet de la balance entre la cinétique de leur dépôt dans les organes et de leur excrétion. Les reins permettent, après filtration **glomérulaire** de formes chimiques ayant un faible poids moléculaire, une élimination par voie urinaire des éléments qui ne sont pas réabsorbés le long des **tubules**. L'excrétion fécale concerne à la fois la sécrétion d'**électrolytes** par la muqueuse gastro-intestinale et l'excrétion hépatique par voie biliaire. Selon les éléments, la sueur comme l'exhalation sont également des voies d'excrétion non négligeables.

La distribution de la plupart des éléments essentiels et de certains de leurs analogues (sodium, chlore, potassium, césium, etc.) apparaît sensiblement homogène au sein des **tissus mous**. Néanmoins, certains d'entre eux sont capables de s'accumuler dans des compartiments de stockage extracellulaires tels le colloïde des **follicules thyroïdiens** pour l'iode et la matrice osseuse pour les éléments **ostéotropes** (calcium, baryum, strontium, radium, éléments **transuraniens**). Le squelette constitue un site de stockage qui présente une période de rétention pouvant atteindre plusieurs dizaines d'années. Cette période est beaucoup plus courte pour les tissus mous mais peut cependant aussi atteindre une telle durée dans le cas, par exemple, du plutonium déposé dans le foie. En fait, il existe des échanges continus entre les sites de dépôt et les liquides biologiques. La modélisation des données **biocinétiques** a permis de définir la valeur des échanges entre différents compartiments. À des fins pratiques, la complexité des modèles aujourd'hui retenus s'accroît avec l'hétérogénéité de la distribution des éléments dans l'organisme et avec leur temps de séjour.

Des modèles de complexité variable

Les modèles les plus simples sont dits *non recyclants* (figure 2). Ils tiennent compte du temps de séjour apparent des éléments dans les organes de dépôt, la fraction éliminée de l'organe étant excrétée par voie urinaire ou fécale après un bref séjour dans le sang. Ce type de modèle s'applique aujourd'hui à de nombreux éléments essentiels (sodium, potassium, chlore, phosphore, magnésium, zinc, cobalt, sélénium, etc.) et également à la plupart de leurs analogues et aux **métaux de transition**. Dans le cas du tritium, du carbone et du soufre, les modèles distinguent différentes formes chimiques organiques ou inorganiques.

Les modèles les plus complexes sont dits *recyclants* (figure 2). Ils prennent en compte les échanges continus entre le sang et les tissus. Le modèle de l'iode constitue l'exemple le plus simple. Des modèles beaucoup plus compliqués ont été développés pour les **métaux alcalino-terreux**. Ils considèrent de nombreux compartiments en distinguant différents territoires au sein d'un même tissu. Ces modèles s'avèrent plus représentatifs de la physiologie. Des modèles ayant une structure analogue ont été développés pour le plomb et les **actinides**. Ils se révèlent particulièrement adaptés pour estimer *a priori* la concentration des éléments dans différents compartiments de l'organisme en fonction du temps suivant la contamination (*modèles descendants*), mais aussi, *a posteriori*, pour évaluer les niveaux d'**exposition** à partir de la mesure de rétention et d'excrétion urinaire et fécale (*modèles ascendants*).

La solution d'un modèle non recyclant est accessible par un simple calcul exponentiel. En revanche, des logiciels spécifiques doivent être mis en œuvre pour le modèle recyclant qui est utilisé aujourd'hui pour le calcul de **dose**.

Vers des modèles de plus en plus représentatifs

Dans la mesure où ils seraient utiles, par exemple pour améliorer l'efficacité de traitements **décorporants**, de nouveaux modèles recyclants beaucoup plus complexes pourraient voir le jour en tenant compte notamment de la spéciation des éléments au sein de compartiments plus représentatifs de la physiologie cellulaire et tissulaire.

Les études qui sont actuellement développées concernant, d'une part, les incertitudes relatives aux modèles et aux paramètres qui y sont associés, afin de mieux orienter les recherches expérimentales pour hiérarchiser la toxicité des radionucléides et combler les lacunes existantes, et, d'autre part, l'influence de la spéciation des éléments sur leur **biodistribution** après différents types de contamination en se focalisant sur les nouveaux composés utilisés dans l'industrie nucléaire.

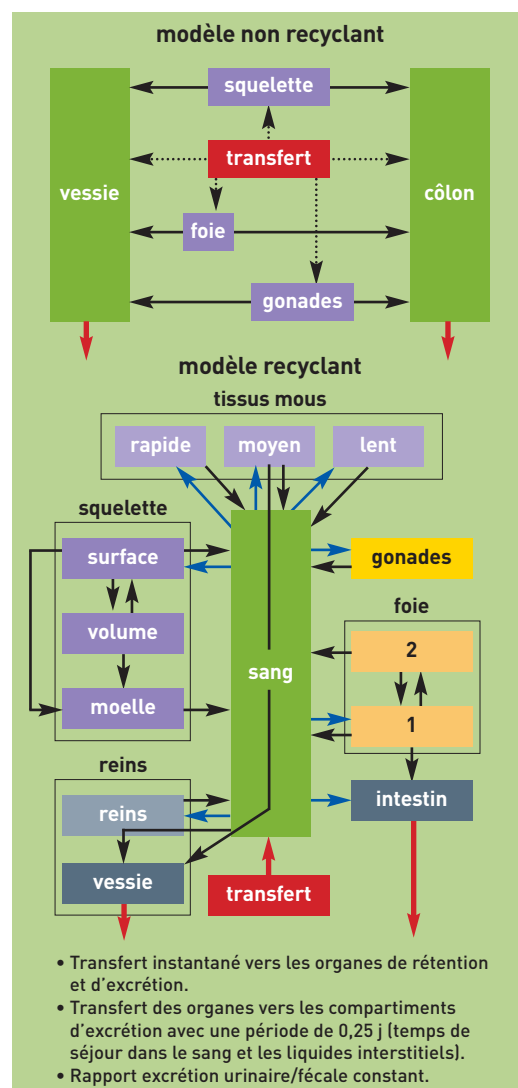


Figure 2. Modèle non recyclant (CIPR 30) et modèle recyclant (CIPR 67) développés pour le plutonium. Pour le modèle recyclant, de nombreux compartiments sont considérés, mais leur rôle physiologique demeure souvent méconnu. C'est le cas par exemple du foie, les compartiments 1 et 2 ne correspondant pas à des cellules ou à des structures définies, et des tissus mous à durée de rétention "moyenne", dont une fraction est directement éliminée dans les urines. La structure du modèle permet de connaître à chaque instant la quantité d'éléments excrétée ou retenue dans les différents compartiments.

Les résultats obtenus contribueront à rendre plus réalistes les modèles pour une meilleure évaluation des risques chimiques et radiologiques et des niveaux d'exposition en cas d'incident.

➤ **Paul Fritsch et Béatrice Le Gall**
Direction des sciences du vivant
CEA centre DAM-Île de France

B Les voies d'atteinte de l'homme

L'**exposition** de l'homme, c'est-à-dire la mise en présence (par contact ou non) de l'organisme et d'un agent chimique, physique ou radiologique, peut s'effectuer de manière externe ou interne. Dans le cas des **rayonnements ionisants**, elle se traduit par un dépôt d'énergie sur tout ou partie du corps. Ils peuvent causer une **irradiation externe** directe lorsque le sujet se trouve placé sur la trajectoire d'un rayonnement émis par une source radioactive située à l'extérieur de l'organisme. L'individu peut être atteint directement ou après réflexion sur les surfaces environnantes. L'irradiation peut être **aiguë** ou **chronique**. Le terme de **contamination** est employé en cas de dépôt de matières (en l'occurrence **radioactives**) sur des structures, des surfaces, des objets ou, en l'occurrence, un organisme vivant. La contamination radiologique, imputable à la présence de **radionucléides**, peut s'effectuer par voie

externe, à partir du milieu récepteur (air, eau) et des milieux vecteurs (sols, sédiments, couvertures végétales, matériels), par contact avec la peau et les cheveux (contamination cutanée), ou par voie **interne** lorsque les radionucléides sont **incorporés** soit par **inhalation** (gaz, particules) à partir de l'atmosphère, soit par **ingestion**, principalement à partir de produits alimentaires ou de boissons (eau, lait), soit encore par pénétration (blessure, brûlure ou passage à travers la peau). Il est question d'**intoxication** lorsque c'est essentiellement la toxicité chimique qui est en cause.

Dans le cas d'une **contamination interne**, la dose délivrée (appelée **dose "engagée"**) au sein de l'organisme, au cours du temps, est calculée sur 50 ans pour l'adulte, et jusqu'à l'âge de 70 ans pour l'enfant. Les paramètres pris en compte pour le calcul sont les suivants : la nature, la quantité

incorporée de radionucléide (RN), la forme chimique du composé, la **période effective**⁽¹⁾ du RN dans l'organisme (fonction de la **période** physique et de la **période biologique**), le type de **rayonnement**, le mode d'exposition (inhalation, ingestion, blessure, passage cutané), la répartition dans l'organisme (dépôt dans des organes cibles ou répartition homogène), ainsi que la radiosensibilité des tissus et l'âge du sujet contaminé.

La **radiotoxicité**, enfin, est la toxicité due aux rayonnements ionisants émis par un radionucléide inhalé ou ingéré. C'est d'un tout autre ordre d'idée que relève la notion trompeuse de **radiotoxicité potentielle**, qui est en fait un *inventaire radiotoxique* difficile à évaluer et entaché de nombreuses incertitudes.

(1) La période effective (T_e) est évaluée comme suit en fonction de la période physique (T_p) et de la période biologique (T_b) : $1 / T_e = 1 / T_p + 1 / T_b$.

F Des rayonnements aux doses

La **radioactivité** est un processus par lequel certains **nucléides** naturels ou artificiels (en particulier ceux créés par **fission**, scission d'un noyau lourd en deux morceaux) subissent une **désintégration** spontanée, avec dégagement d'énergie, aboutissant généralement à la formation de nouveaux nucléides. Appelés pour cette raison **radionucléides**, ils sont instables du fait de leur nombre de nucléons (protons, d'une part, neutrons, de l'autre) ou de leur état énergétique. Ce phénomène s'accompagne de l'émission d'un ou de plusieurs types de **rayonnements**, ionisants ou non et/ou de particules. Les **rayonnements ionisants** sont des rayonnements électromagnétiques ou corpusculaires suffisamment énergétiques pour ioniser sur leur passage certains atomes de la matière traversée en leur arrachant des électrons. Ils peuvent l'être *directement* (c'est le cas des particules alpha) ou *indirectement* (cas des rayons gamma et des neutrons).

Le **rayonnement alpha**, formé de noyaux d'hélium 4 (deux protons et deux neutrons), est très peu pénétrant. Il est arrêté par une feuille de papier ou par les couches superficielles de la peau. Son trajet dans les tissus biologiques ne dépasse pas quelques dizaines de micromètres. Ce rayonnement est donc fortement ionisant, c'est-à-dire qu'il arrache facilement des électrons aux atomes du matériau traversé, car ses particules cèdent toute leur énergie sur un faible

parcours. Pour cette raison, le risque présenté par les radionucléides **émetteurs alpha** est celui d'une **exposition interne**.

Le **rayonnement bêta**, constitué d'électrons (radioactivité bêta moins) ou de positons (radioactivité bêta plus), est moyennement pénétrant. Les particules émises par les **émetteurs bêta** sont arrêtées par quelques mètres d'air, une feuille d'aluminium ou sur quelques millimètres d'épaisseur dans les tissus biologiques. Ils peuvent donc traverser les couches superficielles de la peau.

Le **rayonnement gamma**, composé de photons de haute énergie peu ionisants mais très pénétrants (plus que les photons des **rayons X** utilisés en radiodiagnostic), peut parcourir plusieurs centaines de mètres dans l'air. D'épais écrans de béton ou de plomb sont nécessaires pour s'en protéger.

Pour le **rayonnement neutronique**, l'interaction est aléatoire et, de ce fait, il n'est arrêté que par une forte épaisseur de béton, d'eau ou de paraffine. Non chargé électriquement, le neutron n'est en effet arrêté dans l'air que par des noyaux d'éléments légers, noyaux dont la masse est proche de celle du neutron.

La quantité d'énergie délivrée par un rayonnement se traduit par une **dose** qui est évaluée de différentes manières, suivant qu'elle prend en compte la quantité d'énergie absorbée, son débit ou ses effets biologiques :

- la **dose absorbée** est la quantité d'énergie absorbée en un point par unité de masse de matière (inerte ou vivante), selon la définition de la Commission internationale des unités et des mesures radiologiques (ICRU). Elle s'exprime en **grays** (Gy) : 1 gray correspond à une énergie absorbée de 1 joule par kilogramme de matière. La *dose absorbée à l'organe* est obtenue en faisant la moyenne des doses absorbées en différents points, selon la définition de la Commission internationale de protection radiologique (CIPR) ;
- le **débit de dose**, quotient de l'accroissement de dose par l'intervalle de temps, définit l'intensité d'irradiation (énergie absorbée par la matière par unité de masse et de temps). L'unité légale est le gray par seconde (Gy/s), mais le Gy/mn est couramment utilisé. Par ailleurs, un rayonnement a une **efficacité biologique relative (EBR)** plus grande qu'un autre lorsque l'effet obtenu pour une même dose est plus important ou quand la dose nécessaire pour observer cet effet est plus faible ;
- la **dose équivalente** est la quantité de dose absorbée entendue comme le produit de la dose absorbée dans un tissu ou un organe par un **facteur de pondération**, différent selon la nature et à l'énergie du rayonnement et qui varie de 1 à 20 : les rayonnements alpha sont ainsi considérés comme 20 fois plus nocifs que les rayonnements gamma en fonction de leur efficacité biologique pour des effets aléatoires



Foulon/CEA

Techniciens aux télémanipulateurs d'une des chaînes de l'installation Atalante, au centre CEA de Marcoule. Blindées, ces chaînes arrêtent les rayonnements. Les opérateurs portent des dosimètres qui permettent d'en vérifier l'efficacité en permanence.

(ou **stochastiques**). Une dose équivalente s'exprime en **sieverts** (Sv) ;

- la **dose efficace** est une grandeur introduite pour tenter d'évaluer le détriment en terme d'effets stochastiques au niveau du corps entier. C'est la somme des doses équivalentes reçues par les différents organes et tissus d'un individu, pondérées par un facteur propre à chacun d'entre eux (facteurs de pondération) en fonction de sa sensibilité propre. Elle permet d'additionner des doses provenant de sources différentes, d'irradiation externe ou interne. Pour les situations d'exposition

interne (**inhalation, ingestion**), la dose efficace est calculée sur la base du nombre de **becquerels** incorporés pour un radionucléide donné (**DPUI, dose par unité d'incorporation**). S'exprime en sieverts (Sv).

- la **dose engagée**, à la suite d'une exposition interne, est la dose cumulée reçue dans les cinquante années (pour les travailleurs et les adultes) ou jusqu'à l'âge de soixante-dix ans (pour les moins de 20 ans) suivant l'année de l'**incorporation** du radionucléide, si celui-ci n'a pas disparu auparavant par décroissance physique ou élimination biologique ;

- la **dose collective** est la dose reçue par une population, définie comme le produit du nombre d'individus (par exemple ceux travaillant dans une installation nucléaire où c'est un outil utile dans le cadre de l'organisation et de l'application du principe ALARA) par la dose moyenne équivalente ou efficace reçue par cette population ou comme la somme des doses efficaces individuelles reçues. Elle s'exprime en homme-sieverts (H.Sv). Elle ne devrait s'utiliser que pour des groupes relativement homogènes quant à la nature de leur exposition.

A Radioactivité naturelle et radioactivité artificielle

Tout ce qui se trouve à la surface de la Terre a toujours été soumis à l'action de **rayonnements ionisants** provenant de sources naturelles. L'**irradiation naturelle**, qui représente près de 85,5 % de la radioactivité totale (naturelle et artificielle), est due, pour plus de 71 %, aux **rayonnements telluriques** et, pour environ 14,5 %, aux **rayonnements cosmiques**. Les **radionucléides** formés par interaction des **rayonnements cosmiques**, issus des étoiles et surtout du Soleil, avec les noyaux des éléments présents dans l'atmosphère (oxygène et azote) sont, dans l'ordre d'importance des **doses** (encadré F, *Des rayonnements aux doses*, p. 66) qu'ils engendrent pour l'homme : le carbone 14, le béryllium 7, le sodium 22 et le tritium (hydrogène 3). Ces deux derniers entraînent des doses extrêmement faibles.

Le **carbone 14**, de **période** 5730 ans, se retrouve dans l'organisme humain. Son **activité** par unité de masse de carbone a varié au cours du temps : elle a diminué avec les rejets de gaz carbonique provenant de la combustion des combustibles fossiles puis augmenté avec les essais nucléaires atmosphériques.

Le **béryllium 7**, de période 53,6 jours, se dépose sur les surfaces foliaires des végétaux et pénètre par **ingestion** dans l'organisme humain (encadré B, *Les voies d'atteinte de l'homme*, p. 13). Environ 50 Bq (becquerels) par an de béryllium 7 sont ainsi ingérés.

Les principaux **radionucléides** dits "primordiaux" sont le potassium 40, l'uranium 238 et le thorium 232. Avec leurs descendants radioactifs, ces éléments sont présents dans les roches, les sols et dans beaucoup de matériaux de construction. Leur concentration est généralement très faible mais elle est variable selon la nature des roches. Les **rayonnements gamma** émis par ces radionucléides constituent le **rayonnement tellurique** qui entraîne une

exposition externe de l'organisme. Les radionucléides primordiaux et beaucoup de leurs descendants à vie longue se retrouvent également à l'état de traces dans les eaux de boisson et les végétaux : d'où une **exposition interne** par ingestion à laquelle peut s'ajouter une faible exposition par **inhalation** après une remise en suspension dans l'air par les poussières.

Émetteur **bêta** et **gamma** de période 1,2 milliard d'années, le **potassium 40** n'a pas de descendants radioactifs. Présent à raison de 0,0118 % dans le potassium naturel, cet **isotope** radioactif pénètre dans l'organisme humain par ingestion. La masse de potassium naturel dans le corps humain est indépendante de la quantité ingérée.

Émetteur **alpha** de période 4,47 milliards d'années, l'**uranium 238** a treize principaux descendants radioactifs émetteurs alpha, bêta et gamma, dont le **radon 222** (3,82 jours) et l'**uranium 234** (0,246 million d'années). L'uranium 238 avec ses deux descendants, le **thorium 234** (24,1 jours) et le **protactinium 234m**⁽¹⁾ (1,18 minute), et l'**uranium 234** sont essentiellement incorporés par ingestion et se concentrent majoritairement dans les os et les reins. Le **thorium 230**, engendré par l'uranium 234, est un émetteur alpha de période 80 000 ans. C'est un **ostéotrope**, mais il pénètre surtout par la voie pulmonaire (inhalation). Le **radium 226**, descendant du thorium 230, est un émetteur alpha de période 1 600 ans. C'est également un ostéotrope et son apport à l'organisme dépend avant tout de sa présence dans l'alimentation. Un autre ostéotrope, le **plomb 210** (22,3 ans), est incorporé par inhalation et surtout par ingestion.

Émetteur alpha de période 14,1 milliards d'années, le **thorium 232** compte dix principaux descendants radioactifs émetteurs alpha, bêta et gamma, dont le

radon 220 (55 secondes). Le thorium 232 pénètre surtout dans l'organisme par inhalation. Le **radium 228**, descendant direct du thorium 232, est un émetteur bêta et a une période de 5,75 ans. Son apport à l'organisme est essentiellement dû à l'alimentation.

Le **radon**, descendant radioactif gazeux de l'uranium 238 et du thorium 232, émane du sol et des matériaux de construction et constitue avec ses descendants à vie courte émetteurs alpha une source d'exposition interne par inhalation. Le radon représente la source la plus importante de l'irradiation naturelle (de l'ordre de 40 % de la radioactivité totale).

L'organisme humain contient près de 4 500 Bq de potassium 40, 3 700 Bq de carbone 14 et 13 Bq de radium 226, essentiellement apportés par l'alimentation. À l'irradiation naturelle s'ajoute la **composante due aux activités humaines**, qui résulte des applications médicales des rayonnements ionisants et dans une moindre mesure de l'industrie nucléaire. Elle représente environ 14,5 % de la radioactivité totale au niveau global, beaucoup plus dans les pays les plus développés. Dans le domaine médical (plus de 1 mSv/an en moyenne en France), l'irradiation par des sources externes est prépondérante : radiodiagnostic (rayons X) et radiothérapie, qui après avoir utilisé des sources de césium 137 et de cobalt 60, est réalisée de plus en plus souvent des accélérateurs linéaires. L'irradiation par des voies internes (curiethérapie par iridium 192) a des indications plus restreintes (cancer du col de l'utérus par exemple). Les propriétés métaboliques et physico-chimiques d'une vingtaine de radionucléides sont utilisées pour des **activités médicales** et en **recherche biologique**. Les applications médicales en sont, d'une part, les radiodiagnostics (**scintigraphies** et radio-immunologie) et,

d'autre part, les traitements, parmi lesquels ceux de pathologies de la thyroïde par l'iode 131, la radio-immunothérapie dans certaines maladies hématologiques (phosphore 32) ou le traitement de métastases osseuses par du strontium 89 ou des phosphonates marqués, à côté d'autres utilisations de produits radiopharmaceutiques. Parmi les radionucléides les plus employés : le **technétium 99m**⁽¹⁾ de période 6,02 heures et le **thallium 201** de période 3,04 jours (scintigraphie), l'**iode 131** de période 8,04 jours (traitement de l'hyperthyroïdie), l'**iode 125** de période 60,14 jours (radio-immunologie), le **cobalt 60** de période 5,27 ans (radiothérapie), l'**iridium 192** de période 73,82 jours (curiethérapie). La contribution des examens radiologiques à la radioactivité totale représente en moyenne 14,2%. Les **anciens essais nucléaires dans l'atmosphère** ont engendré des retombées sur l'ensemble du globe et ont donné lieu à une exposition des populations et à une **contamination** de la chaîne alimentaire par un certain nombre de radionucléides, dont la plupart ont aujourd'hui complètement disparu, étant donné leur période radioactive. Subsistent le **césium 137** (30 ans), le **strontium 90** (29,12 ans), partiellement le **krypton 85** (10,4 ans) et le **tritium** (12,35 ans), et les isotopes du **plutonium** (période de 87,7 ans à 24 100 ans). Actuellement, les doses correspondant aux retombées de ces essais sont essentiellement imputables aux **produits de fission** (césium 137) et au carbone 14, loin devant les **produits d'activation** et le plutonium.

Lors de l'**accident de Tchernobyl** (Ukraine), survenu en 1986, la radioactivité totale rejetée dans l'atmosphère a été de l'ordre de 12 milliards de

milliards de becquerels sur une durée de 10 jours. Des radionucléides appartenant à trois catégories ont été disséminés. La première est constituée des produits de fission volatils tels que l'**iode 131**, l'**iode 133** (20,8 heures), le **césium 134** (2,06 ans), le **césium 137**, le **tellure 132** (3,26 jours). La deuxième catégorie est composée par les produits de fission solides et les **actinides** qui ont été relâchés dans des proportions beaucoup plus faibles, en particulier les isotopes du strontium (⁸⁹Sr de période 50,5 jours et ⁹⁰Sr), les isotopes du ruthénium (¹⁰³Ru de période 39,3 jours et ¹⁰⁶Ru de période 368,2 jours) et le **plutonium 239** (24 100 ans). La troisième catégorie se rapporte aux gaz rares qui, bien que représentant la majorité de l'activité émise, se sont rapidement dilués dans l'atmosphère. Ce sont principalement le **xénon 133** (5,24 jours) et le **krypton 85**.

Les contributions des anciens essais nucléaires atmosphériques et de l'accident de Tchernobyl à la radioactivité totale avoisinent respectivement 0,2% (0,005 mSv) et 0,07% (0,002 mSv).

La **production d'énergie d'origine nucléaire**, pour l'ensemble de son cycle, ne représente qu'environ 0,007% de la radioactivité totale. La quasi-totalité des radionucléides reste confinée dans les réacteurs nucléaires et les installations du cycle du **combustible**. Dans un réacteur nucléaire, les réactions ayant lieu au sein du combustible conduisent à la formation de **transuraniens**. L'**uranium 238**, non **fissile**, peut capturer des neutrons, donnant notamment naissance à des isotopes du plutonium (²³⁹Pu, ²⁴⁰Pu de période 6560 ans et ²⁴¹Pu de période 14,4 ans) et à de l'**américium 241** (432,7 ans). Les produits de fission les plus importants engendrés lors des réactions de fission de l'**uranium 235** (704 millions d'années) et du **plutonium 239** sont l'**iode 131**, le **césium 134**, le **césium 137**, le **strontium 90**



Scintigraphie conventionnelle réalisée au Service hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ). La gamma caméra permet d'obtenir une imagerie fonctionnelle d'un organe après administration, le plus souvent par voie intraveineuse, d'un médicament radioactif (radiopharmaceutique) au patient. Les radionucléides utilisés sont spécifiques de l'organe étudié : par exemple, le technétium 99m pour les reins et les os, le thallium 201 pour le myocarde. Le radiopharmaceutique injecté émet de simples photons gamma captés par deux détecteurs plans qui sont placés à 180° ou à 45° selon l'examen.

et le **sélénium 79** (1,1 million d'années). Les principaux radionucléides présents dans les rejets, s'effectuant dans un cadre réglementaire très strict, sont, pour les rejets liquides, le **tritium**, le **cobalt 58** (70,8 jours), le **cobalt 60**, l'**iode 131**, le **césium 134**, le **césium 137** et l'**argent 110m** (249,9 jours). Pour les rejets gazeux, le **carbone 14** est le radionucléide le plus fréquent, émis dans la plupart des cas sous la forme de gaz carbonique. Pour l'ensemble des réacteurs dans le monde, la production totale de gaz carbonique correspond au dixième de la production naturelle annuelle d'origine cosmique. Par ailleurs, certains radionucléides liés à la filière nucléaire présentent une **toxicité chimique** (encadré D, **Toxicité radiologique et toxicité chimique**, p. 32).

(1) m pour métastable. Un nucléide est dit métastable lorsqu'il existe un retard de transition entre l'état excité et l'état stable de l'atome.

Quand des radionucléides se substituent à des éléments vitaux

L'organisme humain contient naturellement, parmi les **éléments indispensables à la vie**, un certain nombre d'**isotopes radioactifs**. Il s'agit essentiellement du carbone 14 et du potassium 40, qui induisent une radioactivité d'origine naturelle intrinsèque représentant chez un adulte *plusieurs milliers de becquerels*.

Dans des situations inusuelles ou accidentelles, l'organisme peut en outre être **exposé** à des éléments et des isotopes toxiques pour lui. Parmi ceux utilisés ou générés par l'industrie nucléaire, certains sont des isotopes d'éléments physiologiques indispensables, comme l'iode, d'autres des éléments non physiologiques tels que le cadmium, le strontium, le césium, le plomb et les **actinides**, etc.

D'autre part, certains constituants essentiels de la matière vivante, sous la forme d'éléments stables comme le fer, le manganèse ou le soufre, ont des équivalents radioactifs parmi certains **produits d'activation** ou de corrosion.

Trois groupes principaux de **radionucléides** représentent des radiocontaminants potentiels majeurs : l'iode (^{131}I et ^{133}I), le strontium (^{89}Sr et ^{90}Sr) et le césium (^{134}Cs et ^{137}Cs). L'iode, qui joue un rôle biologique, est très facilement absorbé et **métabolisé**, tandis que le strontium et le césium suivent les mêmes voies métaboliques que des

éléments **biogènes** indispensables. C'est ainsi que le strontium (^{90}Sr), se comportant sensiblement comme le calcium, se retrouve dans le tissu osseux dont ce dernier est un des constituants majeurs, et que le césium (^{137}Cs) diffuse dans le tissu musculaire, suivant pratiquement les mêmes voies métaboliques que le potassium, principal élément intracellulaire.

Si ces nucléides empruntent des voies similaires à celles par lesquelles s'opère le transfert vers le sang des éléments indispensables à la vie, transfert souvent facilité par des processus spécifiques (respiration, digestion, transports ioniques), l'efficacité de leur transport est néanmoins souvent beaucoup plus faible que celle de leurs analogues biologiques.

Lors d'une **contamination** par des radionucléides, ceux-ci peuvent donc se substituer à des éléments minéraux et à des oligo-éléments vitaux. Après **ingestion**, la fraction métabolisée du radionucléide est répartie dans l'organisme ou se concentre dans des organes particuliers. Si la distribution de la plupart des éléments essentiels et d'une partie de leurs analogues (sodium, chlore, potassium, césium, etc.) apparaît sensiblement homogène au sein des **tissus mous**, certains sont capables de s'accumuler dans des **compartiments** de stockage extracellulaires

tels la thyroïde pour l'iode, le foie pour le plutonium et la matrice osseuse pour les éléments appelés **ostéotropes** (calcium, baryum, strontium, radium, **transuraniens**).

Ainsi, les transporteurs membranaires facilitent l'entrée de césium et de rubidium dans les cellules. De même, le strontium peut être efficacement accumulé dans les compartiments de confinement subcellulaire. Par ailleurs, certains co-transporteurs responsables de la capture de métaux **divalents** (ions de fer, de cuivre ou de zinc) transfèrent aussi le cadmium. Enfin, il ne faut pas sous-estimer l'éventualité de **séquestration** des toxiques (physiologiques ou non) dans chaque compartiment par tout un ensemble de **protéines** solubles. Le piégeage peut être **covalent** (par exemple, la thyroglobuline iodée). Le calcium ou les protéines **réduisant** les formes libres, toxiques, de certains **métaux de transition** vitaux dans l'organisme (fer, cuivre, sélénium, etc.), sont des **complexants** potentiels d'éléments non physiologiques comme l'uranium ou le cadmium. Ce dernier métal a peu d'effets propres mais a tendance à se substituer au calcium, au zinc, au cuivre. Son comportement opportuniste, qui peut entraîner de graves désordres physiologiques, est d'ailleurs celui de beaucoup de métaux **exogènes**.

D Toxicité radiologique et toxicité chimique

Parmi les toxiques chimiques liés à la filière nucléaire se trouvent, outre l'**uranium** (U) et le **cobalt** (Co), le **bore** (B), utilisé pour ses propriétés d'absorption des neutrons dans les fluides caloporteurs des centrales nucléaires, le **béryllium** (Be), employé pour ralentir ces mêmes neutrons, et le **cadmium** (Cd), servant à les capturer. Or le bore est un élément essentiel pour la croissance des plantes. Le cadmium, tout comme le plomb (Pb), a des effets toxiques sur le système nerveux central.

Pour un même élément dont la toxicité peut être à la fois radiologique et chimique, par exemple le plutonium (Pu), l'uranium, le neptunium, le technétium ou le cobalt, il s'agit de déterminer, quand cela est possible, ce qui relève de la toxicité radiologique et ce qui relève de la toxicité chimique, l'une n'étant évidemment pas exclusive de l'autre (voir *Limites de la comparaison du risque radiologique et du risque chimique*, p. 77).

Pour les éléments **radioactifs** à longue **période** physique, la toxicité chimique est un risque beaucoup plus

grand que la toxicité radiologique, comme le montre l'exemple du rubidium (Rb) ou de l'uranium naturel. Ainsi la toxicité chimique de l'uranium, qui prévaut sur sa toxicité radiologique, a conduit la réglementation française à fixer des limites de masse **ingérée** ou **inhalée** de composés chimiques d'uranium à respectivement 150 mg et 2,5 mg par jour quelle que soit la composition **isotopique** de l'é-

lément (voir *L'uranium, chaque jour mieux connu*, p. 31).

Certains métaux ou **métalloïdes** non toxiques à faible concentration peuvent le devenir à forte concentration ou sous leur forme radioactive. C'est le cas du cobalt, pouvant agir comme **génétoxique**, du sélénium (Se) (naturellement incorporé dans des **protéines** ou des **ARN**), du technétium (Tc) et de l'iode (I).



Analyse d'images de gels d'électrophorèse bidimensionnelle réalisée dans le cadre d'études de toxicologie nucléaire au centre CEA de Marcoule, dans la vallée du Rhône.