

Les mécanismes responsables au niveau cellulaire du déclenchement des réactions toxiques lors d'une contamination ne sont aujourd'hui que partiellement connus. Il faut donc les expliciter, que les contaminants aient un rôle biologique, comme l'iode, ou qu'ils n'en aient pas, comme le cadmium, l'uranium et le plutonium. Ces mécanismes mettent notamment en jeu, dans les membranes biologiques, des transporteurs qui sont les partenaires physiologiques responsables des échanges de matière avec l'environnement ou dans l'organisme. Faute de sélectivité absolue, ces transporteurs impliqués dans l'assimilation et l'accumulation des éléments minéraux vitaux ont, en effet, également la capacité de prendre en charge les éléments et isotopes toxiques.

Les mécanismes mis en jeu au niveau cellulaire

Les échanges biologiques indispensables à la vie concourent-ils aussi à sa perte ?

Plusieurs éléments et **isotopes** utilisés ou générés par l'industrie nucléaire sont considérés comme toxiques pour les mammifères. Ce sont les isotopes d'éléments physiologiques indispensables (encadré C, **Les éléments vitaux de l'organisme humain**, p. 22), comme l'iode, ou des éléments non physiologiques tels que le cadmium, le strontium, le césium, le plomb, les **actinides**, etc. Au cours de **contaminations**, lorsque les concentrations de toxiques dans le milieu ambiant sont faibles, les effets néfastes ne se manifestent qu'une fois les éléments assimilés, et éventuellement concentrés ou **séquestrés** dans l'organisme. Les partenaires moléculaires et les mécanismes physiologiques responsables de ces effets ne sont, à ce jour, que partiellement connus. Leur identification constitue un axe important des recherches menées par le CEA (voir encadré **Le programme du CEA**, p. 108).

Barrières et membranes biologiques

Différentes **barrières biologiques** (encadré, p. 26) limitent l'accès des éléments toxiques **exogènes** au **compartiment** sanguin, au **cytoplasme** d'une cellule ou aux compartiments subcellulaires fonctionnels (**organites** ou microstructures **vésiculaires**). Les membranes biologiques qui régissent les flux de ces barrières sont formées par un double feuillet **lipidique** dont la partie centrale hydrophobe empêche la libre diffusion des molécules hydrophiles. Certaines **protéines** insérées dans la bicouche favorisent les échanges spécifiques avec l'environnement immédiat. La barrière située entre l'organisme et le milieu ambiant se matérialise par un continuum d'assises de cellules **polarisées** ou **épithéliums**. Les flux de substances hydrophiles au travers de ces assises sont transcellulaires et impli-

quent le passage successif de deux domaines différenciés de la membrane des cellules épithéliales. En revanche, l'accès au cytoplasme de toutes les autres cellules de l'organisme ou bien aux sous-compartiments fonctionnels n'est limité que par une simple membrane (**figure 1**).

Partenaires et mécanismes de perméabilité

Les protéines membranaires de transport ou **transporteurs** (encadré) **catalysent** en particulier le transfert physiologique des éléments minéraux solubles (**électrolytes**, ions métalliques) au travers des membranes biologiques. Leur nombre dépasse actuellement la centaine chez les mammifères. En condition physiologique, chaque transporteur prend en charge **le transfert spécifique d'un élément donné** (encadré). Toutefois, différents transporteurs peuvent contribuer au passage du même élément. Leur distribution au sein des membranes biologiques peut être ubiquitaire ou au contraire ciblée lorsque les fonctions des cellules sont spécialisées. Les transporteurs de type *canal* ou de type "**protéine de diffusion facilitée**" (encadré) catalysent le mouvement spontané d'espèces ioniques (ion potassium K^+ , ion sodium Na^+ , ion calcium Ca^{2+} , ion chlorure Cl^- , etc.). D'autres, appelés transporteurs actifs, dérivent l'énergie nécessaire à l'accumulation des substrats de l'**hydrolyse** de l'adénosine triphosphate (les *ATPases*, les transporteurs *ABC* [figure 1]) ou des gradients de concentration ioniques transmembranaires (*co-transporteurs*). Les transporteurs actifs interviennent principalement dans la régulation des contenus en électrolytes essentiels (Na^+ , K^+ , Cl^- , ion magnésium Mg^{2+} , Ca^{2+} , ion phosphate PO_4^{2-} , etc.) de chaque compartiment ou

Quelques définitions

La membrane des cellules épithéliales se caractérise par deux domaines membranaires différenciés : la *membrane apicale* en contact avec le milieu extérieur et la *membrane basolatérale* à l'interface avec le milieu intérieur. La frontière entre ces domaines est formée d'une couronne de protéines membranaires participant aux contacts intercellulaires. Les deux domaines membranaires comportent des transporteurs différents.

Les transporteurs membranaires sont constitués d'une chaîne d'acides aminés reliés par des liaisons peptidiques. Chaque chaîne polypeptidique traverse plusieurs fois la bicouche lipidique et expose alternativement des domaines fortement polaires aux deux milieux aqueux séparés par la bicouche. Les domaines transmembranaires, de structure hélicoïdale, s'associent par le biais d'interactions essentiellement apolaires pour délimiter une région centrale polaire. Cette région inclut le site de reconnaissance des substrats et ses sites d'accès depuis la surface de la membrane.

Les bases moléculaires de la sélectivité ionique des transporteurs ne sont établies avec certitude que pour un très petit nombre d'entre eux (par exemple, l'ATPase-Ca²⁺). Les mécanismes biologiques de sélectivité impliquent la coordination du substrat déshydraté par un petit nombre d'atomes appartenant à la chaîne latérale de quelques acides aminés des domaines membranaires (figure). Les sites de coordination peuvent néanmoins accepter des éléments aux propriétés physico-chimiques voisines en raison du caractère non rigide de la structure des transporteurs.

Une "protéine de diffusion facilitée" est une protéine membranaire créant une voie généralement spécifique favorable à la diffusion d'une molécule hydrophile au travers de la bicouche membranaire hydrophobe.

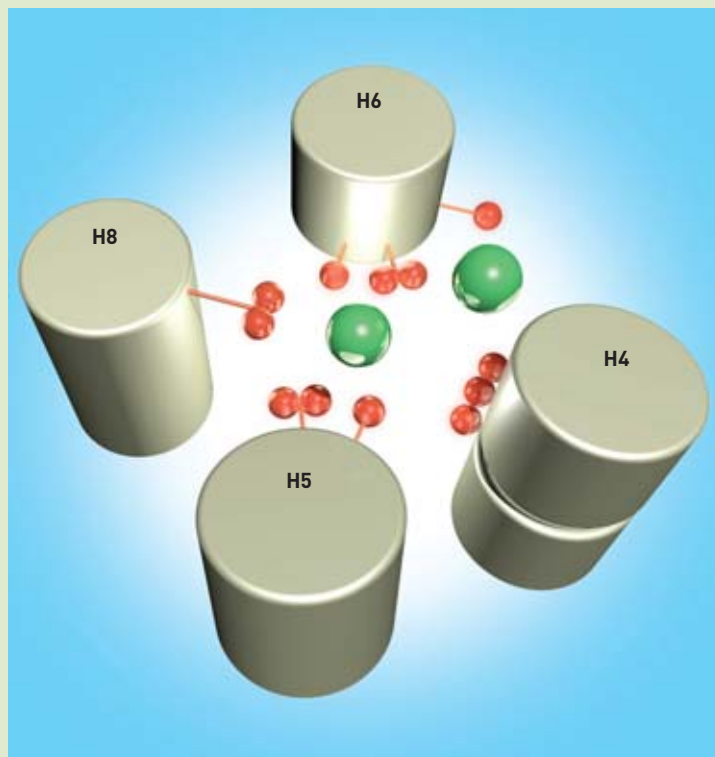


Figure.
Section transversale de la région membranaire de l'ATPase-Ca²⁺ montrant les sites de fixation spécifique des deux ions calcium (sphères vertes). Les atomes d'oxygène (sphères rouges) appartenant à des acides aminés localisés sur quatre hélices transmembranaires différentes (cylindres gris, H4, H5, etc.) forment une "cage" de coordination sélective pour chaque cation.

dans la capture et le confinement des éléments vitaux présents à l'état de traces dans l'environnement (iode, ions métalliques).

Il a souvent été observé *in vitro* que, faute de spécificité absolue, les transporteurs transfèrent aussi des éléments toxiques dont les propriétés physico-chimiques sont voisines de celles des substrats naturels. Ainsi, l'ATPase Na⁺/K⁺ et certains canaux K⁺ facilitent l'entrée de rubidium et de césium dans les cellules. De même, le strontium peut être efficacement accumulé par l'ATPase-Ca²⁺ dans les compartiments de confinement subcellulaires. Par ailleurs, certains co-transporteurs responsables de la capture de métaux divalents (ion fer Fe²⁺, ion cuivre Cu²⁺ ou ion zinc Zn²⁺, etc.) transfèrent aussi le cadmium. Des stratégies d'invalidation⁽¹⁾ ou de complémentation génique⁽²⁾ (*transgénèse*) et des méthodes d'imagerie cellulaire ou fonctionnelle *in vivo* sont actuellement combinées pour identifier les transporteurs et élucider les mécanismes responsables du déclenchement des réactions toxiques *in vivo* lors de contaminations. Enfin, il ne faut pas sous-estimer l'éventualité de séquestration des toxiques physiologiques ou non physiologiques dans chaque compartiment par tout un ensemble de protéines solubles. Le piégeage peut être covalent (par exemple, la thyroglobuline iodée). Le calcium et 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 (l'uranium ou le cadmium).

(1) La stratégie d'invalidation consiste à introduire de manière ciblée une modification de la séquence codante d'un gène sain. Cette modification entraînera la synthèse d'une protéine non fonctionnelle. Par exemple, l'excision d'une partie de la séquence du gène aboutit à la production d'une protéine tronquée. Par ailleurs, l'introduction d'un décalage de la phase de lecture du gène engendre un changement complet de la composition en acides aminés de la protéine à partir du site de décalage de lecture du gène.

(2) La stratégie de complémentation génique est une technique permettant de compenser la production d'une protéine mutée déficiente par la production d'une protéine fonctionnelle en introduisant de manière aléatoire ou ciblée une copie du gène normal dans au moins un chromosome.

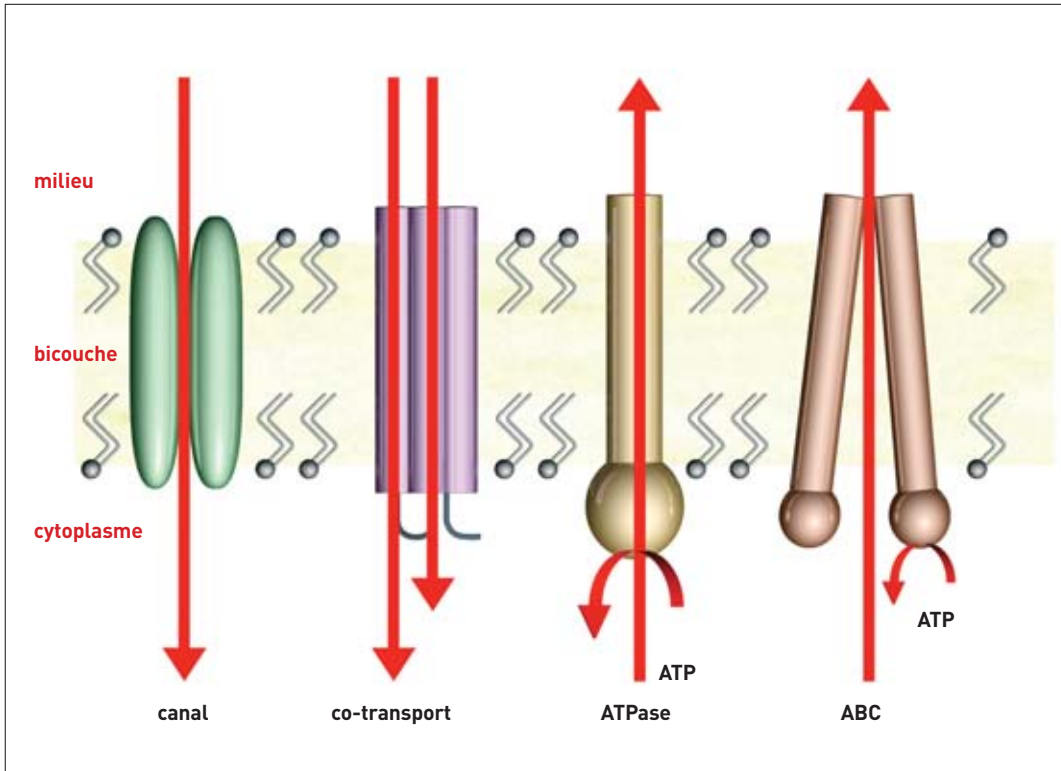
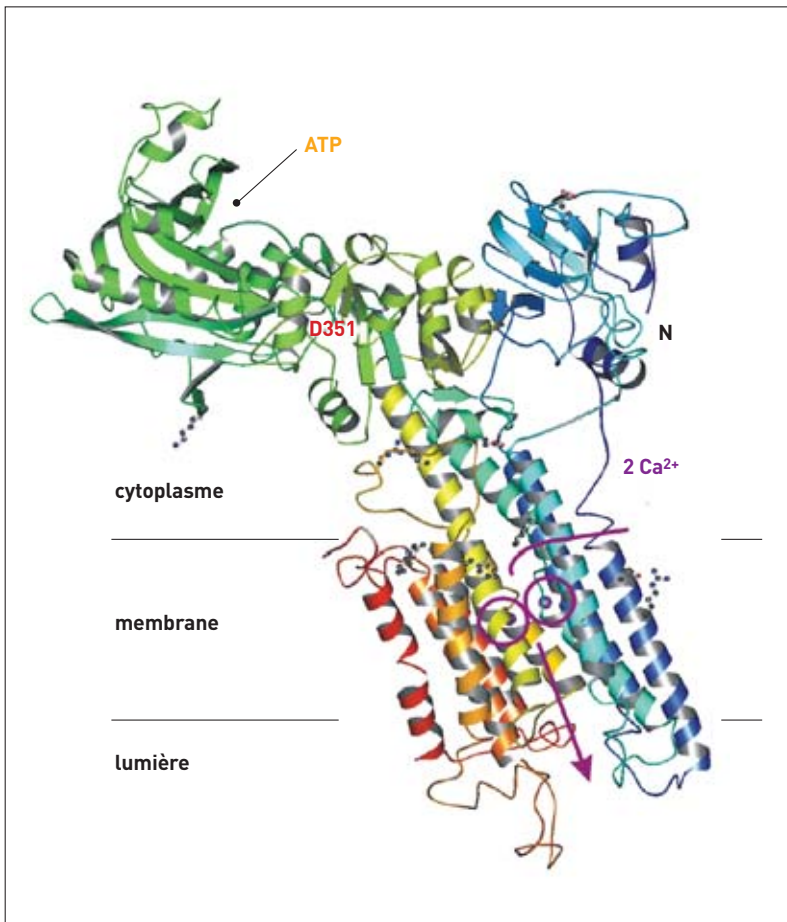


Figure 1. Représentation schématique d'une membrane biologique. Les lipides forment une bicouche moléculaire dont l'intérieur hydrophobe constitue la barrière de libre diffusion pour les substances et les éléments hydrophiles. Différents types de transporteurs traversant la bicouche sont ici illustrés.



Structure de l'ATPase- Ca^{2+} membranaire. Les sites de fixation extramembranaire de l'ATP ou membranaire des deux ions Ca^{2+} sont indiqués par les flèches.

L'iode, ses isotopes et le technétium

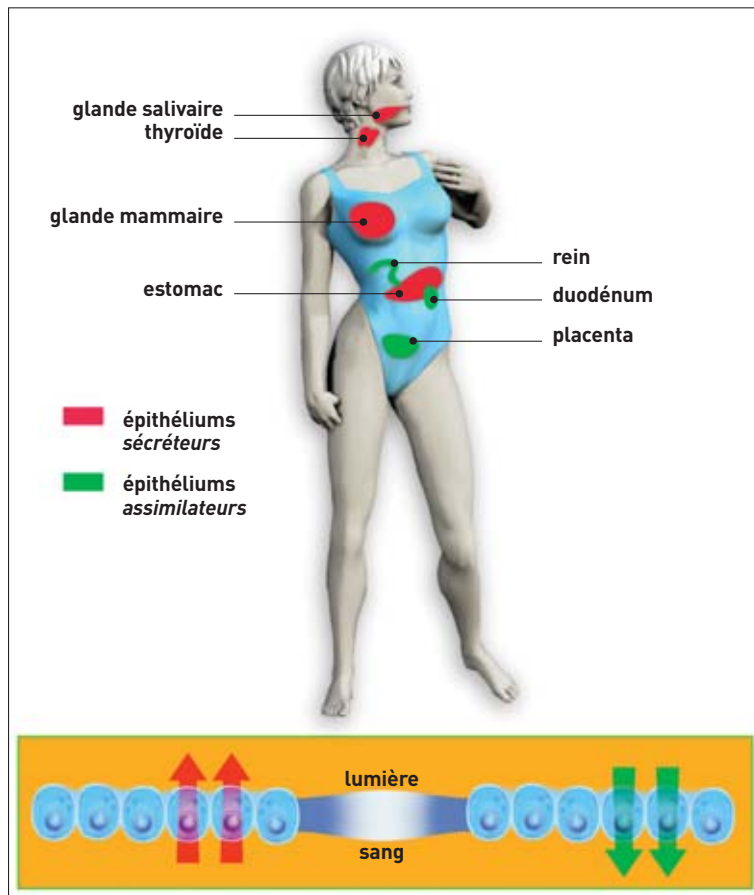


Figure 2. Épithéliums impliqués dans le transfert d'iode chez l'homme. Selon que le transport actif de l'iode s'effectue vers le sang ou à partir du sang, les épithéliums sont définis comme assimilateurs ou sécréteurs.

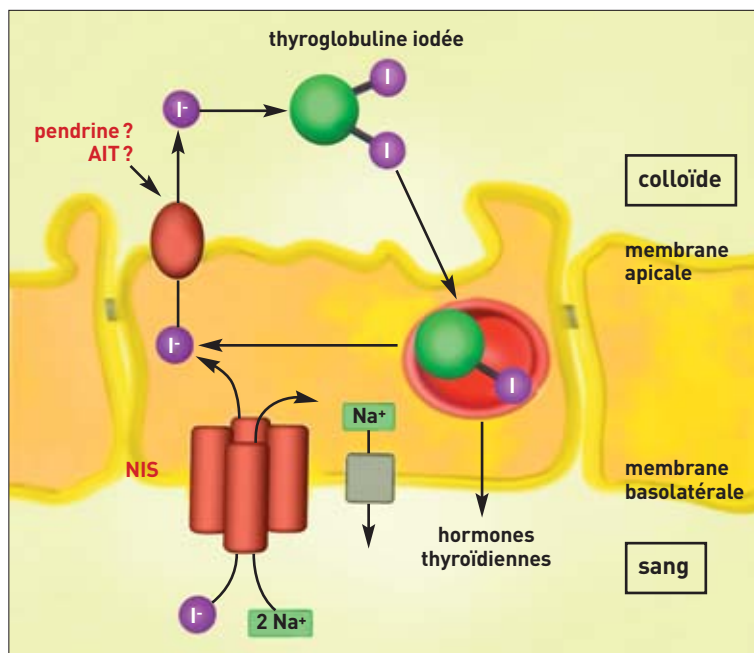
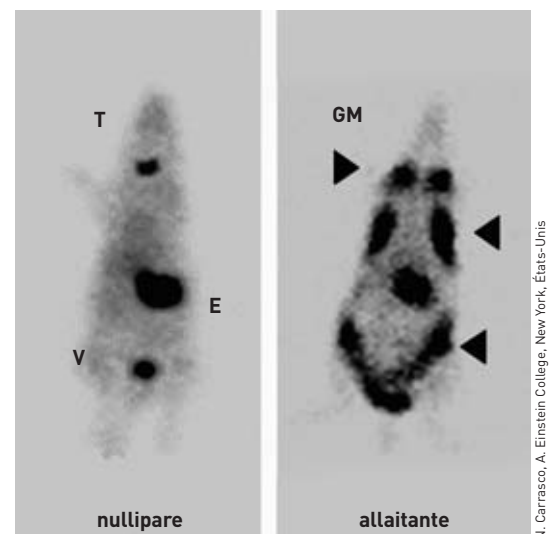


Figure 3. Transport de l'iode par l'épithélium thyroïdien. L'iode est accumulé dans les cellules par le co-transporteur sodium-iode (NIS) situé dans la membrane basolatérale. La pendrine et AIT (*apical iodide transporter*) sont deux transporteurs de la membrane apicale potentiellement en charge du flux passif d'iode vers l'espace folliculaire.

L'iode, naturellement peu abondant, est un élément constitutif des hormones thyroïdiennes, telle la thyroglobuline, chez les mammifères. Les iodures (I⁻) sont capturés au niveau intestinal, concentrés puis séquestrés dans les follicules thyroïdiens sous forme d'iodures libres et de thyroglobuline iodée, ou enfin redistribués vers le fœtus (*via* le placenta) ou le nouveau-né (*via* les glandes mammaires) par différentes assises épithéliales (figure 2). L'accumulation cellulaire d'iode est la première étape du transfert actif des iodures au travers de l'épithélium thyroïdien (figure 3). Elle est catalysée par le co-transporteur sodium-iode (ou NIS) localisé dans la membrane basolatérale des cellules épithéliales. Quoique très sélectif pour les iodures par rapport aux chlorures, le NIS transporte très efficacement le technétium sous forme de pertechnétate (TcO₄⁻). Cette propriété est couramment utilisée lors d'explorations fonctionnelles. Le NIS est fortement exprimé dans plusieurs autres épithéliums sécréteurs (estomac, glandes salivaires, glandes mammaires lors de l'allaitement). Son taux d'expression est plus faible dans les testicules ou les ovaires. Sa présence dans ces tissus mérite un examen plus approfondi compte tenu des effets génotoxiques éventuels que pourraient avoir les radio-isotopes de l'iode sur les cellules germinales. Finalement, les transporteurs assurant le transfert d'iode au travers de la membrane apicale des épithéliums sécréteurs ou ceux impliqués dans sa capture par les épithéliums assimilateurs (intestin, placenta) ne sont pas à ce jour formellement identifiés et font l'objet de recherches actives.

> Gérard Leblanc, Thierry Pourcher et Barbara Perron
 Direction des sciences du vivant
 Université de Nice et
 Département de biologie Joliot-Curie
 Villefranche-sur-Mer (Alpes-Maritimes)



Analyse par scintigraphie de l'accumulation de ^{99m}TcO₄ dans différents organes d'une rate nullipare ou en période d'allaitement (T correspond à la thyroïde, E à l'estomac, V à la vessie et GM aux glandes mammaires).

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



Foullon/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 les 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 radiodiagnosics (**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 **6 560 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**



Laurence Médard/CEA

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.

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.

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/Photo Disc

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.

Le programme du CEA

Le programme de recherche en toxicologie nucléaire a été lancé par le CEA le 1^{er} octobre 2001 pour une durée de cinq ans. C'est un programme volontariste de douze thèmes qui marie les compétences des médecins, des biologistes, des chimistes, des physiciens, etc., des différentes directions du CEA. En 2003, ce programme s'est ouvert aux autres grands organismes publics de recherche français en sciences du vivant (Inserm, CNRS, Inra) et certains projets s'intègrent au 6^e PCRDT (programme-cadre de recherche et de développement technologique) de la Commission européenne.

L'axe central du programme est l'*étude des effets biologiques des toxiques nucléaires*, ces derniers entendus comme l'ensemble des composés intervenant dans l'industrie nucléaire susceptibles d'avoir une toxicité chimique et/ou radiologique sur les organismes vivants. Ses objectifs sont d'étudier la toxicologie des matières utilisées, en particulier dans les **combustibles nucléaires**, et d'analyser les effets biologiques de **radionucléides** (naturels ou artificiels) pouvant être présents dans l'environnement, mais également d'examiner les effets des métaux chimiquement toxiques, particulièrement les **métaux lourds**, employés dans la recherche et l'industrie nucléaires. Pour les radionucléides, il s'agit de déterminer les conséquences potentielles sur la santé d'une exposition à ces matières et d'estimer de manière réaliste les risques correspondants.

Le programme s'intéresse à de nombreux **éléments** : **carbone, césium, iode, cobalt, strontium, sélénium, technétium, tritium, américium, plutonium, uranium** pour les radiotoxiques, et **béryllium, bore, cadmium, plomb** et à nouveau **cobalt** et **uranium** pour les toxiques chimiques. D'autres éléments seront examinés au fur et à mesure de l'avancement des travaux. Les principaux points d'étude concernent trois types de mécanismes :

- les mécanismes de transfert d'éléments du sol vers les plantes et les mécanismes de transport d'une cellule à une autre ;
- les mécanismes d'accumulation des toxiques dans des **compartiments** cellulaires ou tissulaires ;
- les mécanismes spécifiques de détoxification chez les bactéries, les végétaux, les animaux.

Sont privilégiés, dans tous les cas, les travaux qui permettent de comparer la toxicité de différents éléments entre eux par rapport à un toxique chimique mieux connu, comme le cadmium ou le cobalt, et aussi, pour un maximum d'entre eux, les études qui permettent de comparer toxicité chimique et toxicité radiologique (cadmium, cobalt, etc.) quand les deux formes, stable et **radioactive**, sont présentes.

Une attention particulière est prêtée à la toxicité de l'iode⁽¹⁾, notamment sur les mécanismes de son transport dans la thyroïde, mais également dans d'autres organes comme les glandes mammaires ou le cerveau. Pour réaliser ces études, des installations dédiées offrent les moyens de manipuler les éléments d'intérêt et d'observer leurs effets sur des organismes modèles tels que souris, plantes et micro-organismes.

(1) L'iode est, avec le césium, l'élément d'intérêt prédominant à la suite de l'accident de Tchernobyl.