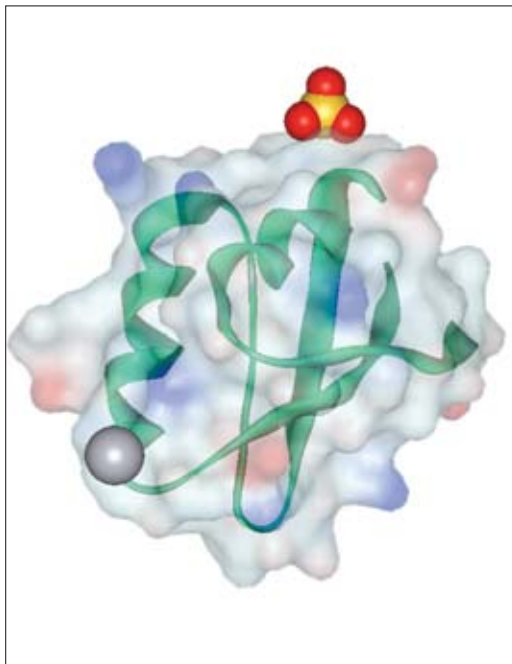


L'uranium, chaque jour mieux connu

Appréhender les mécanismes au niveau le plus fin

Rien que par son abondance naturelle dans l'environnement et par l'alimentation normale (encadré A, **Radioactivité naturelle et radioactivité artificielle**, p. 6), le corps humain contient en moyenne 90 µg d'uranium (U), principalement distribués au niveau du squelette (66%), du foie (16%) et des reins (8%). Seules des situations accidentelles peuvent conduire à une accumulation d'uranium dans des teneurs susceptibles d'induire des effets délétères. Le souci toxicologique est pourtant ancien et c'est pour protéger les mineurs que, dès 1826, le chimiste allemand Leopold Gmelin réalisa les premières études sur l'urane (nom donné autrefois à l'oxyde d'uranium) et sur une quinzaine de **métaux lourds**. L'oxyde d'uranium n'avait été isolé qu'une trentaine d'années plus tôt et le physicien français Henri Becquerel ne découvrira ses propriétés **radioactives** que soixante-dix ans plus tard. Une réglementation efficace s'est bâtie depuis, permettant de répondre rapidement aux questions de l'opinion, et sur des bases scientifiques, lors de crises médiatiques comme celle du "syndrome de la guerre du Golfe", alors associé, sans qu'un lien n'ait pu être démontré, à l'usage militaire d'uranium appauvri. Cependant, une estimation de plus en plus fine et quantitative du risque est demandée, motivant des expériences nouvelles pour approcher les mécanismes cellulaires et moléculaires avec une résolution croissante.



CEA

L'uranium est connu pour se lier à la surface de certaines protéines. Cette propriété est mise à profit en radiocristallographie pour la détermination des phases dans les cristaux protéiques. Ici, localisation du site de fixation de l'uranium (en jaune) à la surface de la métallochaperone Hah1 (coordonnées PDB 1FE4). Une cinquantaine de structures dans la *Protein Data Bank* ont été obtenues en présence d'uranyle.



Harry Gruyaert/Magnum/Cogema

Les premières études toxicologiques sur l'oxyde d'uranium ont été menées il y a plus d'un siècle et demi. Ici, mine d'uranium souterraine de Cominak à Akouta, au Niger.

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 génotoxique, 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.

Aborder une physico-chimie riche et complexe

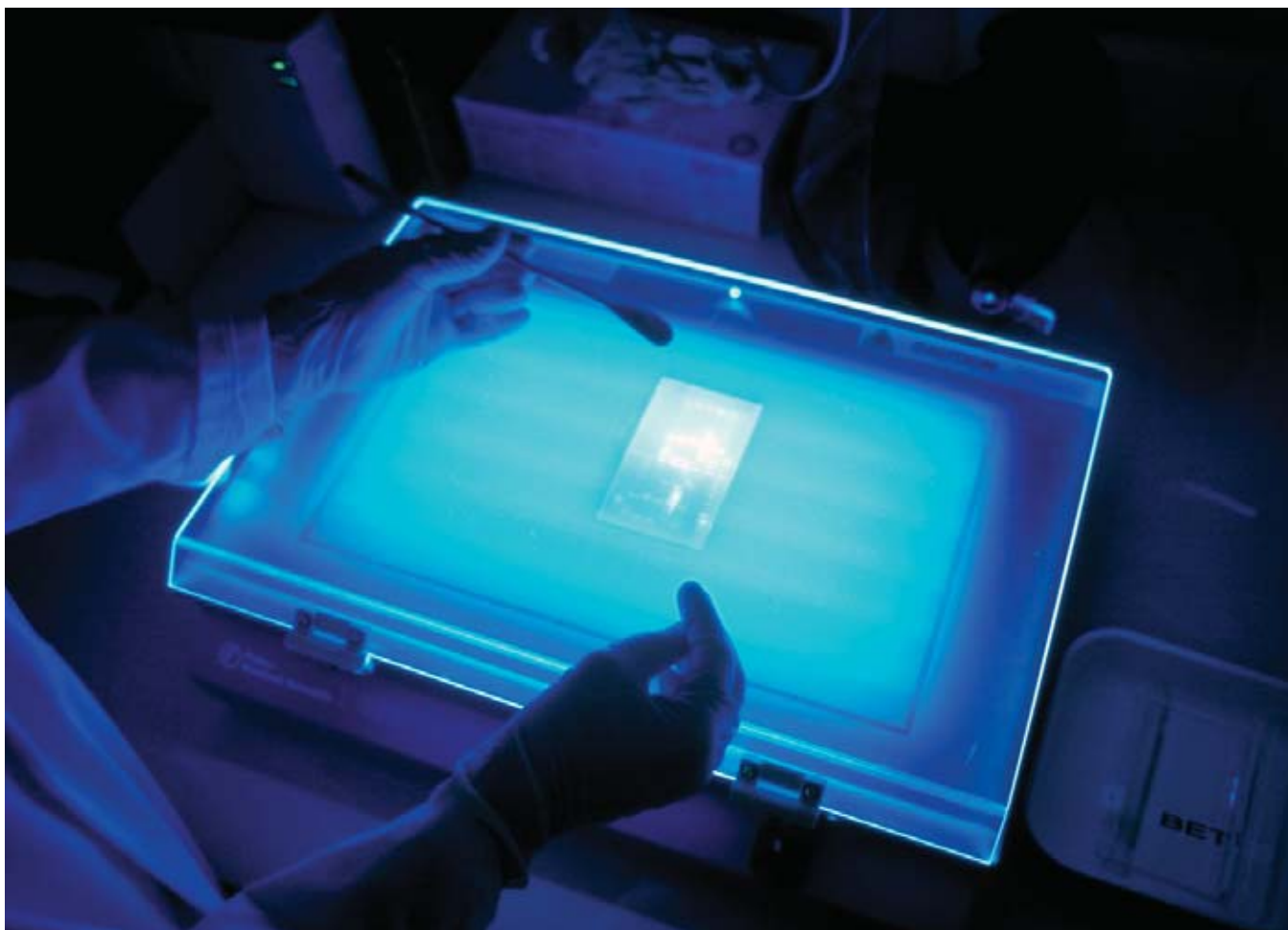
Tous les isotopes de l'uranium ont une toxicité chimique identique et une toxicité radiologique qui dépend en premier lieu de leur période radioactive : plus celle-ci est longue, plus la radioactivité est faible et donc la toxicité radiologique faible (encadré D, *Toxicité radiologique et toxicité chimique*, p. 32). Le comportement *in vivo* de l'uranium et sa toxicité résultent de ses propriétés physiques et de sa réactivité chimique. La cinétique d'entrée et la distribution dans l'organisme seront ainsi complètement différentes pour un composé comme l'oxyde d'uranium UO_2 de valence IV, insoluble à pH neutre, ou pour l'ion uranyle UO_2^{2+} de valence VI, soluble dans l'eau (voir *Le devenir des radionucléides dans l'organisme*, p. 20). Généralement, la toxicité est liée à la solubilité et à la facilité à rejoindre la circulation sanguine. Cependant, forme soluble ne veut pas dire forme libre. En effet, la grande réactivité de l'uranyle avec les oxyanions (bicarbonates HCO_3^- , carboxylates $RCOO^-$, phosphoryles PO_4^{3-} , etc.) fait qu'il n'existe presque pas sous forme libre en milieu biologique. La réactivité de l'uranyle est aussi très forte avec les groupes ioniques des protéines, des phospholipides ou des acides nucléiques, comme le savent bien les

biologistes qui utilisent l'acétate d'uranyle comme agent de contraste en microscopie électronique. La capacité à interagir avec l'ADN, faculté partagée par d'autres métaux comme le nickel (Ni) ou le plomb (Pb), pourrait expliquer, plus que ses propriétés d'émetteur alpha, l'effet génotoxique de l'uranium appauvri décrit sur des cellules ostéoblastiques ou CHO⁽¹⁾ *in vitro*. Afin d'appréhender au niveau le plus fin les mécanismes régissant l'affinité et la spécificité de l'association entre l'uranyle et ses cibles moléculaires, une collaboration a démarré entre chimistes et biologistes au centre CEA de Marcoule. S'appuyant sur la modélisation moléculaire, ils cherchent à définir une méthode d'identification des sites potentiels dans une protéine, pour à terme cribler une banque de structures protéiques. Une validation expérimentale de ces

(1) CHO : cellules d'ovaire de hamster chinois. Ce modèle cellulaire est largement utilisé en biologie moléculaire car il peut être facilement cultivé et transformé génétiquement.

(2) Electrostatique : basé sur des charges électriques en équilibre, ne se déplaçant pas (champ électrique nul).

(3) Chimie quantique : branche de la chimie (ou de la physique) qui traite les problèmes de chimie avec l'aide des modèles théoriques de la mécanique quantique. Les méthodes de la chimie quantique permettent d'interpréter des phénomènes chimiques, des réactions, des mécanismes réactionnels, ainsi que de prévoir la réactivité de certaines molécules.



Cyrille Dupont/CEA

Visualisation d'un gel d'agarose sous lampe UV pour l'étude de fragments d'ADN au centre CEA de Marcoule. Tous les outils de la génomique et de la protéomique fonctionnelles sont mobilisés pour déterminer les voies biochimiques perturbées par les toxiques.

cibles, tant du point de vue structural qu'énergétique, permettra ensuite d'affiner le champ de force empirique, en particulier pour prendre en compte les effets électrostatiques⁽²⁾ (transfert de charge, **polarisation**) si prépondérants mais bien décrits aujourd'hui seulement par la chimie quantique⁽³⁾.

Les mécanismes biochimiques de la néphrotoxicité

Seulement 0,2 à 2 % de l'uranium **ingéré** rejoint la circulation sanguine, où il se retrouve sous la forme de **complexes** en équilibre : près de 60 % sont liés aux bicarbonates, principalement sous la forme de $UO_2(CO_3)_3^{4-}$; environ 20 % sont associés à la surface des globules rouges et quelque 20 % sont liés aux protéines **sériques** (albumine, **transferrine**, etc.). Cette distribution rend efficace l'élimination par les reins (60 à 80 % de l'uranium absorbé sont excrétés dans les premières 24 heures en cas d'**intoxication**), car le complexe uranium-bicarbonate passe facilement le filtre **glomérulaire**, déplaçant la fraction liée de façon réversible aux protéines vers la fraction filtrable. L'effet combiné de l'acidification urinaire qui dissocie les complexes et de la réabsorption sélective de HCO_3^- au niveau **tubulaire** empêche ensuite l'uranium de revenir à la voie sanguine. Lorsque la concentration sanguine en uranyle est élevée, des désordres de la fonction **tubulaire**

proximale apparaissent. Il faut noter que la **dose** maximale admissible définie par la **CIPR** est de 3 $\mu\text{g/g}$ de rein, faisant de l'uranium un élément intrinsèquement beaucoup moins toxique pour le rein (néphrotoxique) que, par exemple, le chrome (Cr), le cadmium (Cd) ou le mercure (Hg). Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer cette toxicité. Le métal s'accumulerait dans les cellules **épithéliales** entourant le tubule ou réagirait chimiquement avec leur surface apicale. L'interférence avec le transport des ions et des **métabolites** mènerait alors à des dysfonctionnements importants, voire à la mort cellulaire. La régénération ou la division cellulaire qui peuvent survenir en réponse à ces agressions conduisent en fait à une accentuation de la déficience fonctionnelle du tubule. Alternativement, les ions uranyle sont susceptibles de retarder la division cellulaire, amplifiant aussi les dommages cellulaires.

Creuser encore les mécanismes de la cytotoxicité

L'excès d'uranium dans l'urine provoque son entrée par endocytose⁽⁴⁾ dans les cellules épithéliales. Il se concentre dans les lysosomes⁽⁵⁾ jusqu'à y **précipiter** sous forme de cristaux de phosphate d'uranyle. Ces cristaux sont susceptibles d'endommager les structures cellulaires allant jusqu'à la **lyse** et au



Adaptation d'une nouvelle tête optoélectronique dans l'automate Kryptor pour son utilisation dans le criblage des cibles moléculaires de l'uranyle dans le sérum humain.

relargage dans l'urine de microcalculs, mais aussi d'**enzymes** comme le lactate deshydrogénase ou la N-acétyl- β -glucosaminidase, marqueurs usuels des atteintes tubulaires. Ceci est un scénario extrême et les mécanismes doivent maintenant être appréhendés à des doses plus réalistes et à l'aide des méthodes capables de résoudre les voies intracellulaires (activation des MAPK⁽⁶⁾, régulations transcriptionnelles ou post-traductionnelles⁽⁷⁾). Les outils de la **protéomique** et de la **génomique** sont utilisés dans le cadre du programme de Toxicologie nucléaire (encadré *Le programme du CEA*, p. 108) pour analyser le processus d'adaptation ou les réponses, notamment aux doses sans effet cellulaire apparent (< 0,1 μ g/g de rein). Les modèles cellulaires humains explorés, jusqu'à ce jour de type rénal et pulmonaire, seront par la suite également de type osseux et **germinal**. Le recours aux approches post-génomiques pourrait à terme déboucher sur l'identification de nouveaux marqueurs d'**exposition** ou d'intoxication, encore plus sensibles, ou à la prévision des facteurs de risque individuels.

> **Éric Quéméneur**

Direction des sciences du vivant
CEA centre de Marcoule

(4) Endocytose : ingestion de matériau par une cellule grâce à une invagination de la membrane plasmique et à son internalisation dans une vésicule limitée par une membrane.

(5) Lysosome : organite cellulaire présent dans le **cytoplasme** des cellules eucaryotes (comportant un noyau), renfermant des **enzymes** de dégradation. Ces organites sont spécialisés dans la destruction de constituants cellulaires.

(6) MAPK : protéine kinase activée par les mitogènes, substances extra-cellulaires stimulant la prolifération cellulaire ; de l'anglais *Mitogen-Activated Protein Kinase*.

(7) La **transcription** est le processus permettant la synthèse d'une molécule d'**ARN**, à partir d'une matrice d'ADN par un mécanisme reposant sur la complémentarité des **bases**, puis la synthèse des protéines. La **traduction** est le processus par lequel la séquence de **nucléotides** d'une molécule d'**ARN messenger** dirige l'incorporation d'**acides aminés** dans une protéine.

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



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 : radiodiagnostique (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 radiodiagnostic (**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.

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.