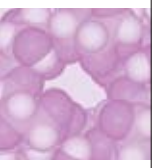
III. QUELS EFFETS SUR LA SANTÉ ?

L'objectif de la radiobiologie et de la toxicologie nucléaire est de connaître et de comprendre les effets dommageables des radionucléides et autres toxiques, afin d'en prémunir les travailleurs et la population, et, le cas échéant, de lutter efficacement contre leurs conséquences (chapitre IV).

Les biotechnologies les plus avancées dont, dans le domaine de la génomique fonctionnelle (chapitre II), celle des puces à ADN, ont déjà permis de nombreux progrès dans les études spécifiques aux organes et tissus les plus sensibles. Les résultats doivent conduire à mieux comprendre les modes d'action des toxiques, au niveau moléculaire, cellulaire, tissulaire, ainsi qu'au niveau des organes et de l'organisme entier. Les chercheurs s'intéressent notamment aux transferts et aux transports intra et intercellulaires et, surtout, aux dérèglements moléculaires que les toxiques peuvent entraîner dans les voies métaboliques les plus importantes de la cellule.

De leur côté, la médecine du travail et les laboratoires d'analyses médicales, de longue date très développés dans le nucléaire, jouent un rôle essentiel dans la surveillance et l'évaluation de l'exposition individuelle des travailleurs et dans la prévention et la gestion du risque accidentel.

En situation normale, la question est celle de l'effet éventuel des très faibles doses, pour lesquelles *a priori* aucun effet sanitaire, dommageable ou bénéfique, ne peut être observé. Il n'est pas à ce jour possible de mettre en évidence un tel effet en tant que résultante des mécanismes cellulaires élémentaires progressivement dévoilés. Les effets des fortes expositions (pages 40 à 67), très différents suivant qu'elles mettent ou non en jeu des débits de dose importants, mieux connus et réévalués à la lumière des derniers progrès de la radiobiologie, ont fourni les bases d'une réglementation plus que prudente. Disposer des bases biologiques du calcul des doses ne permet pas une application simple et directe au cas d'un individu, *a fortiori* à celui des populations, malgré le renfort des études épidémiologiques. Mais sans attendre qu'un pont praticable puisse être jeté entre ces deux domaines de recherche, il s'agit d'améliorer le bien-fondé scientifique des principes à partir desquels sont élaborés les concepts internationaux de protection vis-à-vis des radionucléides et des agents toxiques.



Les effets sanitaires des toxiques nucléaires sont très différents selon les cellules, les tissus et les organes qu'ils affectent de manière préférentielle. Les poumons, le squelette, la thyroïde, les reins, la peau et le système reproducteur s'imposent à cet égard parmi les sujets d'étude prioritaires.

Conséquences physiopathologiques au niveau des cellules et tissus

Radon et cancers pulmonaires : à la recherche des spécificités des altérations génétiques radio-induites

Le poumon est un organe particulièrement exposé aux toxiques, l'inhalation étant pour eux une voie d'entrée privilégiée dans l'organisme. Les effets du radon, que des enquêtes épidémiologiques associent à un excès de cancers pulmonaires chez les mineurs d'uranium, sont d'autant plus étudiés que cet élément est à l'origine de près de 40 % de l'exposition totale de la population. Pour ces recherches, le rat est un modèle précieux qui devrait permettre de mieux comprendre les mécanismes de la cancérogenèse induite par le radon. Et peut-être de caractériser la signature moléculaire d'un cancer radio-induit.

L'exemple du **radon** résume les enjeux et les difficultés de la radiobiologie : effet des faibles **doses**, existence ou non d'un seuil, effet du **débit de dose** et de la durée d'**exposition**. Polluant naturel d'origine tellurique omniprésent, émetteur de **rayonnement alpha**, ce gaz qui représente 37 % de l'**irradiation** de la population pose de multiples questions. Sa concentration, forte dans les mines, peut atteindre des niveaux élevés dans certaines habitations.

Son **inhalation** présente-t-elle un risque et, si oui, à partir de quel niveau ? Des enquêtes **épidémiologiques** ont mis en évidence un excès de cancers du poumon chez les mineurs, notamment d'uranium. D'autres enquêtes suggèrent également une association entre cancers pulmonaires et exposition domestique, sans qu'aucune corrélation n'ait été établie de manière univoque entre les effets observés et les niveaux d'exposition au radon. Actuellement, le risque après exposition à de faibles doses est calculé par extrapolation des données acquises chez les mineurs.

Peut-on associer plus finement exposition et effets ? On sait aujourd'hui qu'une signature désignant l'origine radio-induite d'un cancer ne sera pas fournie par les critères classiques. Ni la clinique, ni l'analyse histopathologique, ni les examens de laboratoire ne permettent de différencier, par exemple, les **adénocarcinomes** "spontanés" de ceux présumés être radio-induits. Les progrès réalisés en **génotoxicologie**, dans l'étude moléculaire après exposition à des toxiques, sont en revanche prometteurs. En se focalisant sur des **gènes** bien définis, il a ainsi été montré chez l'homme que le spectre des **mutations** induites dans le gène TP53 par les dérivés (benzo-a-pyrène) de la fumée de cigarette, dans les cancers du poumon, diffère très significativement de celui induit par un autre génotoxique, l'aflatoxine, dans les cancers hépatiques.

Le rôle des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs

Les altérations génétiques détectées dans les tumeurs peuvent refléter leur étiologie et le rôle spécifique des événements précoces dans leur développement. Dans les tumeurs solides, ces altérations sont très nombreuses, les gènes impliqués se classant en deux catégories : les oncogènes(1) et les gènes suppresseurs de tumeurs(2). Les premiers (proto-oncogènes) sont anormalement **activés** ou modifiés par mutation ou réarrangement de structure. L'activation d'un oncogène a trois caractéristiques : elle aboutit à activer une voie, normalement contrôlée, qui va faire proliférer anarchiquement les cellules ; l'altération moléculaire est ciblée, touchant spécifiquement un **nucléotide** ou recombinant deux **séquences** d'**ADN** et, enfin,

(1) Oncogène : gène qui favorise la transformation cellulaire et, à ce titre, un des nombreux gènes qui contribuent à l'apparition de tumeurs cancéreuses.

(2) Gène suppresseur de tumeur : gène qui s'oppose à la transformation d'une cellule en une cellule cancéreuse.

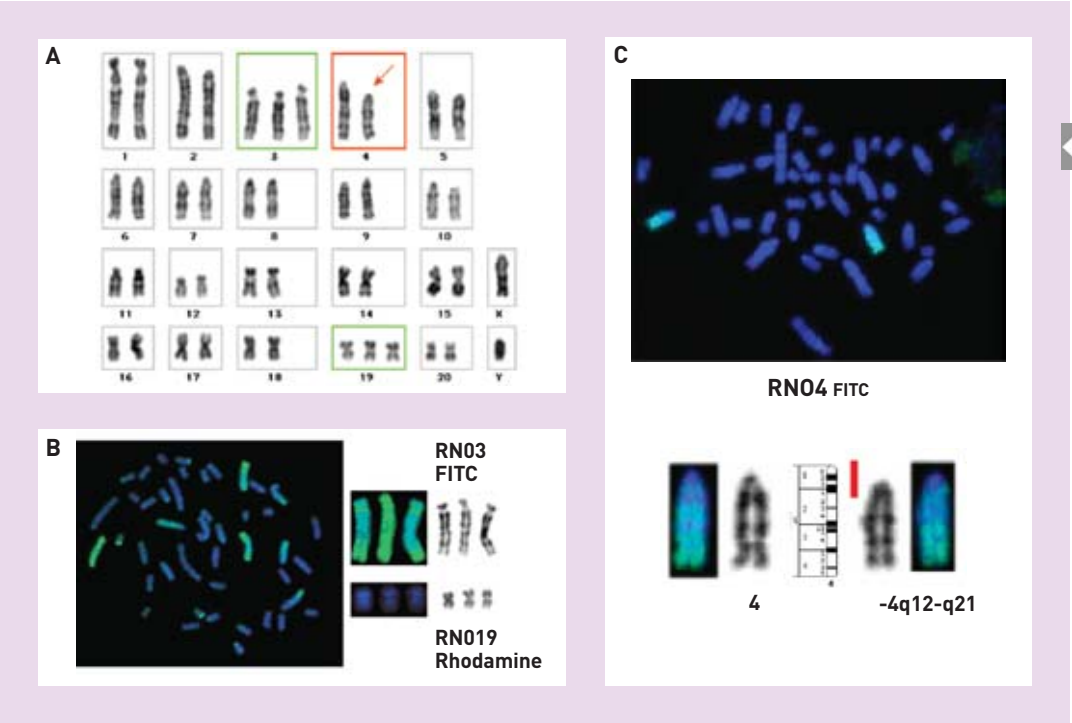


Figure 1.
Analyse cytogénétique d'une tumeur pulmonaire de rat radon-induite (RN03 : chromosome 3 de rat ; 4q12 : bande 12 du bras long (q) du chromosome 4 ; FITC et Rhodamine : colorants fluorescents). Après traitement enzymatique, les chromosomes issus de tumeurs en culture présentent une alternance de bandes sombres et claires (*"banding"*) spécifiques. Le caryotype de cette tumeur fait apparaître trois copies des chromosomes 3 et 19 (A). La peinture chromosomique (FISH) de ses **métaphases** avec des sondes fluorescentes spécifiques de ces chromosomes confirme les trisomies 3 et 19. La taille et le *"banding"* des deux chromosomes 4 (A, C) sont légèrement différents. L'hybridation des chromosomes de cette tumeur avec une sonde spécifique du chromosome 4 permet de confirmer qu'il s'agit bien d'une paire de chromosomes 4 dont une copie présente une délétion, non compensée par la translocation du segment manquant sur un autre chromosome.

l'altération d'un seul **allèle** est suffisante. Il s'agit donc d'une mutation *dominante* à l'échelle cellulaire.
Les gènes suppresseurs de tumeurs ont pour fonction de contrôler des voies essentielles du **métabolisme** cellulaire. Leur altération a également trois caractéristiques, opposables à celles des proto-oncogènes mais aboutissant aux mêmes conséquences : l'altération moléculaire n'est pas ciblée (il existe de multiples façons d'inactiver un gène) ; elle aboutit à sa perte de fonction, le plus souvent à une perte de contrôle touchant la prolifération ou l'adhésion cellulaire ; enfin, la fonction n'est généralement perdue que lorsque les deux allèles sont touchés. La mutation est donc *récessive* à l'échelle cellulaire.
À l'échelle cytogénétique et moléculaire, les régions du **génome** perdues ou gagnées dans les tumeurs ne se limitent pas au gène impliqué : elles peuvent en contenir des centaines. La difficulté est d'identifier ceux qui sont altérés. Il est ensuite nécessaire de rechercher s'il existe une particularité des atteintes génomiques dans les cancers radio-induits pour, peut-être, trouver une signature convaincante de cette origine. Il est facile d'imaginer quel progrès en résulterait.

Caractérisation des altérations génétiques des tumeurs induites chez le rat

Les chercheurs disposent avec le rat d'un modèle expérimental permettant l'étude des effets à court et long termes sur la **cancérogenèse** pulmonaire d'une inhalation de radon. L'étude des altérations cytogénétiques

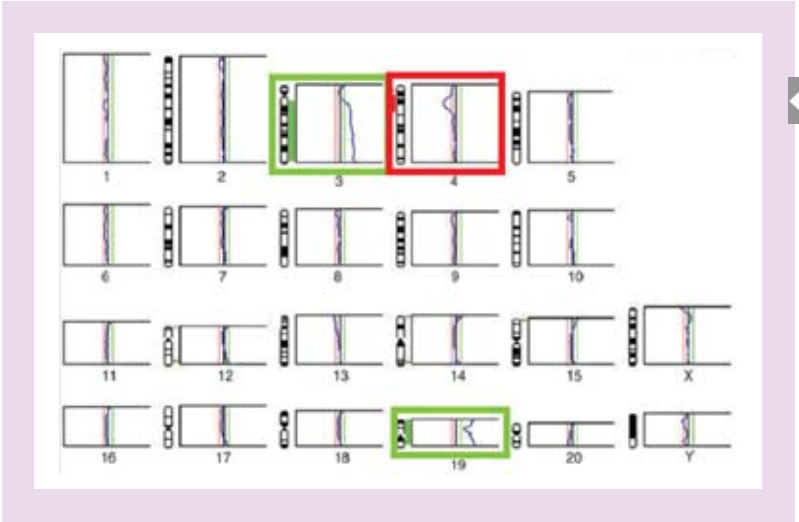


Figure 2.
Diagramme de CGH de la tumeur pulmonaire radon-induite dont le caryotype est présenté figure 1. En CGH, l'ADN de cellules normales et cancéreuses est marqué par des fluorochromes respectivement rouge et vert.
La coloration des chromosomes, hybridés en même quantité sur des métaphases normales, dépend des déséquilibres dans l'ADN tumoral. Des délétions entraîneront un défaut de sonde marquée en vert et le segment chromosomique de la métaphase normale sera trop rouge. Inversement, il sera trop vert s'il y a surdosage dans l'ADN tumoral.
Ces variations sont analysées par un logiciel qui donne pour chaque chromosome des courbes de fluorescence.
Le diagramme montre une bonne concordance avec l'analyse caryotypique. Les gains des chromosomes 3 et 19 induisent une déviation à droite ; la perte d'une partie du chromosome 4 une déviation à gauche.

et moléculaires dans ces tumeurs devrait permettre de mieux comprendre les mécanismes de la cancérogenèse radon-radio-induite et, à terme, de définir des outils biologiques signant, avec une probabilité élevée, la nature radio-induite des tumeurs, par comparaison avec des tumeurs sporadiques de même type.
Il s'est agi dans un premier temps de mettre au point des techniques d'analyse globale du **génome** de rat afin de repérer les régions **chromosomiques** gagnées ou perdues, pour développer, dans un deuxième temps, une approche ciblée permettant d'identifier précisément les gènes impliqués et les voies de leur activation ou de leur **répression**.

L'analyse globale du génome

L'étude globale des remaniements chromosomiques a été réalisée par cytogénétique classique en analysant le **caryotype** des cellules tumorales (figure 1A), ces anomalies étant ensuite confirmées ou précisées par hybridation *in situ* à l'aide de sondes chromosomiques spécifiques (figures 1B et C).
Les chercheurs du CEA ont adapté au génome du rat une seconde technique d'analyse globale préalablement utilisée pour analyser le génome humain, la CGH (*comparative genomic hybridization*), basée sur l'hybridation différentielle d'un mélange d'ADN provenant de cellules normales et tumorales. Elle permet de déterminer, en une étape, l'ensemble des gains et des pertes de matériel génétique, mais ne renseigne pas sur les altérations ou remaniements chromosomiques à leur origine (figure 2).
Préalablement, des caryotypes de rat et de souris avaient été comparés pour, d'une part, trier chaque chromosome et préparer les sondes spécifiques pour les hybridations *in situ* et, d'autre part, améliorer les connaissances sur le génome du rat à partir de celui de la souris, mieux connu. Ce fut une aide déterminante pour l'interprétation des anomalies détectées par les approches globales et la recherche des homologies entre les altérations génétiques observées dans les tumeurs du rat et dans celles de la souris.
Les correspondances entre le génome de cette dernière et celui de l'homme étant bien établies, ces données ont pu être comparées à celles obtenues dans les tumeurs humaines. Une approche des gènes candidats peut ainsi être définie pour poursuivre la caractérisation des tumeurs par des techniques de biologie moléculaire classique.
Sur une série de 16 tumeurs radon-induites après inhalation en cytogénétique et CGH, il a été démontré, au début de 2003, que certaines anomalies étaient récurrentes. De plus, les anomalies génétiques observées dans les tumeurs de rat sont homologues à des régions chromosomiques fréquemment altérées (30 - 80 %) dans les cancers du poumon humains. Au nombre des gènes suppresseurs de tumeurs ou proto-oncogènes potentiellement impliqués figurent MYC, MET, p16, p15, FHIT et RB1 ; d'autres restant à identifier. Ces résultats encourageants permettent, parallèlement à la poursuite de l'analyse globale, de définir une stratégie d'étude plus ciblée des gènes potentiellement associés au processus de transformation pulmonaire radon-induite et qui pourraient constituer des marqueurs spécifiques de la radon- et/ou radio-induction. Par ailleurs, les similitudes qui semblent se dégager entre les gènes altérés dans les cancers pulmonaires chez l'homme et le rat suggèrent que le modèle "rat" serait extrapolable à l'homme et pourrait servir pour étudier les altérations génétiques précoces associées à cette tumorigenèse.

CEA/DAM/ldf

Étude en laboratoire du métabolisme de rongeurs exposés à des radionucléides.

O. Soulié/IRSN/2003

Camion-laboratoire de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire utilisé pour les campagnes de mesures du radon, ici à Meymac (Corrèze).

Une analyse ciblée : la recherche de mutations du gène TP53

Parallèlement à l'analyse globale des altérations cytogénétiques ont été développées des approches ciblées pour caractériser, sur le plan moléculaire, les mutations radio-induites.
Les chercheurs ont tout d'abord analysé le gène suppresseur de tumeur TP53, très fréquemment altéré dans les tumeurs solides. Son inactivation se fait par mutation d'un allèle et perte de l'allèle **sauvage**. Il constitue donc une cible idéale pour définir s'il existe une spécificité dans le spectre des mutations radio-induites. Les mutations du gène TP53 ont été recherchées par **séquençage** de tumeurs de rat radon-induites. Sur 39 tumeurs pulmonaires, 8 mutations ont été détectées, dont 7 délétions. Les délétions sont des pertes de plus de deux paires de **bases**.

Le point remarquable réside dans le type d'altérations. En effet, la fréquence des délétions est beaucoup plus élevée que celle observée dans les tumeurs spontanées ou induites par d'autres **mutagènes**. De plus, au sein des délétions, les pertes de deux ou plusieurs **nucléotides** sont beaucoup plus fréquentes dans les tumeurs radon-induites chez le rat que dans les tumeurs spontanées humaines. Il a également été montré, en collaboration avec Bernard Malfoy à l'Institut Curie, une fréquence élevée de délétions dans le gène TP53 dans une série de tumeurs humaines induites après radiothérapie.

La délétion de plus de deux paires de bases, indice de radio-induction d'une tumeur ?

Outre la mise en évidence, pour la première fois, d'une spécificité des altérations génétiques radio-induites, ces résultats mettent sur la piste des mécanismes de la cancérogenèse induite par l'irradiation. En effet, les mutations ponctuelles et les délétions d'une base indiquent préférentiellement des erreurs dans la réparation de bases altérées ou dans la réplication, alors que les délétions supérieures à une base seraient plutôt la résultante de cassures-fusions double brin de l'**ADN**. Ainsi, il est peu réaliste d'imaginer obtenir une véritable signature des radiations par l'analyse des mutations. C'est plutôt la nature des lésions, en particulier l'observation d'une série de délétions de plus de deux paires de bases, qui devrait avoir une valeur pour suspecter l'origine radio-induite d'une tumeur. Dans cette hypothèse, ce type d'altération ne devrait pas être limité au seul gène TP53 mais se retrouverait dans d'autres gènes suppresseurs inactivés par mutation, tel que p16, par exemple. Les études sur les tumeurs radio-induites chez l'homme et l'animal se poursuivent dans ce sens. Les chercheurs développent d'autres modèles de tumeurs pulmonaires radio-induites chez le rat : des tumeurs induites par inhalation de plutonium et des **ostéosarcomes** induits par des injections de plutonium. L'analyse de ces tumeurs leur permettra de définir si ces premières conclusions ont une portée générale quels que soient les tumeurs, les types d'irradiation et les voies de contamination.

> **Sylvie Chevillard** et **Marie-Noëlle Guilly**
Direction des sciences du vivant
CEA centre de Fontenay-aux-Roses

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 (Te) est évaluée comme suit en fonction de la période physique (Tp) et de la période biologique (Tb) : $1 / Te = 1 / Tp + 1 / Tb$.

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 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 **5 730 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 physicochimiques 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.

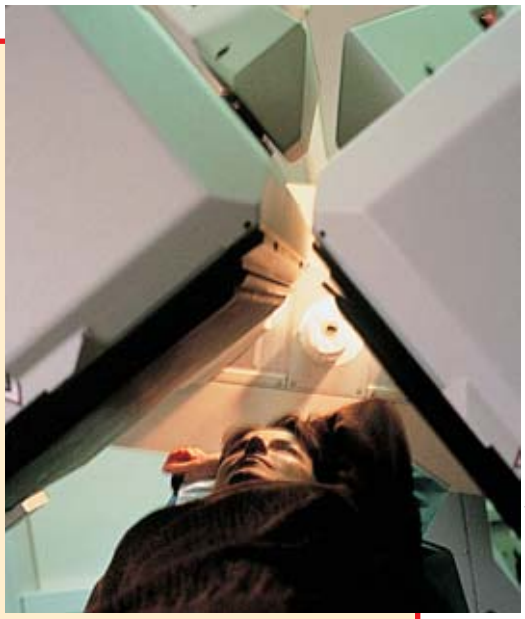
Lors de l'**accident de Tchernobyl** (Ukraine), survenu en 1986, la radioactivité totale rejetée dans l'atmosphère a été de l'ordre de 12 milliards de milliards de becquerels sur une durée de 10 jours. Des radionucléides appartenant à trois catégories ont été disséminés. La première est constituée des 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 (^{89}**Sr** de période **50,5 jours** et ^{90}**Sr**), les isotopes du ruthénium (^{103}**Ru** de période **39,3 jours** et ^{106}**Ru** 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 (^{239}**Pu**, ^{240}**Pu** de période **6 560 ans** et ^{241}**Pu** 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** 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).



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.

(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.

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 **radionucléides**, 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.

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'élément (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).

Cyrille Dupont/CEA

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.