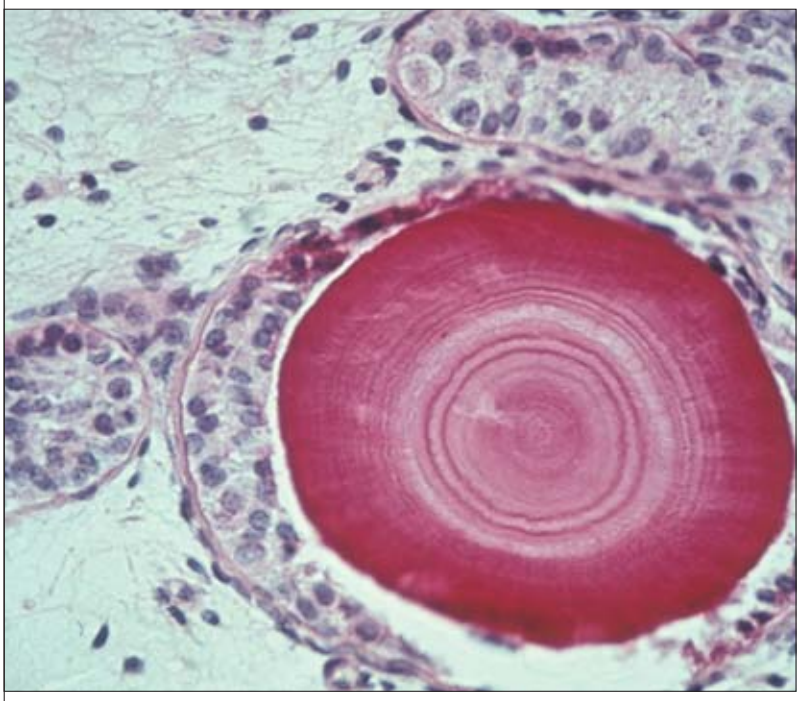
**Un siècle environ après le début de l'utilisation de la radioactivité,** si on a observé des altérations de la fertilité chez des sujets irradiés à dose élevée (au-delà de 1 gray chez l'homme et plus encore chez la femme), on n'a pas mis en évidence, dans l'espèce humaine, d'effets héréditaires dus aux rayonnements ionisants, même sur des populations chez lesquelles un excès de cancers radio-induits a été constaté, comme à Hiroshima et à Nagasaki. Toutefois, le nombre de générations est peut-être encore trop faible pour permettre d'observer ces effets.

# Les effets de l'irradiation sur les **fonctions de reproduction**

## Radionucléides et gonades : l'exemple du plutonium

Les lésions causées par l'irradiation des organes de la reproduction (les gonades contenant les cellules germinales) peuvent entraîner deux types d'effets : la mort cellulaire, avec une diminution transitoire ou définitive de la fertilité, ou des mutations dans les cellules germinales pouvant être transmises lors de la fécondation et se manifester en tant que désordre héréditaire chez les descendants de l'individu exposé.



Inserm U293

Gonadoblastome d'un testicule humain. Les conséquences d'une forte irradiation des gonades dépendent beaucoup du moment où celle-ci a été subie.

Actuellement, les données relatives à l'**exposition** des gonades (testicules et ovaires) relèvent très majoritairement des modèles expérimentaux d'**irradiation externe** et concernent pour la plupart l'étude des conséquences sur la fonction gonadique et germinale mâle. Le niveau de dommage aux *testicules* dépend de la **dose** d'irradiation et du stade de développement, depuis le fœtus jusqu'à la sénescence.

Le développement de modèles expérimentaux d'irradiation des gonades après **contamination interne** est resté très modeste, car les premières expériences menées sur les **actinides**, en particulier le plutonium (Pu), ne démontraient pas de forte affinité pour ces organes, notamment par rapport aux principaux organes de dépôt et de rétention (poumon, squelette). Les données, souvent anciennes, sont résumées ci-après.

La *fraction retenue dans les gonades* est estimée chez l'homme à une valeur moyenne de $10^{-4}$, après injection intraveineuse de plutonium sous forme soluble. Un facteur 10 en dessous peut être appliqué pour la femme. On retrouve les mêmes ordres de grandeur avec d'autres actinides (américium 241, curium 242 et 244, californium 249). Compte tenu du faible **facteur de transfert** digestif pour le Pu et les autres actinides ($\sim 5 \cdot 10^{-4}$), une exposition environnementale au Pu ne devrait entraîner qu'une concentration extrêmement faible dans les gonades.

Le *temps de rétention* (demi-vie) du plutonium dans les testicules, lié à son dépôt dans les **macrophages** interstitiels, est considéré comme infini chez de nombreuses espèces, dont l'homme. Le temps de rétention dans les gonades chez certains primates étant d'environ un an, l'hypothèse d'une rétention infinie chez l'homme pourrait nettement surestimer la concentration et la dose.

La *distribution tissulaire* est différente selon le sexe. Dans les testicules, le plutonium n'est pas distribué uniformément ; il est essentiellement localisé dans l'espace lysosomal(1) des macrophages interstitiels

donc en dehors des tubes séminifères (rat, souris, chien). Chez le rongeur, ce mode de rétention conduit à une irradiation préférentielle des cellules souches spermatogoniales périphériques impliquant une dose plus élevée, au niveau de ces cellules, que la dose moyenne à l'organe. Ainsi chez la souris, on estime que la dose aux cellules sensibles (spermatogonies) est 2,5 à 4 fois plus forte que la dose moyenne à l'organe. Dans les *ovaires*, il n'y a pas de localisation préférentielle du plutonium près des cellules sensibles (ovocytes en maturation), la dose induite serait même plus faible que la dose moyenne à l'ovaire.
Dans le testicule, on considère que les cellules proches de la lumière du tubule séminifère sont protégées des agressions toxiques, chimiques ou **radioactives** par la barrière hémato-testiculaire (BHT). Cependant, des études récentes chez les rongeurs suggèrent un franchissement possible de la BHT par certains **radionucléides** comme le plutonium, l'américium et le polonium, grâce à la voie physiologique fer-**transferrine**. Ces derniers pourraient alors se lier aux **cellules germinales** méiotiques et post-méiotiques. Ceci pose le problème de l'irradiation directe des cellules post-spermatogoniales : sans aboutir à la mort cellulaire, des **mutations** dans ces cellules déjà engagées dans la **différenciation** peuvent être transmises jusqu'aux spermatozoïdes correspondants. Des **récepteurs** à la transferrine étant exprimés par les cellules germinales de l'**épithélium** séminifère, un mécanisme analogue peut être envisagé chez l'homme.

### Des études ciblées désormais possibles

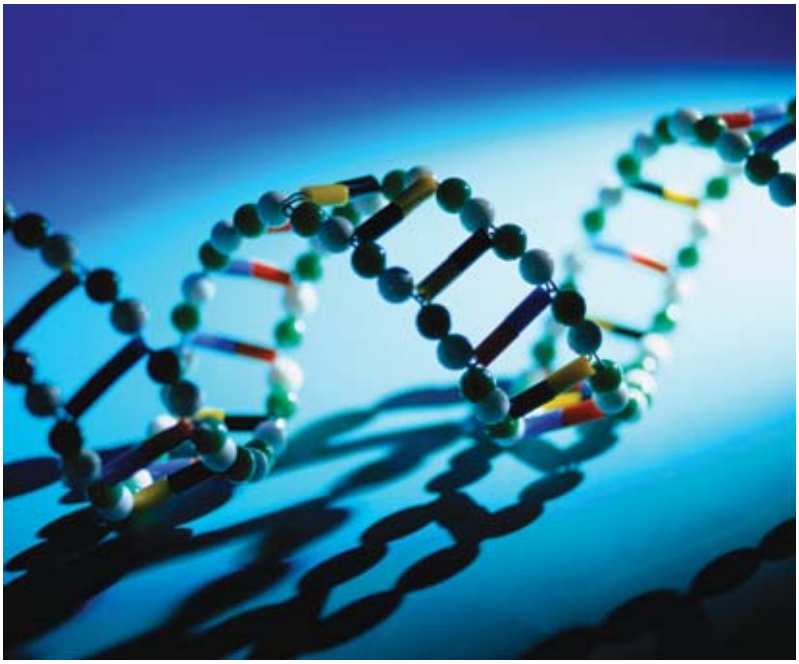
Même si le risque d'effets héréditaires radio-induits n'est pas au premier plan des risques des **rayonnements** chez l'homme et si les niveaux de contamination par des actinides, dont le Pu, rendent très improbable l'observation d'effets sur la fertilité, des questions propres aux problèmes de la contamination restent en suspens. Dans les gonades, les lésions peuvent conduire à une **mutagenèse** accrue, à une altération des fonctions **hormonales** ou de la fertilité. Contrairement à l'irradiation externe, considérée comme homogène au niveau de ces organes, les contaminations entraînent une répartition tissulaire et intracellulaire variable selon les propriétés chimiques du contaminant. Les conséquences, en termes de lésions cellulaires, des actions toxiques locales, tant radiologiques que chimiques, sont donc susceptibles de varier en fonction de la nature chimique de l'**isotope**, de la nature et de l'énergie des rayonnements émis et de la période effective. La mise au point, ces dernières années, de méthodes et d'outils, tant en métrologie qu'en biologie moléculaire, génétique et **post-génomique**, permet le développement d'études ciblées pour aborder directement les localisations des radionucléides dans le tissu gonadique et interstitiel, les mécanismes biologiques associés et leurs conséquences.

> Dr **Anne Flüry-Hérard*** et **Florence Ménétrier**
Direction des sciences du vivant-Cellule Carmin
*CEA centre de Fontenay-aux-Roses*
*Cabinet du Haut-commissaire à l'énergie atomique

(1) Lysosome : organite membranaire des cellules eucaryotes contenant des **enzymes** digestives.

# Effets des rayonnements sur le matériel génétique

La connaissance des effets des rayonnements ionisants sur les fonctions de reproduction permet d'exclure des conséquences héréditaires lorsque la transmission à la descendance est de type dominant (systématique). En revanche, le mode de transmission de type récessif (conditionnel) pourrait avoir des implications qui, si minimes soient-elles, légitiment des recherches complémentaires.



Lawrence Lawry/PhotoDisc

Modèle de la molécule d'ADN, matériel génétique cellulaire qui constitue la cible principale des rayonnements ionisants.

La notion selon laquelle l'**ADN** est la cible principale des **radiations ionisantes** est ancienne. Le caractère pathogène des lésions de l'ADN ne s'exprime pleinement que si elles touchent des cellules cyclantes, donc des tissus prolifératifs. Les autres cellules, même lésées, si elles sont engagées sur la voie de la **différenciation**, pourront survivre sans dommage apparent. Leur matériel **génétique** est suffisamment redondant pour accomplir ses fonctions. Le potentiel pathogène des lésions induites sur les cellules cyclantes résulte largement des systèmes de contrôle mis en place : ils sont efficaces, mais pas infaillibles, laissant passer des erreurs. Ils peuvent même en générer.
La première conséquence d'une induction de lésions peut être la mort cellulaire programmée ou **apoptose**. C'est le moindre mal, car les lésions sont éliminées en même temps que la cellule. Cette mortalité dépend de la **dose** reçue, et n'atteint des taux élevés, dangereux pour la survie de l'organe touché ou de l'individu, que pour des fortes doses d'**irradiation**. Elle dépend toutefois aussi du tissu et du moment de la vie de l'individu. Pour les gonades, le seuil de stérilisation pourrait ainsi varier d'un facteur 10 (entre 1 et 10 **grays**) selon le moment et le sexe.
Les mécanismes de réparation de l'ADN doivent nécessairement intervenir dans les cellules proliferatives,

| types de lésions | naturelles sans irradiation en 24 h de vie | ajoutées par 1 Gy radiation à faible TLE[5] | ratio 1 Gy/naturel |
|---|---|---|---|
| cassures simple-chaîne | 20 000 à 40 000 | 1 000 | 1/30 |
| cassures double-chaîne | très peu | 40 | très grand |
| lésions de bases | 20 000 | 2 000 | 1/10 |
| autres lésions | 5 000 | 200 | 1/25 |
| total | ≃ 50 000 | 3 240 | 1/20 |

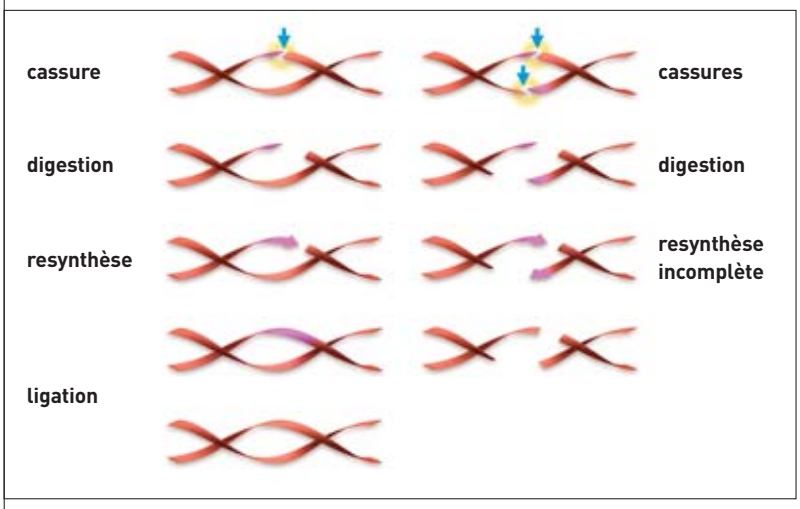
Tableau. Comparaison du nombre de lésions radio-induites par type sans et sous irradiation (1 gray).

afin qu'elles ne soient pas bloquées dans leur cycle. C'est en particulier le cas des cassures double-chaîne[1] : l'unité de la molécule d'ADN touchée doit être reconstituée par fusion des extrémités cassées. Ces réparations peuvent cependant être fautives. Ainsi, une délétion[2] de quelques **nucléotides** est la conséquence fréquente de la réparation des cassures double-chaîne. Ceci entraîne une **mutation**, qui peut être neutre si elle touche une **séquence** non codante. Elle contribuera alors à l'installation d'un polymorphisme de l'ADN. Située dans une séquence transcrite (codant un **ARN messager**), elle pourra entraîner la perte de fonction de l'**allèle** touché. Si l'activité **transcriptionnelle** de l'autre allèle suffit à la fonction normale, une mutation *récessive*[3] sera générée. L'accumulation de telles lésions joue probablement un rôle essentiel dans l'induction des cancers, en particulier des cancers radio-induits. Si l'activité de l'autre allèle est insuffisante, une mutation *dominante* sera générée. Elle persistera si ses conséquences n'entraînent pas une forte contre-sélection de la cellule touchée.
Une autre conséquence de l'exposition cellulaire aux radiations est l'installation d'une instabilité du **génome**, qui accélère l'accumulation de mutations qui s'ajoutent à celles induites initialement. Ces cellules subissent donc une sénescence[4] accélérée, avec un risque de dérapage vers la transformation néoplasique, mais ce processus ne semble guère concerner le risque héréditaire, bien que des instabilités génomiques aient été décrites chez des descendants d'irradiés.

## La nature des lésions radio-induites de l'ADN

Du fait de leur diversité et de leurs dynamiques de réparation différentes, il n'est pas aisé de faire un décompte précis de ces lésions ***in vivo***. Celles qui persistent sont, par définition, mal ou non réparées dans les cellules survivantes. Des estimations ont cependant été proposées et celles de Goodhead sont les plus généralement acceptées (tableau). Elles relativisent l'effet d'une exposition à 1 Gy de radiations à faible transfert linéique d'énergie[5] par rapport aux lésions générées au cours de 24 heures d'activité cellulaire normale. Globalement, une telle irradiation n'entraînerait que 6 % de lésions supplémentaires. Toutefois, l'aspect qualitatif est le plus important. Il est évident que la caractéristique des radiations est d'entraîner des cassures double-chaîne, dont la survenue naturelle est rare. Or, même si elles sont toujours très minoritaires, ces lésions sont souvent mal réparées comparativement aux autres qui permettent une réparation *ad integrum* (figure). Comme cela est évoqué plus haut, ces cassures double-chaîne laissent donc une trace qui est généralement une mutation par délétion de 2 à 30 nucléotides environ. De plus, plusieurs cassures double-chaîne dans une même cellule peuvent entraîner des remaniements **chromosomiques**, comme de grandes délétions, des inversions et des translocations si les extrémités cassées qui se ressoudent ne sont pas celles qui jouxtent chaque cassure. Ces remaniements, lorsqu'ils sont équilibrés, sont sans conséquence dans les cellules somatiques, à moins qu'ils n'entraînent la formation d'un gène chimère à activité oncogène[6], une possibilité qui semble heureusement très rare. Dans la lignée **germinale**, il en est tout autrement, puisqu'un remaniement chromosomique équilibré peut entraîner des malségrégations à la méiose[7]. Quant aux délétions, elles risquent d'entraîner la perte de fonction d'un nombre de gènes proportionnel à leur taille. Même si elles sont en général bien réparées, il ne faut pas totalement négliger les conséquences des cassures simple-chaîne, ni surtout des lésions de **bases**, car elles sont très nombreuses et susceptibles de générer des mutations ponctuelles dans les rares cas de réparation fautive. On distingue par leurs conséquences deux types de mutations : les mutations *non-sens*, capables d'arrêter la transcription et aboutissant à l'absence de **protéine**, ou à des protéines tronquées sans fonction (ce sont surtout les délétions qui sont en cause et leur effet au niveau cellulaire est souvent récessif) et les mutations *faux-sens*, plutôt la conséquence des lésions de base. Elles n'arrêtent pas la transcription, mais peuvent changer la protéine formée. Cette néoprotéine peut éventuellement soit acquérir une nouvelle fonction, cas probablement rare, soit perdre sa fonction, mais entrer en compétition avec la protéine normale. L'effet sera alors dominant à l'échelle cellulaire. Ces considérations théoriques ont été

Figure. Formation des cassures double brin de l'ADN. Le cas se présente lorsque les deux cassures sont distantes de moins de 30 paires de base.




(1) Cassures double-chaîne : qui affectent les deux brins de la molécule d'ADN.

(2) Délétion : perte de matériel génétique, du nucléotide au fragment de chromosome.

(3) Mutation récessive : qui n'affecte l'organisme que si le gène en cause existe sur les deux chromosomes d'une paire, contrairement à la mutation dominante.

(4) Sénescence : état dans lequel les cellules entrent après un nombre limité de divisions cellulaires (vieillissement).

(5) Transfert linéique d'énergie (TLE) : expression du dépôt d'énergie cédée à la matière par un rayonnement la traversant.

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

(7) Méiose : phénomène de division cellulaire propre aux cellules germinales, générant quatre cellules haploïdes, les gamètes.

largement vérifiées sur les cellules somatiques, en particulier cancéreuses. Les données sur les cellules germinales restent très limitées.

## Particularités de la lignée germinale

Comme pour tout tissu, la formation de la lignée germinale passe d'abord par une phase de prolifération cellulaire. Celle-ci commence au cours de la vie embryonnaire dans les deux sexes. Elle ne se prolonge pas au-delà du septième mois chez le fœtus féminin. Chez le garçon, la prolifération des gonocytes dure jusqu'à la période néonatale. Elle s'arrête ensuite pour reprendre à la puberté. Il en résulte une forte proportion du nombre de divisions cellulaires précédant la formation des gamètes. Chez la femme, le nombre est estimé à 24 entre le zygote (première cellule) et l'œuf mature. Chez l'homme, il se produit déjà environ 30 divisions jusqu'à la puberté, autour de 15 ans, puis 23 par année supplémentaire. Ceci fait quelque 150 divisions à 20 ans, 380 à 30 ans et 600 vers 40 ans. Ainsi, pour un âge moyen de procréation de 30 ans, les cellules sexuelles ont subi 15 fois plus de divisions chez l'homme que chez la femme.

La radiosensibilité, comme la sensibilité aux **mutagènes** en général, dépendant largement de la phase du cycle cellulaire et donc du caractère cyclant ou non des cellules, on doit attendre l'acquisition d'un nombre de mutations beaucoup plus grand dans la lignée germinale mâle que femelle. Ceci devrait se traduire par une origine paternelle plus fréquente que maternelle des mutations *de novo*, ce qui est effectivement le cas.

L'étape de prolifération passée, les cellules germinales doivent subir la méiose, processus complexe dont le déroulement est très différent selon le sexe. Sa finalité est double : permettre le brassage des caractères par recombinaison entre chromosomes homologues et leur ségrégation indépendante ; et réduire le génome en un lot de chromosomes haploïde, afin de permettre, après fécondation, de rétablir la diploïdie(8).

La complexité de la méiose en fait de loin la division cellulaire responsable du plus grand nombre d'aberrations chromosomiques. Une fraction de ces aberrations se maintient jusqu'à la conception, une fraction plus faible jusqu'à la fin de l'embryogenèse (troisième mois de gestation) et une fraction encore plus faible (1 à 5 %) jusqu'à la naissance. Ainsi, 30 à 40 % des produits de conception seraient porteurs d'une aberration chromosomique. Ce pourcentage ne serait plus que d'environ 0,5 à la naissance.

À l'inverse des mutations, l'origine des anomalies chromosomiques est beaucoup plus souvent d'origine maternelle que paternelle. La raison en est probablement la forte sélection contre les cellules germinales mâles à génome déséquilibré. L'ovocyte ne subit pas cette contre-sélection car sa méiose ne se termine qu'au moment de la fécondation. Avant la survenue éventuelle d'aberrations chromosomiques, l'ovocyte mature a donc accumulé les réserves permettant au zygote d'effectuer plusieurs divisions sans synthèse. Ainsi, les deux sexes contribuent à la transmission de pathologies héréditaires, les hommes plus par mutations géniques et les femmes plus par aberrations chromosomiques.

(8) Haploïdie/diploïdie : caractérise une cellule comptant un/deux jeux de chromosomes homologues.

La survie au-delà de la phase de différenciation permettant la gamétogenèse et la différenciation qui suit la formation du zygote n'ont pas d'équivalent dans les tissus somatiques. La rémanence des mutations et leur expression obligée, à un stade ou à un autre du développement *in utero* ou au cours de la vie les rendent particulièrement redoutables. Ainsi, la reproduction sexuée est probablement le processus biologique le plus imparfait, en raison du taux élevé d'erreurs qu'elle génère. Heureusement, la plupart d'entre elles sont éliminées par sélection mais les moins délétères autorisent quand même la naissance et la vie. Les pathologies qu'elles entraînent pèsent cependant médicalement et socialement très lourd.

## Les pathologies héréditaires

L'importance attribuée aux maladies héréditaires n'a cessé de croître. Cela tient, d'une part, aux progrès dans l'identification des syndromes rares et, d'autre part, à la reconnaissance d'une contribution héréditaire à certaines pathologies bien connues et de manifestation tardive.

Les pathologies héréditaires congénitales (décelables à la naissance) sont rares, mais multiples. De gravité variable, elles touchent environ 9 % des enfants. Les déterminismes simples (monofactoriels *i.e.* liés à l'atteinte d'un seul gène, sans contribution d'autres facteurs) sont minoritaires : mutations dominantes 1,5 % ; récessives autosomiques 0,75 % ; liées au chromosome X 0,15 % ; et, par aberration chromosomique 0,4 %. Les pathologies à déterminisme multifactoriel toucheraient environ 6 % des enfants. Il apparaît aujourd'hui qu'une large majorité des mutations ne manifestent leur caractère pathogène qu'à l'âge adulte, même avancé. Elles interviennent souvent dans un contexte multifactoriel, conférant un terrain qui rend le sujet concerné plus sensible aux autres facteurs génétiques ou non. Les types de pathologies en cause comme le diabète, l'hypertension artérielle, les maladies auto-immunes et l'hypercholestérolémie sont en nombre limité, mais ces affections sont fréquentes, de sorte qu'environ 65 % des individus seraient prédisposés à développer un jour une ou plusieurs de ces maladies. Il est notable que certaines prédispositions au cancer, encore totalement inconnues il y a quelques années, figurent parmi les plus fréquentes des pathologies de l'adulte à déterminisme simple, avec des **incidences** de 1 pour 1 000 (cancer du sein) à 5 pour 1 000 (cancer du colon). L'ensemble des pathologies héréditaires est répertorié dans un catalogue édité sous la direction de V. Mc Kusick. En 2000, on y rencontrait plus de 11 000 pathologies, avec une incidence moyenne située entre 0,5 et $5 \cdot 10^{-5}$. Pour environ 300 d'entre elles, des études moléculaires ont permis de préciser les lésions de l'ADN en cause. Dans leur grande majorité, il s'agissait de mutations ponctuelles (altération d'une base) ou d'une délétion.

Les mutations affectant certains gènes sont ciblées sur un ou quelques exons(9). Ces mutations ciblées sont souvent d'expression dominante. D'autres mutations, au contraire, se répartissent sur tout le gène. Leur expression est souvent récessive.

(9) Un gène est constitué de séquences codantes, les exons, entrecoupées de séquences non codantes, souvent plus longues, les introns, en plus de séquences régulatrices.

Les notions de dominance et de récessivité s'étant compliquées, les dernières versions du catalogue de Mc Kusick ne mentionnent plus clairement ces paramètres, qui gardent cependant un caractère pratique. En 1994, sur 6 700 pathologies il y avait 67 % de transmission autosomique dominante, 25 % d'autosomiques récessives, 6 % liées au chromosome X, 0,3 % liées au chromosome Y et 0,9 % d'origine **mitochondriale**. Considérant que les mutations dominantes sont plutôt ciblées et les récessives plutôt aléatoirement distribuées sur les gènes, le fait que près de trois fois plus de pathologies dominantes que récessives soient reconnues à l'origine de pathologies paraît quelque peu paradoxal. Il s'agit probablement d'un biais de recensement.

## Les pathologies à transmission récessive difficiles à recenser

Les 4/5es des pathologies génétiques ont été identifiées au cours des trente dernières années, alors que la plupart des autres maladies sont connues depuis bien longtemps. La cause de cette identification tardive est surtout la rareté de ces affections. Un médecin a, de ce fait, peu de chances de voir deux cas semblables dans sa vie, sauf s'il y a une récurrence familiale. Une telle récurrence est forte pour les mutations dominantes ou liées au chromosome X, mais beaucoup plus faible en cas de mutation récessive autosomique. Ceci peut expliquer que l'on ait identifié deux fois plus de maladies à déterminisme dominant que récessif au cours de ces trente années. Il est donc vraisemblable qu'une grande partie des maladies rares à déterminisme autosomique récessif reste à définir. On comprend l'intérêt de les identifier pour évaluer l'effet potentiel d'un mutagène. Le génome humain compterait au total 30 000 gènes, deux à trois fois moins que ce que proposaient les estimations antérieures. La mutation de chacun de ces gènes n'entraîne pas nécessairement une pathologie. Elle peut être incompatible avec la survie cellulaire ou le développement d'un individu, entraînant au plus une mort embryonnaire précoce, non détectable. Elle peut encore n'entraîner aucun caractère reconnu comme une pathologie.

De fait, nous ignorons quel est le pourcentage de nos gènes susceptibles d'entraîner, par mutation, une pathologie. Ce nombre est probablement au moins égal à 11 000, puisque c'est le nombre de pathologies génétiques répertoriées. Les données rapportées plus haut indiquent qu'il y a environ 4,5 fois plus de pathologies récessives autosomiques que liées au chromosome X. Or, sur un contenu total de 2 907 millions de paires de bases pour l'ensemble du génome haploïde, l'X en contient 128, soit 4,4 %. Si la distribution des gènes capables de donner des pathologies était homogène sur le **caryotype**, on attendrait donc 25 fois plus de pathologies autosomiques que liées à l'X.

Les données sur le génome ne permettent pas de trancher actuellement la question des mutations pathogènes, mais donnent des indications sur la densité de gènes de chaque chromosome. Comparée à la moyenne des autosomes, la densité en gènes du chromosome X semble inférieure d'un quart environ.

Le faible taux relatif de pathologies récessives autosomiques connues peut donc avoir deux origines : un fort taux de gènes à mutations pathogènes porté par l'X ou une forte sous-estimation du nombre de pathologies récessives autosomiques.

La première interprétation, peu probable, supposerait une accumulation de gènes sur l'X contraire à la pression sélective. En effet, les mutations récessives défavorables de l'X s'exprimant chez le mâle, l'évolution aurait dû favoriser le passage de tels gènes de l'X vers les autosomes et non l'inverse. Il est donc plus probable que ce soit l'identification des pathologies autosomiques rares qui reste très incomplète. En supposant qu'on attende une même proportion de pathologies récessives autosomiques que liées à l'X, ce serait donc près de 12 000 pathologies récessives autosomiques que l'on attendrait pour un total d'environ 20 000 pathologies génétiques. Dans cette hypothèse, les mutations d'environ deux gènes sur trois auraient un pouvoir pathogène. Il est donc plus probable qu'il y ait une forte sous-estimation de pathologies à déterminisme récessif autosomique.

## Mutations radio-induites et pathologies

L'analyse et les calculs qui précédent n'ont pas valeur de démonstration. Ils indiquent surtout les difficultés qui persistent pour identifier l'ensemble de la pathologie héréditaire.

Revenons donc aux caractères principaux des lésions radio-induites de l'ADN : leur distribution est aléatoire le long des molécules d'ADN et elles comprennent des cassures double-chaîne, génératrices après réparation fautive de délétions et de remaniements chromosomiques. Les cellules porteuses de telles anomalies devraient être fortement contre-sélectionnées, sauf si les mutations induites ont une expression récessive, (ce qui devrait souvent être le cas). Les effets immédiats, en première génération, devraient être imperceptibles puisqu'il est extrêmement peu probable que la mutation du même gène soit induite sur l'un et l'autre gamète à l'origine d'un zygote.

La **CIPR**, que l'on ne peut accuser de minimiser à dessein les risques des radiations sur la santé, considère aujourd'hui que le risque héréditaire est plus une notion théorique qu'une réalité. Ce risque serait donc nul ou imperceptible. Cela est surprenant mais possible. Toutefois, avant de suivre cette opinion, il convient de faire l'exégèse des informations qui l'ont établie.

## Hiroshima et Nagasaki : rien jusqu'à la troisième génération

Aucune augmentation des pathologies héréditaires n'a été signalée dans la descendance des survivants des explosions nucléaires. Près de soixante ans plus tard, cela signifie l'absence d'effet décelable en première, deuxième et troisième générations. L'induction de mutations dominantes ou d'aberrations chromosomiques compatibles avec la survie embryonnaire et fœtale peut donc être exclue. Mais qu'en est-il des mutations récessives ? Une forte induction de telles mutations augmenterait sensiblement la fréquence des porteurs hétérozygotes, mais en l'absence d'union incestueuse, il n'y a qu'une chance infime pour que la même mutation récessive ait été transmise chez

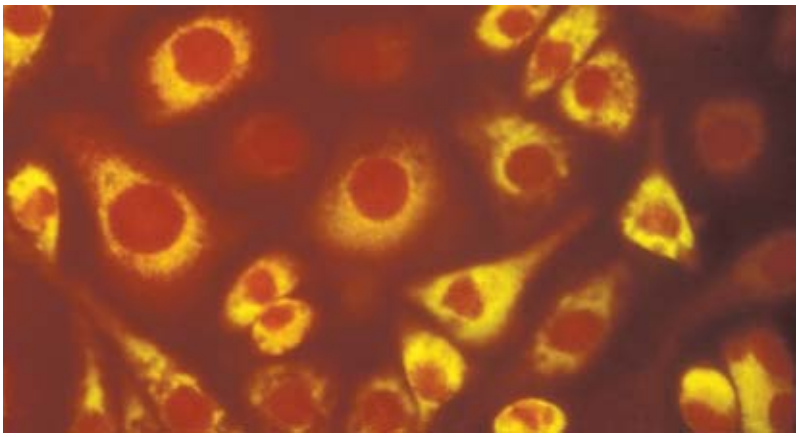
les deux partenaires d'un couple. Il faut en effet plusieurs générations pour que des mutations se répandent dans une population donnant quelque probabilité de passage à l'homozygotie.
Hiroshima et Nagasaki ne renseignent donc pas sur le risque héréditaire par mutations récessives, type de mutations surtout attendu après irradiation.

## Des populations exposées à une forte radioactivité naturelle

Il existe plusieurs régions au monde où des populations sont exposées à une forte irradiation naturelle. Il peut s'agir d'un effet de l'altitude, où l'irradiation cosmique est en cause : c'est le cas de l'altiplano bolivien. Il peut également s'agir de zones à forte irradiation tellurique, comme c'est le cas de la bande côtière du Kerala, en Inde du Sud, riche en monazite. Sur un territoire restreint vit, depuis 1 000 ans au moins, une forte population sédentaire exposée à une radioactivité annuelle variant de 1 à 40 mGy/an. L'âge moyen de reproduction y est de 25 ans, ce qui représente une exposition préconceptionnelle totale de 0,025 à 1 Gy.
Des études sérieuses y répertorient la **dosimétrie** et les malformations congénitales, depuis les années 80. Pour l'heure, aucun effet n'a été démontré. C'est précisément ce type de données qu'il faut approfondir, et une collaboration avec les chercheurs indiens se met en place.

## Données sur l'expérimentation animale

Des expériences importantes ont été réalisées sur l'induction de mutations chez la souris. Il s'agissait surtout de détecter des anomalies en première génération, supposées relever de mutations dominantes. En fait, des anomalies phénotypiques multiples ont été détectées, qui le plus souvent pouvaient s'expliquer par des anomalies à l'échelle chromosomique, principalement des délétions. Il s'agissait donc de syndromes d'haplo-insuffisance, bien connus chez l'homme. Ceci confirme la rareté prévisible des mutations ponctuelles dominantes.
D'autres expériences plus anciennes sur des générations de souris irradiées n'ont rien montré. Ceci pourrait plaider contre le rôle des mutations récessives, mais l'analyse des **phénotypes** était très sommaire. Considérant les difficultés de repérer les maladies génétiques chez l'homme, on doit se garder de toute conclusion pour identifier de telles pathologies chez la souris.


Inserm U293

Cellules d'ovaire de hamster chinois. L'expérimentation animale a confirmé la rareté des mutations ponctuelles dominantes après irradiation.

## Une incertitude à lever

L'inconnue sur le risque de pathologies à déterminisme autosomique récessif persiste donc. Si l'on considère des calculs théoriques qui peuvent être développés pour apprécier la diffusion des mutations dans les populations, on peut craindre, si le risque existe, une faible et lente augmentation des pathologies rares. Dans l'état actuel des connaissances, il est très souhaitable d'essayer de préciser ce risque. L'exemple de Tchernobyl montre bien qu'il est infiniment préférable de mettre en évidence un risque, même faible, que de nier sa possibilité. Dans l'incertitude entre l'absence ou la faiblesse d'un risque, le public comprend toujours qu'il y a un risque méconnu, donc potentiellement fort. C'est pourquoi, malgré leur difficulté, il a semblé opportun de développer de telles études.

> **Bernard Dutrillaux**
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.

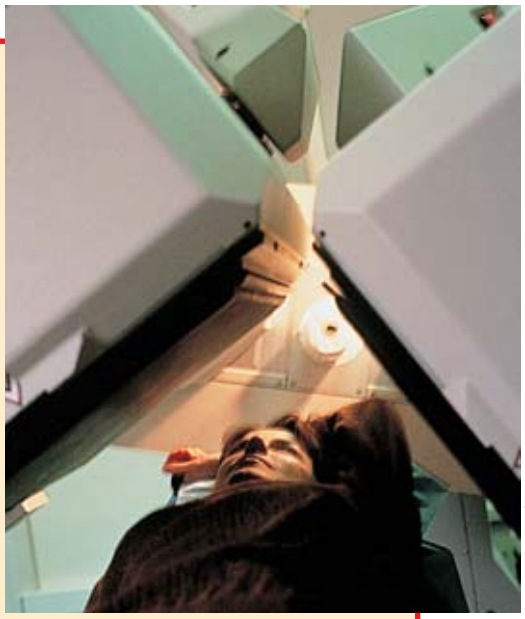
Lors de l'**accident de Tchernobyl** (Ukraine), survenu en 1986, la radioactivité totale rejetée dans l'atmosphère a été de l'ordre de 12 milliards de milliards de becquerels sur une durée de 10 jours. Des radionucléides appartenant à trois catégories ont été disséminés. La première est constituée des 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.

# 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.**