

La première raison pour comparer le risque radiologique et le risque toxicologique chimique est, à défaut d'une identité des mécanismes par lesquels ils se manifestent, la similitude des méthodes d'évaluation de leurs conséquences à long terme, en particulier aux faibles doses : cancérogénicité, mutagénicité et effets sur la reproduction. Alors que dans le domaine radiologique l'évaluation se pose surtout en termes de quantification du risque, dans le chimique, c'est l'*identification du danger* qui reste la préoccupation dominante.

Limites de la comparaison du risque radiologique et du risque chimique

Effets déterministes : une prévention efficace

Pour le risque radiologique comme pour le risque chimique, on sait aujourd'hui prévenir efficacement la plupart des pathologies "déterministes" qui apparaissent au-delà de seuils d'exposition, qu'il s'agisse d'expositions aiguës (syndrome aigu d'irradiation, encéphalopathie saturnine, etc.) ou chroniques (fibroses pulmonaires, néphrites du cadmium, béryllose, etc.). Des valeurs limites d'exposition peuvent être proposées dès lors que les seuils sont établis et que des facteurs de sécurité tenant compte des sensibilités individuelles sont appliqués. Cet aspect des risques ne pose pas de véritable problème, à l'exception de cas particuliers comme celui du cadmium pour lequel on cherche à préciser dans quelle mesure les perturbations infra-cliniques de la fonction rénale, dans les populations contaminées par de faibles teneurs de métal dans leur environnement, sont susceptibles de préfigurer des effets indésirables.

Différences dans l'évaluation des effets non-déterministes

Parce qu'ils conduisent aux contraintes les plus sévères, les risques cancérogènes, mutagènes et ceux liés à la toxicité pour la reproduction restent au cœur des préoccupations, tant pour les rayonnements ionisants que pour les toxiques chimiques (exemple des métaux). Leur évaluation se pose cependant en termes différents pour le domaine radiologique, dominé par la quantification du risque, et le domaine chimique, pour lequel l'identification du danger (encadré 1, p. 78) reste la préoccupation dominante, la quantification du risque faisant généralement l'objet d'approches semi-quantitatives.

Le risque cancérogène

Seule l'épidémiologie démontre indiscutablement la cancérogénicité chez l'homme. Cette preuve est généralement difficile à établir compte tenu du caractère hautement retardé, non spécifique (multiples causes possibles) et, généralement, de la faible intensité de

l'effet cancérogène. S'il existe un large spectre de données démontrant l'effet cancérogène des fortes doses d'irradiation, il n'y a pratiquement pas d'exemple où l'épidémiologie permet de se prononcer clairement sur le potentiel cancérogène des métaux. La raison ? Le manque d'informations sur les expositions, en général mixtes et très mal appréciées sur le plan individuel. Une exception : l'industrie du nickel où l'excès de cancers du poumon et du nez a été attribué aux dérivés sulfurés



Le rat de laboratoire est utilisé tant dans l'évaluation du risque chimique que dans celle du risque radiologique. La transposition des résultats de l'expérimentation animale à l'espèce humaine est plus ou moins pertinente selon les cas.

La classification des substances dangereuses

1

Les critères de classification réglementaire des substances **cancérogènes**, **mutagènes** (défauts génétiques héréditaires) ou toxiques pour la reproduction (fertilité, développement pré et postnatal) sont fixés en Europe⁽¹⁾ par la directive 67/548/CEE : les différentes catégories définies pour chacun de ces effets ont pour objet de hiérarchiser la *présomption d'un danger pour l'homme* selon la qualité des données **épidémiologiques** et expérimentales (résultats chez l'animal et autres informations pertinentes) :

- 1^{re} catégorie : les preuves sont suffisantes pour établir une relation cause-effet chez l'homme ;
- 2^e catégorie : les éléments sont suffisants pour justifier d'une forte présomption d'une relation cause-effet chez l'homme ;
- 3^e catégorie : les informations disponibles sont préoccupantes mais ne permettent pas une évaluation satisfaisante.

La mise sur le marché ou l'importation à destination du public est interdite pour les substances cancérogènes de catégorie 1 ou 2, mutagènes de catégorie 1 ou 2 et toxiques pour la reproduction de catégorie 1 ou 2.

■ (1) Les systèmes de classification de l'OMS et de l'EPA américaine diffèrent légèrement.

ou oxydés du métal⁽¹⁾, voire à ses formes solubles. Autre source d'incertitude, le fait que des expositions sont généralement combinées. Ainsi, la part de l'arsenic ne peut être éliminée dans les enquêtes épidémiologiques sur le cadmium, où les travailleurs ont été répartis en grandes classes d'exposition en fonction de leur emploi, faute d'archives individuelles. Pratiquement tous les métaux identifiés comme cancérogènes chez l'homme l'ont été chez des travailleurs fortement exposés dans le passé. Les niveaux ayant aujourd'hui fortement baissé, ces données "historiques" sont inadaptées à l'évaluation du risque actuel. De multiples autres facteurs (tabac, régime, etc.) ne sont pas pris en compte dans l'estimation du taux de cancers professionnels.

Nombre d'arguments laissent penser que les agents reconnus cancérogènes chez l'homme le sont également chez l'animal. Il a donc été jugé raisonnable de considérer les cancérogènes chez l'animal comme des cancérogènes potentiels pour l'homme, bien qu'il n'existe pas de méthode scientifique pour extrapoler quantitativement à l'homme les données de l'expérimentation animale, laquelle n'a de ce fait qu'une capacité prédictive *qualitative*. Les limites du modèle sont l'inégale qualité statistique, l'existence de **métabolismes** spécifiques ou de pathologies sans équivalent chez l'homme et de voies d'exposition non pertinentes, ainsi que des résultats obtenus sur des espèces présentant une pathologie spontanée très élevée...

Si les expérimentations récentes sont en général conformes aux "bonnes pratiques de laboratoire", la majorité des études animales sur les métaux sont délicates à interpréter, faute de standardisation des conditions d'exposition et de suivi. Pratiquement aucune étude n'atteint une qualité suffisante pour exclure un risque cancérogène. Les biais sont nombreux : les cancers des glandes endocrines, du foie, du rein ou du cerveau, par exemple, sont fortement tributaires de modifications du régime. Une prolongation de la durée de vie peut être liée à une baisse de la consommation alimentaire. Ne pas tenir compte de ce fait amène ainsi à tenir pour démontré un excès de cancers simplement dû au vieillissement. Mais le biais majeur est sans doute l'observation d'effets à proximité de la *dose maximale tolérée*

(MTD), là où l'équilibre de la dynamique cellulaire est détruit et où des cancers peuvent apparaître par simple augmentation de la prolifération cellulaire compensatrice, notamment dans les organes où le taux spontané de tumeurs n'est pas négligeable. En dehors des **génétoxiques**, la propriété *intrinsèque* d'une substance à produire le cancer est le plus souvent un leurre. Elle dépend considérablement des conditions d'administration, ce qui complique sérieusement l'évaluation du potentiel cancérogène pour l'homme dans des conditions d'exposition réalistes.

Les cas du plomb, du cadmium et du béryllium

La reconnaissance de la cancérogénicité du plomb, du cadmium ou du béryllium repose essentiellement sur l'expérimentation animale (voir *Le béryllium, un toxique nucléaire non radioactif*, p. 82). Divers problèmes subsistent, portant sur les voies utilisées, l'observation d'un excès de cancers au-delà de la *dose maximale tolérée* et les différences considérables qui peuvent exister entre l'exposition et la "dose". Ces paramètres sont particulièrement importants lorsque l'effet cancérogène est limité au poumon : chez le rat, la surcharge coniotique⁽²⁾ expérimentale peut être la seule cause d'une cancérisation de type irritatif, résultant d'un dépassement des capacités de clairance⁽³⁾, et observable pour de très faibles concentrations (quelques µg de béryllium).

Les cancérogènes actifs par voie d'**ingestion** sont majoritairement systémiques, c'est-à-dire capables d'exercer des effets à distance du site de pénétration ou de dépôt. Il est alors possible d'établir une relation entre leur concentration ou celle de leur(s) dérivé(s) dans les fluides biologiques et l'incidence de cancers induits dans les tissus. Par ailleurs, lorsque les cancers n'apparaissent qu'au site d'administration et qu'un effet de cancérogenèse de contact est mis en évidence, aucune relation causale avec la concentration de l'agent dans l'environnement humain ne peut être proposée.

L'exemple du cadmium est illustratif : par voie d'ingestion, ce métal n'a qu'une action cancérogène très limitée, mais c'est un cancérogène de contact extrêmement efficace à faible dose, qui provoque des **sarcomes** au point d'injection. Il induit également un excès de **carcinomes** du testicule après injection, car il est **cytotoxique** pour le tube séminifère. Inhalé, le cadmium induit des cancers du poumon chez le rat à un niveau de concentration dans l'air dix fois plus faible que celui toléré pour les travailleurs, ce qui en fait l'un des plus puissants cancérogènes pulmonaires expérimentaux, alors qu'aucun excès de cancer n'est observé à distance, quel que soit le niveau d'exposition.

Comme l'épidémiologie des travailleurs est impuissante à démontrer un excès de cancers pulmonaires en relation avec le niveau d'exposition au cadmium, peut-on vraiment extrapoler à l'homme les résultats du rat, sachant qu'une épidémiologie silencieuse ne prouve pas l'absence de risque ? Dans quelle mesure les tumeurs pulmonaires du rat et de l'homme sont-elles comparables ? (voir *Radon et cancers pulmonaires*, p. 40). Quel

(1) Le plus documenté et directement comparable avec les rayonnements ionisants, car sans *a priori* de métabolisme complexe de détoxification ou d'activation.

(2) Coniose : maladie due à l'inhalation de poussières.

(3) Clairance : aptitude d'un tissu ou d'un organe à éliminer une substance d'un fluide organique.



Francis Vigouroux/CEA

Examen dans la cellule de comptage gamma du Service de santé au travail du centre CEA de Cadarache (Bouches-du-Rhône). La médecine du travail fournit des données que la radiobiologie et la toxicologie nucléaire, s'appuyant sur les biotechnologies les plus avancées, relie de plus en plus finement aux mécanismes biologiques élémentaires.

est l'ordre de grandeur des différences interspécies? Ce problème se pose dès lors que la cancérogenèse pulmonaire induite exclusivement par **inhalation** est un cas particulier de cancérogenèse de contact. Jusqu'à présent, seul le rat a présenté des cancers pulmonaires en réponse à l'exposition au cadmium par voie aérienne, à l'exclusion du hamster et de la souris. Par ailleurs, des différences d'induction ont été établies chez lui entre différents composés du cadmium. Il apparaît donc que soit l'effet cancérogène est limité au rat, soit, plus probablement, la **spéciation** de l'élément au contact de ses cibles biologiques est sujette à d'importantes variations d'origine toxicocinétique (dépôt, pénétration dans les cellules cibles, fixation à des **protéines** de transport masquant le métal à ses cibles, etc.).

L'appréciation de la différence de sensibilité globale aux cancers broncho-pulmonaires chez le rat et chez l'homme est difficile. La toxicocinétique du cancérogène inhalé et la sensibilité tissulaire contribuent ensemble, de façon inextricable, aux différences possibles de relation exposition/effet entre les espèces. Une manière détournée est de comparer la réponse des deux espèces à un cancérogène génotoxique physique comme l'irradiation, indépendamment du métabolisme et distribué de façon homogène dans le volume pulmonaire. Dans ce modèle, la sensibilité globale du rat est sans doute 4 à 5 fois plus grande que celle de l'homme pour une quantité comparable de lésions de l'**ADN**. Plusieurs ordres de grandeur peuvent ainsi séparer les

taux d'induction de cancer entre le rat et l'homme pour une même exposition à un cancérogène comme le cadmium, qui ne nécessite pas d'activation métabolique. L'absence de réponse chez la souris peut difficilement s'expliquer par une importante différence de sensibilité à l'induction. Il paraît donc vraisemblable qu'un facteur déterminant, lié à la **biodisponibilité** dans les tissus cibles, soit à rechercher si l'on se propose d'extrapoler à l'homme. C'est un élément de la décision de l'expert, même si la tradition veut que l'on distingue radicalement la propriété intrinsèque du risque (son identification) et l'évaluation des conséquences sanitaires (évaluation du risque).

La spéciation du risque cancérogène des toxiques chimiques

Une classification générique ("métal et composés") est retenue par les institutions chaque fois que l'épidémiologie ne permet pas de trancher. Le classement du **CIRC** (Centre international de recherche sur le cancer) en témoigne: le terme "agents chimiques" désigne les substances pures, mais aussi des groupes de substances ou des activités industrielles. L'évaluation de la cancérogénicité de composés ressort donc de l'expertise de données expérimentales dont la qualité est loin d'être proportionnelle au volume. Les innombrables expérimentations sur les composés inorganiques du nickel sont particulièrement illustratives: la caractérisation des formes physico-chimiques est



Stockage de produits sur un site industriel ancien. Pratiquement tous les métaux identifiés comme cancérigènes chez l'homme l'ont été chez des travailleurs fortement exposés dans le passé.

généralement imprécise, bon nombre d'études présentent des insuffisances telles que la question de la cancérigénicité ne peut être tranchée. Les données sur les voies pertinentes, en particulier l'inhalation, sont paradoxalement peu nombreuses. D'une façon générale, l'expérimentation animale ne montre pas d'effet cancérigène des composés du nickel par voie orale et les résultats sur l'inhalation ne sont pas probants⁽⁴⁾. En revanche, une action cancérigène locale parfois intense est démontrée pour la plupart des composés après administration par des voies non pertinentes mais, dans tous les cas, l'absence de cancérigénicité systémique apparaît remarquable. Il faut donc considérer que de fortes concentrations de composés du nickel sont cancérigènes au site de pénétration, notamment dans les cellules mésenchymateuses⁽⁵⁾ peu comparables aux cellules épithéliales cibles de la cancérigénèse pulmonaire.

Divergences de vues des institutions

L'évidence scientifique est souvent insuffisante et les résultats contradictoires. Faute de consensus pour définir des niveaux d'exposition au-dessous desquels le risque est pratiquement nul, les principes et les pratiques de contrôle diffèrent énormément. On en veut pour preuve l'absence de définition standard de la cancérigénèse. Pour le CIRC, il s'agit de l'induction de tumeurs inhabituelles et/ou d'un excès de tumeurs habituelles (malgré des différences fondamentales dans les mécanismes) ; l'OSHA (*Occupational safety and health administration*, américaine) qualifie de *cancérigène professionnel* toute substance, combinaison ou mélange de substances à l'origine d'une augmentation de l'incidence des tumeurs bénignes ou malignes ou encore d'une diminution importante de la latence tumorale, soit chez l'homme, soit dans

(4) À l'exception de l'excès de cancers du poumon chez le rat exposé au sous-sulfure de nickel.

(5) Mésenchyme : forme immature et non spécifiée de tissu conjonctif.

une ou plusieurs espèces, après exposition orale, respiratoire, dermique ou tout autre type d'exposition induisant des tumeurs ailleurs qu'au site d'administration. La CEE ne retient que les substances qui par ingestion, inhalation ou exposition dermique induisent des cancers ou en augmentent la fréquence.

Le risque toxique pour la reproduction

La classification de la toxicité pour la reproduction recouvre tous les effets pouvant être induits, depuis les troubles de la libido jusqu'à ceux du développement périnatal. Les textes prévoient trois niveaux d'investigation : la fertilité (chez les deux sexes), le développement et l'allaitement. Cette classe de toxicité des métaux se prête bien à la réglementation de l'exposition, y compris par inhalation, dans la mesure où elle révèle des effets à des niveaux souvent très faibles, en raison de la sensibilité du fœtus et des tissus germinaux et, également, de la multiplicité des mécanismes qui peuvent y conduire pendant l'organogenèse et le développement. Elle permet en outre aux autorités de proposer des seuils au-dessous desquels aucun effet n'est à redouter. Ce qui, en général, ne peut pas être le cas pour les cancérigènes et, par essence, pour les mutagènes. Il existe cependant un risque d'utilisation abusive de cette catégorie en raison des conséquences non spécifiques induites par le niveau d'exposition correspondant à la MTD maternelle. La détection d'un tératogène⁽⁶⁾ professionnel est en général difficile, sauf dans le cas d'une substance extrêmement toxique entraînant un pourcentage important de malformations particulières pendant une période spécifique (cas du mercure à Minamata, Japon).

Le risque mutagène

Les substances mutagènes impliquant un risque de transmission d'altérations génétiques héréditaires relèvent de trois catégories dans la réglementation européenne. Aucun **métal lourd** n'entre jusqu'à présent dans la catégorie 1 des mutagènes avérés chez l'homme. Bien que les métaux, notamment le mercure, le cadmium, le nickel et le chrome induisent des

Risque et facteurs de sécurité en toxicologie

2

Selon l'approche toxicologique traditionnelle, les seuils acceptables d'exposition sont établis en appliquant un facteur de sécurité à la plus faible dose sans effet néfaste observé dans l'espèce la plus sensible (effet le plus sensible dans l'espèce la plus sensible). Ce facteur de sécurité comporte une ou plusieurs composantes :

- facteur 10 rendant compte de l'extrapolation entre espèces ;
 - facteur 10 rendant compte de l'extrapolation intra-spécifique (susceptibilité individuelle) ;
 - facteur 2 à 10 rendant compte des incertitudes sur les données, du type d'effet, etc.
- Les **mutagènes** [et **cancérigènes mutagènes**] sont généralement exclus de ce système (hypothèse de seuil non admise).

effets génotoxiques incontestables (effets sur la mitose, la synthèse non programmée de l'ADN, échanges de chromatides sœurs, interaction avec l'hétérochromatine⁽⁷⁾, induction de cassures simple brin⁽⁸⁾), la preuve que ces effets sont associés à l'apparition de **mutations** stables et transmissibles n'a pas été apportée. Comme relativement peu de substances ont été identifiées comme cancérogènes chez l'homme et qu'il a été observé que la plupart des substances cancérogènes exerçaient également des effets mutagènes, des tests de mutagenèse à court terme ont été développés. La transmission de mutations cellulaires *somatiques* (à distinguer des mutations des cellules *germinales*, transmissibles à la descendance) est en effet considérée comme l'un des mécanismes clés du processus cancérogène. Ces tests *in vitro* ou *in vivo*, simples et d'un faible coût, sont d'autant plus justifiés que l'étiquetage des substances mutagènes est aussi dissuasif que celui des cancérogènes et que la classification est fondée exclusivement sur l'expérimentation.

La toxicité avérée par l'épidémiologie, base de toute réglementation

La plupart des instances chargées de l'identification des risques chimiques ne proposent pas d'évaluation de risque (encadré 2, p. 80), l'une des raisons étant probablement la difficulté de définir des expositions acceptables. De ce point de vue, les métaux posent un problème évident : certains exercent incontestablement un effet cancérogène expérimental et comme le chrome, le nickel et l'arsenic, sont directement impliqués, au travers de certains procédés industriels, dans l'apparition des cancers chez l'homme. D'autres, comme le fer, le cadmium, le plomb, le béryllium, sont suspectés sans qu'aucun consensus épidémiologique puisse être retenu, même si différents organismes ont déjà choisi de les inscrire dans la liste des cancérogènes avérés, au moins après inhalation. L'expérimentation animale est, en pratique, la seule source de données quantifiées à partir desquelles une

réglementation peut être proposée pour gérer le risque. En conséquence, c'est moins la recherche du protocole le plus sensible que les rapports entre potentiel de cancérisation et toxicocinétique qui doivent susciter l'attention. La solution raisonnée est probablement de prendre en compte les éléments de la toxicité avérés par l'épidémiologie, dans les conditions d'expositions les plus faibles (néphrotoxicité du cadmium, immunotoxicité du béryllium, neurotoxicité du plomb, etc.). Les données acquises par l'étude de la pathologie de la reproduction et du développement induites par les métaux peuvent, par ailleurs, constituer une base efficace pour la réglementation, dans la mesure où l'embryon, le nouveau-né et l'enfant d'une part, et les tissus germinaux, d'autre part, se révèlent, en général, particulièrement vulnérables aux intoxications métalliques.

Des tentatives de comparaison plus directe

De multiples tentatives de mise en perspective des risques radiologiques et chimiques « dans des conditions typiques d'exposition pendant toute la durée de la vie professionnelle » ont d'autre part été lancées. Un exercice peu concluant : au terme d'une compilation de plus de 5 000 références portant sur une centaine de substances, pour lequel un effet sur l'homme a été rapporté, une étude de la NRC (*Nuclear regulatory commission*) américaine constate la grande carence de données *quantitatives* sur les substances chimiques. Parmi les nombreuses alternatives proposées pour assurer une comparaison "plus directe" entre risque chimique et risque radiologique figure notamment le calcul de la perte d'espérance de vie, qui donne des résultats comparables pour le risque de cancer chez les travailleurs du nucléaire, estimé par extrapolation **linéaire sans seuil** des effets des rayonnements ionisants, et le risque chez les travailleurs de grandes industries (raffinage du nickel ou fabrication des fibres de verre, des laines minérales et des matières plastiques) estimé d'après les données épidémiologiques.

> Rémy Maximilien

Direction des sciences du vivant
CEA centre de Fontenay-aux-Roses

(6) Tératogène : qui a la capacité d'induire des malformations.

(7) Hétérochromatine : région d'un chromosome qui reste inactive entre deux divisions cellulaires.

(8) À ce sujet, voir *Clefs CEA* n° 43 (printemps 2000).

Le béryllium, un toxique nucléaire non radioactif

Une toxicité prise en compte de longue date

Le béryllium constitue un bon exemple de toxique non nucléaire employé de longue date dans la recherche et l'industrie nucléaires, du fait de ses propriétés thermiques, mécaniques et de son comportement vis-à-vis des rayonnements en tant que modérateur et réflecteur de neutrons. Il est également utilisé dans des secteurs comme l'industrie aéronautique ou la radiologie. Cet élément chimique stable est un toxique pulmonaire dont les effets ont un long délai d'apparition, jusqu'à trente ans après l'exposition. La valeur moyenne d'exposition réglementaire actuelle est assez faible : $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Dès le début de son utilisation, des mesures de protection contre l'exposition aux poussières de béryllium ont été prises.

Au CEA, des consignes strictes de sécurité pour son utilisation ont été données dès le début des années 60. Le béryllium a été manipulé à Fontenay-aux-Roses en boîtes à gants étanches ou sous sorbonne ventilée⁽¹⁾. Il a également été utilisé en laboratoire à Saclay (Essonne), ainsi que, pour les applications militaires, sur le centre de Vaujours (Seine-et-Marne). La toxicité du métal a donc bien été prise en compte au CEA dès l'origine, tant par les moyens de protection que par les analyses et mesures *a posteriori*.

Biocinétique

La voie de pénétration principale est l'inhalation de poussières et d'aérosols. L'absorption pulmonaire représente le risque essentiel. Le béryllium se fixe sur des protéines plasmatiques et est transporté dans l'organisme, où il s'accumule dans le foie, les os, les reins et les ganglions lymphatiques. Mais sa distribution et son excrétion varient selon les propriétés physico-chimiques du composé inhalé. L'inhalation de béryllium métal est plus toxique que celle de l'oxyde. Le béryllium est peu absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal (formation de phosphates insolubles qui sont éliminés).

La pénétration par voie cutanée est également faible : elle est possible sur peau lésée, non sur peau saine. L'élimination, principalement urinaire, peut persister longtemps après l'exposition. La période biologique est longue : vingt ans après l'exposition, des traces de béryllium peuvent être retrouvées dans les urines. L'excrétion par voie urinaire étant très faible, habituellement moins de $2 \mu\text{g}/\text{L}$, des méthodes analytiques spécifiques ont dû être mises au point, utilisant par exemple la spectrométrie d'absorption atomique ou la spectrométrie de masse.

Des formes solubles très toxiques

Le béryllium et ses composés sont toxiques, principalement certaines formes solubles (fluorure ou sulfate). La relation dose-réponse n'est pas linéaire et présente des variations. D'après les résultats aux tests cutanés, la nature des lésions granulomateuses et la réponse au traitement par corticoïdes, l'hypothèse d'un mécanisme immuno-allergique est retenue actuellement, mais aucun antigène⁽²⁾ spécifique n'a été mis en évidence.

La réaction antigénique nécessite l'association avec une protéine ou une autre macromolécule. L'élévation des gammaglobulines et des réactions lymphocytaires

notées dans l'affection chronique confortent cette interprétation. Le test de transformation lymphoblastique permet de déceler la sensibilité au béryllium. L'effet carcinogène de ce métal a été démontré expérimentalement et il est considéré comme un carcinogène potentiel chez l'homme. La béryllose, enfin, est reconnue comme maladie professionnelle.

Pathologies liées au béryllium

Effets aigus

Les intoxications aiguës ou subaiguës par inhalation provoquent des atteintes des voies aériennes supérieures du type rhinopharyngite, des atteintes conjonctivales (larmolement), ainsi que des broncho-pneumopathies avec toux, difficulté respiratoire, parfois accompagnées d'une altération de l'état général (fièvre, fatigue). Des risques de cancers pulmonaires sont évoqués. L'image radiologique montre une fibrose diffuse et/ou un aspect micro-nodulaire.

La pénétration cutanée a lieu lors de lésions des téguments. Après une phase d'irritation, une réaction allergique apparaît, pouvant aller jusqu'à l'ulcération. L'évolution ultérieure vers le granulome (tumeur inflammatoire) sous-cutané peut se produire au bout de quelques mois.

Pathologies chroniques

La béryllose chronique peut se manifester 5, 10, voire 30 ans après l'exposition, parfois avec peu de symptômes et seulement des anomalies radiologiques ou bien des signes fonctionnels (toux, difficulté respiratoire), accompagnés de signes généraux (fatigue, amaigrissement...). Peuvent également être présents un retentissement cardiaque, une lithiase rénale avec hypercalciurie. Radiologiquement, l'image de fibrose évolue vers des opacités et des nodules inflammatoires.

Dans les formes plus sévères, les symptômes respiratoires sont majorés. Une augmentation de volume de la rate, du foie, des arthropathies peuvent être retrouvées, ainsi qu'une augmentation du volume des cellules sanguines par rapport à celui du sang et une élévation des protéines sériques (gammaglobulines).

Le syndrome obstructif respiratoire nécessite la prescription d'une corticothérapie.

Dans les formes très sévères, des pneumothorax (épanchement d'air dans la cavité pleurale) spontanés ont été décrits, et l'évolution vers la cachexie est possible.

Le suivi médical consiste essentiellement en une surveillance des paramètres sanguins, des dosages urinaires et de la fonction respiratoire (bilan fonctionnel et radiologique).

> Bernadette Bounolleau

Direction des sciences du vivant
CEA Siège (Paris)

(1) Un rapport du Service de protection contre les rayonnements précise, en 1963, le règlement applicable à la manipulation du béryllium et de ses composés. Des notes du Haut-commissaire à l'énergie atomique, en 1982 et 1987, ont eu pour objet les règles de protection pour la manipulation du béryllium et de ses composés.

(2) Antigène : molécule capable de provoquer une réponse immunitaire par induction d'anticorps.

B Les voies d'atteinte de l'homme

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

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

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

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

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

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

F Des rayonnements aux doses

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

A Radioactivité naturelle et radioactivité artificielle

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La **production d'énergie d'origine nucléaire**, pour l'ensemble de son cycle, ne représente qu'environ 0,007% de la radioactivité totale. La quasi-totalité des radionucléides reste confinée dans les réacteurs nucléaires et les installations du cycle du **combustible**. Dans un réacteur nucléaire, les réactions ayant lieu au sein du combustible conduisent à la formation de **transuraniens**. L'**uranium 238**, non **fissile**, peut capturer des neutrons, donnant notamment naissance à des isotopes du plutonium (²³⁹Pu, ²⁴⁰Pu de période **6 560 ans** et ²⁴¹Pu de période **14,4 ans**) et à de l'**américium 241** (432,7 ans). Les produits de fission les plus importants engendrés lors des réactions de fission de l'**uranium 235** (704 millions d'années) et du **plutonium 239** sont l'**iode 131**, le **césium 134**, le **césium 137**, le **strontium 90**



Laurence Médard/CEA

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

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

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

D Toxicité radiologique et toxicité chimique

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

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

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

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

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

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



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