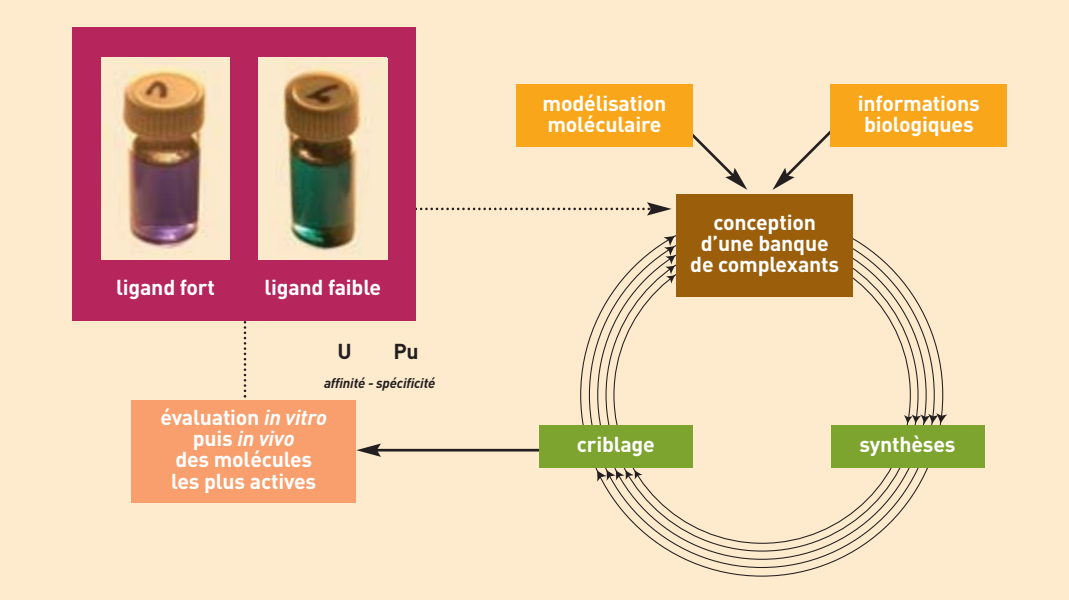
Les traitements actuellement disponibles pour décontaminer un individu ayant incorporé un ou plusieurs radionucléides sont rares et souvent peu efficaces. Deux approches, l'une chimique, l'autre pharmacocinétique, sont actuellement suivies par les chercheurs pour développer de nouveaux traitements.

Le CEA à la recherche **de nouveaux traitements**

L. Médard/CEA

Préparation au centre CEA de Saclay de liposomes, billes de lipides mélangées à des solvants dans lesquelles des principes actifs décorporants peuvent être encapsulés, afin de les diriger vers les sites de transfert et de dépôt de l'agent contaminant *in vivo*.

Dans la seconde partie du XXe siècle, le développement et l'exploitation de **radionucléides**, principalement dans l'industrie nucléaire, a conduit à considérer les risques encourus par les manipulateurs de ces composés toxiques. Les **contaminations internes** ont des conséquences sur la santé qui dépendent de l'**activité** incorporée, de la répartition dans les différents tissus et de la durée d'action de l'agent contaminant, cette dernière dépendant de sa **période effective**. Deux situations extrêmes sont observées : l'**incorporation** massive de césium 137 conduit à une **irradiation** de tous les tissus qui se manifeste dans les jours qui suivent par une destruction de la moelle osseuse et un syndrome aigu d'irradiation ; l'incorporation de radium 236 conduit à une rétention dans le squelette, qui se traduit des dizaines d'années plus tard par un cancer des os (**ostéosarcome**). La solution thérapeutique utilisée consiste essentiellement en l'administration d'agents **décorporants** qui vont accélérer l'excrétion du ou des radionucléide(s) ayant pénétré dans l'organisme. Ces agents sont des molécules **chélatantes** qui ont pour mission de former avec les radionucléides des **complexes** à la fois stables et facilement "excrétables" par l'organisme. Malheureusement, les traitements actuellement disponibles chez l'homme sont très peu nombreux et souvent peu efficaces. Par exemple, l'acide diéthylène triamine pentaacétique (DTPA) est le seul agent actuellement employé chez l'homme, après contamination par des **éléments transuraniens** et son efficacité est inégale suivant les radionucléides et leur



CEA

Figure.
Stratégie générale de conception de ligands susceptibles de complexer *in vivo* uranium et plutonium. Une sévère opération de criblage permet de vérifier que les molécules synthétisées répondent à certains critères.
En illustration : exemple d'un ligand fort de l'uranium, à gauche, et d'un ligand faible, à droite.

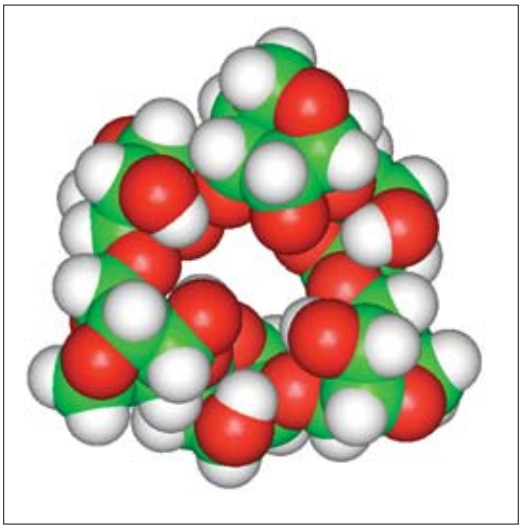
forme physico-chimique : il est efficace pour le piégage sanguin du plutonium et de l'américium, mais inefficace sur l'uranium et le neptunium.
Deux approches sont actuellement envisagées par les chercheurs pour développer de nouveaux traitements. La première est une approche chimique du problème, avec la recherche de nouvelles molécules douées d'un pouvoir chélatant plus élevé et plus sélectif (voir plus bas *Synthèse et criblage de nouveaux ligands des actinides*). La seconde approche est une approche pharmaceutique et **pharmacocinétique** du problème qui a pour objectif de faire coïncider la distribution de l'agent décorporant avec celle du contaminant pour une meilleure efficacité (voir *Approche pharmacocinétique et pharmaceutique*, p. 92). Ces deux approches ne sauraient exister sans le développement d'outils d'évaluation performants (voir *Les méthodes d'évaluation pharmacologiques*, p. 92).

CEA/DAM/df

Expérimentation *in vivo* chez le rat pour l'analyse du risque de cancers radio-induits. Après inhalation de substances radioactives sous forme d'aérosols, l'autopsie des animaux et l'analyse de leurs organes sensibles (foie, rein, poumon, etc.) permet de déterminer le type de tumeur qu'ils ont développé.

Synthèse et criblage de nouveaux ligands des actinides

L'objectif des chercheurs du CEA est de concevoir puis de synthétiser des **ligands** susceptibles de complexer ***in vivo*** les **actinides majeurs** (uranium et plutonium). Cette entreprise est ardue car les molécules synthétisées devront répondre à de nombreux critères : forte association avec le métal toxique, sélectivité par rapport aux **cations** biologiques, non-toxicité et bonne **biodisponibilité**. Pour tenter de résoudre ce problème difficile, ces chercheurs ont opté pour une approche innovante, désormais utilisée par l'industrie pharmaceutique pour la recherche de nouveaux médicaments. Elle est fondée sur l'association entre la synthèse organique et le criblage rapide de banques de molécules. Afin de concevoir de façon rationnelle la banque de ligands potentiels, il est nécessaire de mettre au point en amont des outils de **modélisation moléculaire** permettant de mieux comprendre et, à terme, de prédire les phénomènes de complexation d'un ion métallique tel que l'uranium en phase aqueuse. Cet outil théorique, couplé aux informations déjà obtenues



CEA

Modèle moléculaire de cyclodextrine[1] modifiée, étudiée pour la décorporation des métaux lourds.

(1) Cyclodextrine : molécule composée de plusieurs éléments de base, différents ou identiques (le plus souvent au nombre de six ou huit), associés en enchaînement et dont le motif de répétition est un sucre, le D-glucose (ou dextrose).

Cyrille Dupont/CEA

Ampoules de DTPA calcique, pour la décorporation des transuraniens ou des lanthanides. L'efficacité de nouveaux agents décorporants potentiels est systématiquement comparée à celle de cette molécule de référence.

sur les mécanismes d'intoxication par les **actinides**, permettra d'orienter la synthèse chimique (figure p. 91). Celle-ci fera appel à la synthèse classique de ligands hautement structurés tels que des dérivés de cyclodextrines[1], mais aussi à la chimie en mode "rapide" consistant à combiner différentes sous-unités complexantes sur des plates-formes structurales. La banque de molécules sera alors soumise à différents cribles rapides permettant de sélectionner les ligands conjuguant forte affinité et bonne sélectivité ***in vitro***. Après des études complémentaires (**spéciation**, toxicité…), l'efficacité des composés sélectionnés sera évaluée *in vivo*.

Approche pharmacocinétique et pharmaceutique

L'objectif de ces recherches est double. Dans un premier temps, il consiste à s'intéresser au devenir dans l'organisme (pharmacocinétique) des agents décorporants. Il est en effet fondamental de vérifier que ces agents soient capables d'accéder aux **compartiments** de transfert et de dépôt de l'agent contaminant, *in vivo*. Il est également important de connaître la cinétique de distribution de la molécule pour établir et optimiser les protocoles de décorporation. Dans un deuxième temps, il consiste à proposer des formulations pharmaceutiques originales permettant de diriger davantage le décorporant vers les sites de transfert et de dépôt de l'agent contaminant *in vivo*. Par exemple, les liposomes sont des formulations qui offrent toute une série de possibilités de vectorisation, notamment concentrer un médicament au niveau du foie ou augmenter sa **période biologique** dans la circulation sanguine et aussi améliorer son efficacité. Les liposomes sont des petites sphères creuses composées d'une bicouche lipidique de quelques centaines de nanomètres de diamètre. Le médicament s'insère dans la bicouche ou se trouve piégé dans la cavité aqueuse centrale selon sa liposolubilité.
Cette démarche a été récemment appliquée avec succès pour le DTPA, dont la pharmacocinétique a été étudiée chez le rat et modifiée grâce à une formulation galénique à base de différents liposomes[2]. Il a été possible d'étudier la distribution du DTPA dans les organes cibles du plutonium que sont le foie et l'os, et de modifier cette distribution de façon à augmenter le temps de contact entre le complexant et le radionucléide pour favoriser l'élimination de ce dernier. De plus, l'étude pharmacocinétique a permis d'optimiser le protocole de décorporation du plutonium, témoin de l'efficacité de l'encapsulation, et ainsi de limiter l'expérimentation animale, longue et onéreuse.

Les méthodes d'évaluation pharmacologiques

L'objectif est ici de mesurer l'efficacité de molécules décorporantes nouvellement synthétisées et de la comparer à celle de traitements de référence. Deux types d'approches sont développés, l'une *ex vivo*, l'autre *in vivo*, et concernent principalement l'uranium, le plutonium (Pu) et l'américium. L'évaluation du pouvoir chélatant d'une molécule vis-à-vis d'un contaminant peut être réalisée *ex vivo*. Préalablement, un isolement de différentes formes biochimiques du radionucléide est effectué à partir de l'isolement des compartiments biologiques cibles de l'élément, après contamination d'animaux (de rats principalement). Ainsi, après contamination par du Pu, chez le rat par exemple, du sang, le foie et des os (fémurs) sont prélevés, permettant d'isoler les complexes du Pu avec la **transferrine**, le compartiment cytosolique[3] des cellules du foie (stockant le Pu) et la matrice osseuse des fémurs fixant le **radioélément**. Les fractions ainsi obtenues sont ensuite mises en présence de différentes concentrations du chélateur à tester. L'affinité du nouveau décorporant est comparée à celle du DTPA (molécule de référence pour la décorporation du Pu) en mesurant le déplacement du radioélément de sa cible biologique vers la molécule décorporante.
Une autre méthode d'évaluation de l'efficacité d'une molécule décorporante peut être réalisée *in vivo*. Lors de ces expérimentations, des animaux de laboratoire sont contaminés par un radionucléide, puis différents traitements leur sont administrés. Les protocoles de ces traitements peuvent varier selon les doses de chélateur utilisées, leur forme galénique, les voies d'administration, la chronicité d'injection, etc. Suite à la contamination et aux traitements, les rats sont maintenus dans des cages à métabolisme permettant le recueil régulier des *excreta*. En fin d'expérience, un bilan des rétentions dans les principaux organes cibles du Pu et des excrétions par voies urinaire et fécale est réalisé. L'efficacité des différents traitements testés est comparée à un traitement de référence (exemple : DTPA, injection aiguë, une heure après contamination) en terme de variation de la rétention du radionucléide et de son excrétion.
Les tests réalisés *ex vivo* permettent de limiter l'expérimentation sur animaux aux seules molécules présentant une affinité, pour le contaminant, supérieure à celle de la molécule de référence. À l'aide des expérimentations *in vivo*, l'efficacité de nouveaux protocoles de traitement est évaluée, afin d'améliorer la décorporation des radionucléides.

> **Jean-Robert Deverre**[a], **Béatrice Le Gall**[b], **Henri Benech**[c] et **Frédéric Taran**[c]
Direction des sciences du vivant
(a) Service hospitalier Frédéric-Joliot (Orsay, Essonne)
(b) CEA centre de Bruyères-le-Châtel
(c) CEA centre de Saclay

(2) Dans le cadre d'une collaboration CEA/LRT, CEA/SPI et l'UMR 8612 de l'université Paris XI.

(3) Cytosolique : qui se rapporte au contenu principal du cytoplasme, à l'exclusion des organites membranaires tels que le réticulum endoplasmique et les **mitochondries**.

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.

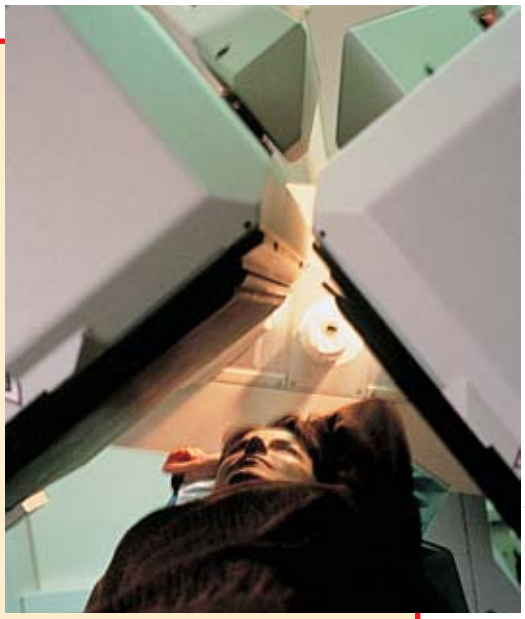
Lors de l'**accident de Tchernobyl** (Ukraine), survenu en 1986, la radioactivité totale rejetée dans l'atmosphère a été de l'ordre de 12 milliards de milliards de becquerels sur une durée de 10 jours. Des radionucléides appartenant à trois catégories ont été disséminés. La première est constituée des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