

La toxicologie nucléaire humaine

La toxicologie nucléaire humaine vise à étudier, dans le cas d'une incorporation dans l'organisme, le comportement et les effets biologiques néfastes des radionucléides (RN) et/ou d'éléments chimiques issus du fonctionnement normal ou d'une situation accidentelle des installations du cycle électronucléaire.

Comportement des radionucléides et toxiques chimiques

Qu'il s'agisse d'un RN ou d'un toxique chimique, il est nécessaire de connaître son cheminement dans l'organisme afin d'étudier ses effets biologiques. Différentes étapes sont à prendre en compte : sa pénétration au sein de l'organisme par une des portes d'entrée (ingestion, inhalation, passage transcutané ou blessure), son absorption⁽¹⁾ dans le sang, sa distribution et sa rétention au niveau des organes de dépôt (durée, fraction absorbée), et enfin son excrétion.

L'ensemble de ces étapes peut être schématisé par modélisation mathématique, aboutissant alors à un modèle biocinétique (voir figure). De plus, une meilleure connaissance des données scientifiques concernant ce RN permet ensuite d'affiner, puis d'obtenir le modèle le plus proche, physiologiquement parlant.

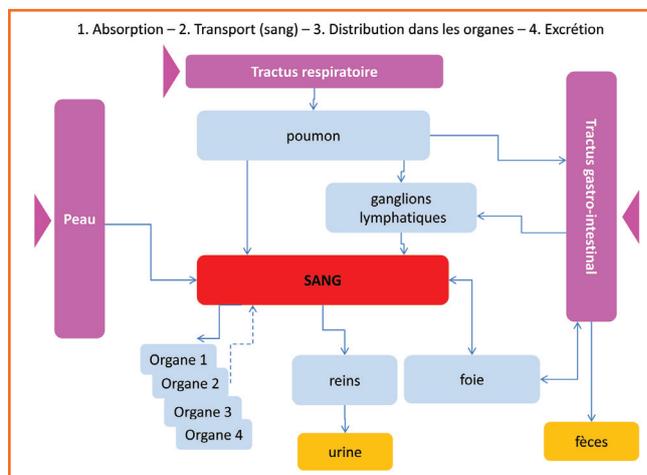
Modèles dosimétriques

Dans le cas d'un RN, l'enjeu est de pouvoir mesurer la dose radiologique interne, évaluée grâce au modèle dosimétrique, à la différence d'une dose externe plus facilement mesurée dans le cas d'une irradiation externe. Cela suppose de connaître les organes cibles (grâce au modèle biocinétique) dans lesquels le RN est susceptible de se déposer, ainsi que sa « carte d'identité » : spectre énergétique décrivant le(s) rayonnement(s) émis, activité spécifique (exprimée en Bq/g) et période radioactive physique. En effet, un RN incorporé au sein d'un organisme irradie les tissus pendant une durée variable selon le RN, en fonction de sa période physique et de sa rétention biologique dans les organes : on parle de la dose engagée.

Les mesures de la contamination interne corporelle par des RN émettant des rayonnements X et gamma (examens anthroporadiométriques) ou les dosages réalisés sur des excréta en présence de RN émetteurs alpha, bêta et gamma (analyses radiotoxicologiques) peuvent alors être interprétés en matière de dose radiologique engagée, calculée à l'aide des coefficients de dose, tenant compte de l'âge du sujet, et recommandés par la Commission internationale de protection radiologique (CIPR). Ces données relatives aux RN sont révisées par des organismes internationaux comme le Comité des Nations Unies évaluant les niveaux et les effets des rayonnements ionisants (UNSCEAR) et la CIPR.

Profil radiotoxicologique/toxicologique

Pour les rayonnements ionisants après exposition externe, les données sur les effets néfastes proviennent essentiellement d'études épidémiologiques humaines de la cohorte des survivants des bombardements d'Hiroshima



Schématisme du modèle biocinétique.

et Nagasaki. Pour un toxique chimique, les données sont généralement acquises dans le cadre d'études expérimentales sur des animaux. La démarche est donc d'identifier, pour un composé chimique spécifique, la dose la plus faible (DSEIO : dose sans effet indésirable observé) pour laquelle l'effet critique est observé sur l'organe le plus sensible. Un facteur d'incertitude est alors appliqué rappelant que les données expérimentales sont insuffisantes pour attribuer avec certitude un seuil de sécurité pour l'Homme.

Après incorporation interne, le profil de toxicité d'un RN ou d'un toxique chimique est certes défini par sa nature (et sa carte d'identité radioactive pour un RN), mais divers facteurs peuvent influencer sur sa toxicité tels que la forme physico-chimique du composé, sa spéciation, la quantité incorporée, la voie d'entrée, le mode de contamination (unique ou répété). Ainsi, un oxyde de plutonium, essentiellement insoluble, pénétrant dans l'organisme par inhalation sera d'abord nocif au niveau de la porte d'entrée : les poumons. En revanche, un nitrate de plutonium, incorporé par ingestion dans l'organisme, aura pour cibles principales le foie et le squelette.

Cependant, pour certains radionucléides, les données scientifiques sont insuffisantes. L'appartenance à une même famille dans la classification périodique des éléments est parfois utilisée pour expliquer ou supposer des analogies de comportement entre certains isotopes stables ou radioactifs, comme entre le césium et le potassium ou le strontium et le calcium. On pourrait également souligner le comportement identique des isotopes stables ou radioactifs de l'iode, impliquant un traitement rapide en cas de contamination radioactive, permettant d'éviter les conséquences pathologiques sur la thyroïde.

Dans une situation réelle de contamination, les composantes physiologiques de l'organisme hôte (âge du sujet, sexe, susceptibilité génétique, grossesse...) et son mode de vie (tabac, alcool...) seraient à prendre également en compte.

Évaluation de l'impact sanitaire

L'impact sanitaire d'un RN incorporé est évalué grâce au « calcul » de la dose radiologique équivalente engagée

aux différents organes cibles (en Sv). Ce système permet d'évaluer et de comparer, quelle que soit l'exposition et grâce à une grandeur unique, le risque d'effets à long terme de type cancer liés à une exposition à ce RN. Pour les toxiques chimiques, la relation dose-réponse est établie pour un composé chimique donné en fonction du mode d'exposition.

Réalité et incertitudes sur les faibles doses

Les mesures de surveillance de la radioactivité réalisées autour des installations nucléaires permettent d'évaluer l'impact sanitaire pour la population⁽²⁾.

Dans les conditions normales de fonctionnement de ces installations, les doses correspondantes sont inférieures de plusieurs ordres de grandeur à l'irradiation naturelle moyenne annuelle, qui est de 2,9 mSv en France. Ces doses se situent dans la zone dite des faibles doses pour les rayonnements ionisants, dont le seuil retenu est de 100 mSv pour une dose aiguë ou cumulée sur une année. Les études épidémiologiques humaines issues de la cohorte des survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki ont en effet permis de mettre en évidence une augmentation du nombre de cancers par rapport au taux de base, pour des doses supérieures à cette valeur. En revanche, il n'a pas été observé d'augmentation des effets héréditaires dans cette cohorte. Cependant, ces données de référence, datant de plusieurs décennies, représentent l'analyse d'expositions aiguës multiples (explosion, chaleur, rayonnements ionisants et incendie) d'individus de tous âges.

Pour les doses inférieures à 100 mSv, le risque est calculé par extrapolation de ces données obtenues à doses élevées, selon l'hypothèse retenue du modèle linéaire sans seuil. Ce modèle mathématique a été adopté par la réglementation, dans un but de radioprotection, afin de ne pas sous-estimer les effets nocifs des rayonnements ionisants. Ce choix est controversé en particulier par l'Académie des sciences française, qui met en avant des données acquises en radiobiologie plutôt en faveur d'un modèle linéaire à seuil.

Exposition chronique voire combinée

Les situations d'exposition potentielle en fonctionnement normal des installations nucléaires ou faisant suite à un accident correspondraient davantage à une exposition chronique, impliquant des contaminations répétées sur le long terme. Comme la fréquence des effets aléatoires observés est proportionnelle à la dose absorbée, notamment pour une irradiation externe, la radioprotection suppose l'additivité des doses. Par ailleurs, dans le cas d'une contamination interne chronique à faible dose, le comportement du RN dans l'organisme hôte peut différer du cas de la contamination aiguë, unique à forte dose. Enfin, un RN peut présenter une toxicité chimique pouvant se manifester pour des concentrations sans toxicité radiologique, non prise en compte dans ce schéma⁽³⁾.

De plus, les situations réelles ont mis en évidence des expositions simultanées à plusieurs RN. Or la contamination interne par plusieurs RN à faible concentration pourrait être à l'origine d'effets non seulement additifs mais éventuellement antagonistes ou multiplicatifs. Enfin, certaines situations

radiologiques accidentelles ont également mis en jeu des polluants chimiques. Des données relatives à des polluants environnementaux soulignent l'importance de la prise en compte des effets « cocktail » afin de protéger correctement la population des effets métaboliques, notamment sur le fœtus et les jeunes enfants⁽⁴⁾. En effet, de faibles doses de polluants, de l'ordre de celles qui sont considérées sans effet pour l'homme, ne sont en réalité pas négligeables lorsqu'il s'agit d'une exposition chronique à un mélange de polluants⁽⁵⁾.

La complexité du sujet incite à se pencher, non pas uniquement sur les effets toxiques des polluants, mais aussi à identifier les voies biologiques, notamment métaboliques, pouvant être associées au déclenchement des effets nocifs. À ce titre, les méthodes de criblage à haut débit présentent un intérêt particulier pour caractériser la toxicité d'une combinaison de polluants. En effet, elles peuvent permettre d'explorer l'implication éventuelle de polluant(s) qui pourrai(en)t agir selon un mécanisme commun ou bien déclencher le même effet, incitant alors à les considérer comme des toxiques cumulatifs. Ces méthodes pourraient également être utilisées afin d'évaluer la toxicité globale de polluants dans une situation réelle, plutôt que d'évaluer individuellement leurs effets. De plus, elles pourraient aussi permettre la mise en évidence de biomarqueurs d'effets.

Notes

- (1) Après ingestion, la fraction absorbée dans le sang est comprise entre 0 et 1 selon le RN et la forme chimique : 0,002-0,02 pour l'uranium ; 0,00001-0,0005 pour le plutonium ; 1 pour l'iode.
- (2) Pour l'année 2016, l'exposition totale du public due aux opérations d'assainissement et de démantèlement des installations nucléaires du CEA/Fontenay-aux-Roses, toutes voies confondues, est au maximum égale à $8,5 \cdot 10^{-6}$ mSv/an, valeur très inférieure (d'un facteur 120 000) à la limite réglementaire d'exposition pour le public qui est de 1 mSv/an (*Lettre environnement site Paris-Saclay, centre de Fontenay-aux-Roses, juin 2017*).
- (3) Dans le cas d'un RN de période radioactive relativement « courte », la radiotoxicité prime sur la toxicité chimique (cas du plutonium 239, période 24 000 ans), alors que pour un RN de période supérieure à un million d'années (cas de l'uranium 238, période 4,5 milliards d'années), la toxicité chimique prime sur la radiotoxicité.
- (4) L'accident majeur de Tchernobyl survenu en 1986 a apporté des enseignements importants sur le rôle joué par les iodes radioactifs (ayant contaminé le lait de vache consommé par des enfants peu après l'accident). En revanche, le rôle du césium, parfois présent dans l'alimentation des populations se nourrissant de denrées produites localement, est beaucoup plus discuté. La petite taille des populations suivies et l'absence de mesures anthroporadiométriques constituent des limites à l'interprétation causale.
- (5) Certaines populations vivant près de la rivière Tetcha (ex URSS) ont subi des pollutions diverses suite à la dispersion non maîtrisée de rejets radioactifs à partir du complexe de Mayak dans les années 1950. Ces populations ont subi une irradiation externe, des contaminations internes par un mélange de RN (notamment du strontium 90), mais aussi probablement dans certains cas, des contaminations par des polluants chimiques. Leur suivi a mis en évidence une augmentation du risque de cancer solide et de leucémie, compatible avec des effets radiotoxiques du strontium. Cependant, d'autres maladies non cancéreuses ont été décrites, dont les origines pourraient ne pas être attribuées aux seuls RN.

Références

- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR), www.unscear.org
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, *Using 21st Century Science to Improve Risk-Related Evaluations*, The National Academies Press, 2017.

Cette fiche a été préparée par **Florence Ménétrier**, responsable de l'Unité d'expertise en toxicologie nucléaire du CEA, CEA/DRF/D3P/Unité PROSITON (Protection sanitaire contre les rayonnements ionisants et toxiques nucléaires), Fontenay-aux-Roses (florence.menetrier@cea.fr).

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par un comité éditorial mené par Jean-Pierre Foulon et Séverine Bléneau-Serdel (contact : bleneau@lactualitechimique.org). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org/spip.php?rubrique11.