

## FOCUS

L'ENDOTHÉLIUM *vasculaire*,  
*une cible de choix pour*  
AMÉLIORER *les traitements*  
par RADIOTHÉRAPIE?



### AVANCÉES

Démantèlement  
de Fukushima:  
caractériser les aérosols  
issus de la découpe  
du corium



### FORMATION

La régulation  
de la sûreté nucléaire  
de 1945 à aujourd'hui

# STRUCTURER LA RECHERCHE PRÉCLINIQUE POUR OPTIMISER LA RADIOTHÉRAPIE



Photo: Le bar Bio&M&S

Les pratiques de radiothérapie en routine imposent l'optimisation des doses délivrées au volume tumoral cible, de façon à obtenir la meilleure efficacité thérapeutique tout en réduisant « autant que possible » la dose délivrée au tissu sain environnant la tumeur. Néanmoins, une proportion limitée de patients développent des effets secondaires invalidants.

L'IRSN développe des recherches pour comprendre, prédire et pronostiquer ces effets indésirables des radiothérapies et le cas échéant les traiter. Ces travaux

ont notamment montré, comme l'explique le focus de ce numéro d'Aktis, le rôle central de l'inflammation et de l'endothélium dans la réponse différentielle tissu sain/tumeur aux rayonnements ionisants. Multidisciplinaire, associant biologistes, physiciens, dosimétristes, modélisateurs, experts en radioprotection médicale et cliniciens, ces recherches nourrissent l'excellence de l'expertise de l'IRSN en radioprotection médicale.

Menées dans un partenariat historique avec l'Institut Gustave Roussy, ces recherches s'ouvrent également vers d'autres partenaires du monde médical. Le but est que ces travaux alimentent l'optimisation des pratiques en oncologie-radiothérapie et qu'ils contribuent à une radioprotection maîtrisée dans le domaine médical au bénéfice des patients.

Dans ce même but, l'IRSN œuvre au plan national au sein du projet RADIOTRANSNET<sup>(1)</sup>, initiative soutenue par l'Institut national du cancer et coordonnée par la SFRO et la SFPM<sup>(2)</sup>, et au niveau européen au sein de la plateforme EURAMED<sup>(3)</sup> pour structurer les efforts nationaux de recherche fondamentale et translationnelle en oncologie-radiothérapie. Avec un objectif fondamental, pour la recherche comme pour la radioprotection médicale : créer un agenda de recherches stratégiques portant sur ce domaine à l'interface de la radiothérapie et de la radiobiologie, et favorisant les interactions scientifiques et cliniques.

## Jean-Christophe Niel,

Directeur général de l'IRSN

<sup>(1)</sup> <http://radiotransnet.fr/index.php/projet/>

<sup>(2)</sup> SFRO = Société française de radiothérapie oncologique ; SFPM = Société française de physique médicale

<sup>(3)</sup> EURAMED = plateforme européenne « European Alliance for Medical Radiation Protection Research »

Aktis est la lettre d'information scientifique de l'IRSN. Elle présente les principaux résultats de recherches menées par l'Institut dans les domaines de la radioprotection, de la sûreté et de la sécurité nucléaire. Gratuite, elle est aussi diffusée sous forme de mail. Éditeur IRSN - standard : +33 (0) 1 58 35 88 88 - [www.irsn.fr](http://www.irsn.fr) - Directeur de la publication : Jean-Christophe Niel - Directeur de la rédaction : Patrice Bueso - Rédactrice en chef : Sandrine Marano - Comité de lecture : Jean-Michel Bonnet, Nathalie Lemaître - Comité éditorial : Gauzelin Barbier, Jean-Michel Bonnet, Aleth Delattre, Audrey de Santis/UMAPS, Céline Dinocourt, Richard Gonzalez, Christine Goueddranche, Nathalie Lemaître, Sandrine Marano, Pascale Monti - Rédaction : Sandrine Marano - Réalisation : [www.grouperougevif.fr](http://www.grouperougevif.fr) - 26051 - Impression : Handi-Print, certifiée Imprim'Vert - ISSN : 2 110-588 - Droits de reproduction sous réserve d'accord de notre part et de mention de la source. Conformément au règlement (UE) général de protection des données (RGPD) n° 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016, entré en vigueur le 25 mai 2018 et conformément à la loi n° 2018-493 relative à la protection des données personnelles. Toutes les données personnelles collectées directement ou indirectement dans le cadre de la lettre AKTIS sont traitées aux fins de mise à disposition de la lettre AKTIS. Les utilisateurs sont informés qu'ils disposent d'un droit d'accès, de modification, de suppression et d'effacement des informations personnelles les concernant. Ces droits peuvent être exercés sur simple demande écrite auprès de IRSN/DSDP/BC25 BP17 92262 Fontenay-aux-Roses

## SOMMAIRE

### ÉDITO

Jean-Christophe Niel

### AVANÇÉES DE LA RECHERCHE

PAGE 3

- Démantèlement de Fukushima : caractériser les aérosols issus de la découpe du corium par une technique laser
- Effets radio-induits, hérédité et épigénétique

### FOCUS

PAGE 6

L'endothélium vasculaire, une cible de choix pour améliorer les traitements par radiothérapie ?

### FORMATION

PAR LA RECHERCHE

PAGE 9

- La régulation de la sûreté nucléaire de 1945 à aujourd'hui
- La mobilité de l'uranium dans les sédiments en aval des sites miniers

### VIEW DE LA RECHERCHE

PAGE 11

- Thèses
  - *Mathias Roger a remporté le concours « 3 minutes pour une thèse »*
  - *Appel à candidature*
  - *Les dernières soutenances*
- Publication
  - *Éléments de sûreté nucléaire - Les réacteurs de recherche*

### Glossaire <sup>GL0</sup>

PAGE 12

Photo de couverture - Fluorescence (vert) induite par irradiation, associée à des radicaux glycosylés liés aux protéines membranaires des cellules endothéliales (noyau en bleu)

© Scientific Reports (2017) 7:5290

# DÉMANTÈLEMENT de Fukushima: caractériser les AÉROSOLS issus de la DÉCOUPE du corium par une technique LASER

Huit ans après l'accident nucléaire survenu à Fukushima-Daiichi, les autorités japonaises ont commencé le démantèlement du site et se préparent à récupérer les cœurs des réacteurs endommagés, pour certains partiellement fondus en un mélange appelé corium. L'IRSN participe sur les aspects de métrologie et de physique des aérosols à l'évaluation de la faisabilité de l'une des techniques envisagées pour cela: la découpe par laser. En identifiant la quantité et les caractéristiques des aérosols qui seront mis en suspension pendant les opérations de découpe laser, l'Institut contribuera à évaluer le risque radiologique pour les hommes et pour l'environnement en situation normale et en cas de perte du confinement du chantier de démantèlement.

Les autorités japonaises envisagent de démanteler à partir de 2021 les réacteurs endommagés de la centrale de Fukushima-Daiichi, accidentée le 11 mars 2011. Ce chantier représente un défi technique important dans la mesure où le cœur de chacun des trois réacteurs en fonctionnement au moment de l'accident a été gravement endommagé et a largement fondu: le corium, mélange des composants du cœur et de structures fondus, doit être récupéré et conditionné alors qu'il est difficilement accessible, répandu sous le réacteur et mélangé à du béton qu'il a érodé ou partiellement emprisonné dans les cuves, et extrêmement radioactif.

Le ministère japonais de l'Economie, du Commerce et de l'Industrie (METI - Ministry of Economy, Trade and Industry) a lancé en 2014, via le Mitsubishi Research Institute (MRI), un appel d'offres international pour développer des techniques de récupération. L'un des projets sélectionnés est une technique de découpe par laser portée par la société ONET Technologies et par le CEA avec un partenariat de l'IRSN sur les aspects d'aérocontamination. L'Institut apporte son expertise en simulation numérique et en physique et métrologie des aérosols pour caractériser les particules générées par cette technique. En effet, ces informations sont nécessaires pour simuler la dispersion des aérosols et apporter ainsi les connaissances qui permettront à l'exploitant de définir les meilleures dispositions pour assurer leur confinement et éviter autant que possible leur dissémination dans l'environnement.

Pour limiter la dispersion des aérosols, la découpe sera réalisée sous eau lorsque la zone concernée le permettra; sinon, elle sera réalisée sous air. Une première phase d'essais de découpe laser a été réalisée sur l'installation Delia du CEA à Saclay entre février 2016 et mars 2017, dans les deux situations, sous eau et à l'air, avec des matériaux simulants<sup>(1)</sup> (donc non radioactifs) du corium mis au point par le CEA Cadarache. L'instrumentation mise en place par l'IRSN sur l'installation Delia a permis de caractériser les aérosols mis en suspension lors de la découpe laser en termes de concentration massique, de distribution granulométrique, de morphologie et de composition physico-chimique,



Résultat de la découpe par laser d'un morceau de simulant de corium hors cuve.

© IRSN



CEA, ONET  
Technologies

## CONTACTS

**Emmanuel Porcheron**  
emmanuel.  
porcheron@irsn.fr  
Laboratoire de physique  
et de métrologie des  
aérosols - LPMA

**Thomas Gélain**  
thomas.gelain@irsn.fr  
Laboratoire d'études  
et de modélisation  
en aérodispersion et  
confinement - Lemac

<sup>(1)</sup> Dans ces matériaux simulants, l'uranium est remplacé par l'hafnium, le plutonium par le cérium et les crédius de fission par leurs isotopes naturels.

## PUBLICATIONS

• Porcheron E. et al.  
« Fukushima Dai-ichi fuel debris retrieval: analysis of aerosol emission and dispersion during simulants laser cutting » conference DEM 2018 - *Dismantling Challenges: Industrial Reality, Prospects and Feedback Experience* - France, Avignon - 22-24 octobre 2018.



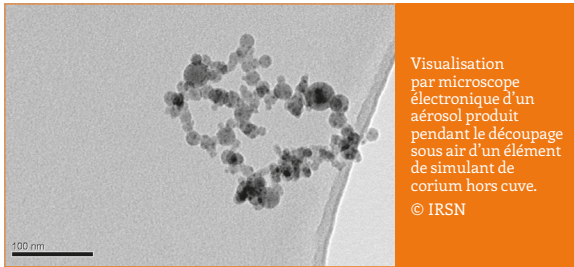
• Porcheron et al.  
« Study of spray scrubbing as mitigation means against aerosol dispersion during the Fukushima Dai-ichi fuel debris retrieval », *ICONE 27*, 2019.

<sup>(a)</sup> L'efficacité d'épuration dépend des mécanismes physiques qui régissent les interactions des aérosols dans les bulles de gaz avec leur surface, dans le cas du pool scrubbing, et avec les gouttes d'eau dans le cas du spray scrubbing. Ces mécanismes sont classés par effets mécaniques (impaction, interception et diffusion Brownienne), phorétiques (thermophorèse et diffusiphorèse) et électrostatiques. Les paramètres les plus influents pour les modèles décrivant ces mécanismes sont la taille et la vitesse des aérosols, des bulles de gaz et des gouttes d'eau.

données nécessaires à l'analyse de la production des aérosols générés par la découpe laser. La taille des aérosols émis est importante à connaître, en particulier pour évaluer l'efficacité du confinement qui utilise des dispositifs de filtration à haute efficacité. Ceci suppose de comprendre les conditions et les mécanismes physiques qui influencent cette taille. Les mesures obtenues montrent que les caractéristiques des aérosols évoluent selon que le type de simulant représente le corium en cuve ou hors cuve (respectivement sans ou avec du béton dans le corium). En raison, notamment, de la température de fusion plus élevée du corium en cuve, les aérosols produits par le laser lorsqu'il vaporise la matière ont une concentration plus élevée qu'avec le corium hors cuve ; ceci favorise l'agglomération des aérosols. A noter que pour les deux types de corium, le diamètre moyen des aérosols émis est globalement proche du minimum d'efficacité des systèmes de filtration de type THE (très haute efficacité).

émises pendant la découpe laser se disperseront dans l'enceinte du piedestal réacteur.

La seconde phase de développement de cette technique, d'avril 2017 à mars 2019, s'est intéressée à de nouvelles configurations de découpe laser. Il s'agissait de proposer et d'optimiser des dispositions pour limiter la dispersion des aérosols *via* des systèmes de capture en champ proche de ces derniers. Cette seconde phase visait aussi à étudier les mécanismes d'épuration des gaz chargés en aérosols soit sous eau, par les bulles produites par le découpage (pool scrubbing), soit dans l'atmosphère par le lessivage, *via* les gouttes d'un système d'aspersion (spray scrubbing). L'efficacité d'épuration de ces systèmes a ainsi été évaluée dans les conditions représentatives de la découpe laser sur le site de Fukushima-Daiichi afin de déterminer la fraction d'aérosols résiduelle qui devra ensuite être traitée par filtration.



Visualisation par microscope électronique d'un aérosol produit pendant la découpe laser sous air d'un élément de simulant de corium hors cuve.  
© IRSN

Pour développer un modèle<sup>(2)</sup> prédictif du rejet d'aérosols pendant la découpe laser avec spray ou sous eau, de nouvelles expériences ont été réalisées dans l'installation Tosqan<sup>(3)</sup> de l'IRSN à Saclay. Les mécanismes d'interaction entre les aérosols, les bulles de gaz générées par l'utilisation de l'outil de découpe laser, et les gouttes d'aspersion d'un spray ont été analysés. Dans le cas de la découpe sous eau, un écoulement multiphasique (eau, air et aérosols) représentatif de ce qui se produirait a été simulé et caractérisé dans Tosqan. Ceci a permis aux chercheurs de l'IRSN d'adapter un modèle analytique connu de transfert de particules dans une colonne de bulles afin de quantifier l'efficacité d'épuration par bullage. Les caractéristiques des bulles (taille et vitesse) obtenues dans Tosqan ont été utilisées dans ce modèle pour évaluer l'efficacité de capture des aérosols en fonction de la hauteur d'eau. Les résultats du modèle montrent un accord très satisfaisant avec ceux des expériences sur l'installation Delia pour des hauteurs d'eau allant de 0,35 m à 5,6 m. Pour la hauteur d'eau maximale (5,6 m), la concentration en aérosols dans l'air est réduite de 75 % environ par rapport à des opérations de découpe conduites sous air. Pour rabattre la fraction aérosols résiduelle, si la découpe se déroule sous eau, des systèmes de spray seraient donc également utiles. Ce travail se poursuit pour tenir compte de la composition chimique des aérosols, ce qui permettra de compléter l'évaluation du risque par celle du taux de radionucléides qui pourraient être relâchés lors des opérations de découpe par laser.

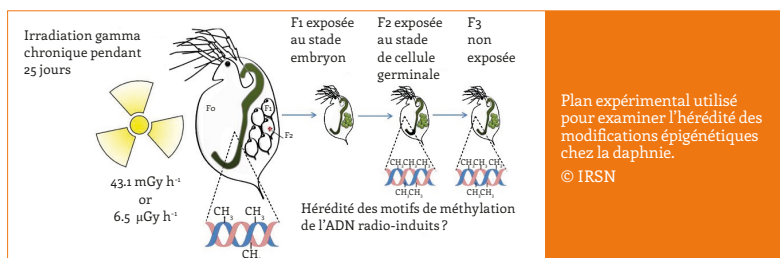
<sup>(b)</sup> L'installation Tosqan est une cuve de 7 m<sup>3</sup> et de 4,8 m de haut, qui peut être remplie d'eau et différents gazensemencés en aérosols peuvent y être injectés. Conçue pour étudier les écoulements multiphasiques, elle est équipée d'instruments de diagnostics optiques tels que des systèmes de mesure de la vitesse de l'écoulement à haute fréquence (PIV - Particle image velocimetry) et de mesure de la taille des bulles et des gouttes (Interférométrie laser et ombroscopie).

L'influence des conditions de découpe, sous air ou sous eau, a pu également être quantifiée : le diamètre des particules est en moyenne plus grand sous eau. Ceci peut s'expliquer notamment par le fait que la configuration sous eau, en créant une bulle d'air dans la zone d'interaction du laser avec la matière, y favorise le confinement des aérosols et par conséquent, leur agglomération. D'autres caractéristiques des particules, comme leur morphologie de type fractal, ont aussi été étudiées au microscope électronique (TEM et SEM) pour mieux comprendre leur processus de formation. Enfin, ces résultats ont été utilisés pour simuler numériquement la dispersion d'aérosols sous air dans une géométrie représentative du puits de cuve d'un réacteur à eau bouillante (type des réacteurs du site de Fukushima-Daiichi). Cette simulation, utilisant des modèles développés par l'IRSN, a montré que, sous air et en l'absence de dispositifs spécifiques de confinement des aérosols, 99 % des particules



# Effets RADIO-INDUITS, HÉRÉDITÉ et ÉPIGÉNÉTIQUE

L'IRSN mène des recherches pour mieux comprendre les mécanismes qui gouvernent les effets induits par l'exposition aux rayonnements ionisants pour des doses faibles à modérées. Des effets transmissibles à travers quelques générations ont été observés chez des invertébrés : sont-ils liés à la génétique ou à l'épigénétique ?



Les recherches menées à l'IRSN ont montré que les effets induits par une irradiation gamma chronique à des doses faibles à modérées augmentent en sévérité au fil de générations chez la daphnie ou le vers nématode, ce qui suggère l'héritabilité d'un dommage. Concernant les dommages qui touchent la séquence de l'ADN (et qui peuvent donc modifier l'information génétique transmise à la descendance), plusieurs mécanismes ont déjà été décrits. Or, d'autres mécanismes transmissibles n'affectant pas cette séquence pourraient être impliqués. Ainsi, la méthylation de l'ADN, processus épigénétique<sup>GL0</sup> dont on observe la modification chez des grenouilles et des pins sylvestres dans les zones contaminées de Tchernobyl et Fukushima, pourrait jouer un rôle. Durant sa thèse, Marie Trijau vient de mettre en évidence, pour la toute première fois, que des modifications de la méthylation<sup>GL0</sup> de l'ADN étaient transmises d'une génération de daphnies exposées au rayonnement gamma à sa descendance.

La doctorante a exposé des groupes de daphnies à des débits de dose de rayonnement gamma de 6,5 µGy.h<sup>-1</sup> et 41,3 mGy.h<sup>-1</sup> (1 et 2) de manière chronique pendant 25 jours. Le premier débit de dose correspond à certaines zones contaminées de Tchernobyl ; le second, à un débit de dose élevé pour lequel une toxicité génétique et sur la reproduction ont déjà été démontrées au laboratoire. Quatre

générations ont été examinées : F0, la génération exposée tout au long de sa vie ; F1, exposée au stade embryonnaire intra-F0 ; F2, exposée au stade cellulaire germinale dans les embryons F1 ; et F3, première génération à ne pas avoir été exposée au rayonnement. D'une part, les effets sur la survie, la croissance et la reproduction ont été quantifiés ; d'autre part, l'ADN des générations F0, F2 et F3 a été extrait pour analyser la méthylation.

Des effets sur la reproduction ont bien été observés dans la génération F0 exposée à la plus forte dose, mais pas dans les générations suivantes. En revanche, de nombreuses modifications de la méthylation de l'ADN ont été identifiées sur des séquences d'ADN spécifiques dans toutes les générations analysées, et ce, indépendamment de la dose reçue. Certaines de ces modifications, communes à toutes les générations y compris F3, démontrent que les profils de méthylation acquis pendant l'irradiation peuvent être transmis aux générations non exposées, probablement *via* les cellules germinales<sup>GL0</sup>. De plus, les gènes concernés par ces modifications sont connus pour avoir un rôle dans la réponse des organismes aux rayonnements ionisants.

Reste à vérifier si ces profils de méthylation peuvent être retrouvés en situation d'exposition *in situ*, à Tchernobyl par exemple, et s'ils sont associés à une plus grande radiorésistance ou une plus grande radiosensibilité.

 Prof. Karel De Schampelaere et Dr. Jana Asselman du Laboratoire de Toxicologie Environnementale et d'Ecologie Aquatique de l'Université de Gand (Belgique).

## CONTACT

Frédéric Alonzo  
frederic.alonzo@irsn.fr

Laboratoire de recherche sur les effets des radionucléides sur les écosystèmes - Leco

(1) µGy.h<sup>-1</sup> = microgray par heure ; mGy.h<sup>-1</sup> = milligray par heure.

(2) le second débit de dose est en dehors du domaine des faibles doses définies comme étant inférieur à 100 mGy ou à 0,1 mGy.h<sup>-1</sup>.


## PUBLICATIONS

• Trijau M. et al. « Transgenerational DNA methylation changes in *Daphnia magna* exposed to chronic γ irradiation » *Environmental Science and Technology*, 2018, 52 (7), pp 4331-4339.



• Approche moléculaire et mécanisme de la réponse transgénérationnelle lors d'une irradiation gamma chronique chez le cladocère *Daphnia magna*, thèse soutenue par Marie Trijau le 18 décembre 2018 au CEA Cadarache.

## L'ENDOTHÉLIUM vasculaire, une cible de choix pour AMÉLIORER les traitements par RADIOTHÉRAPIE?

 Department of Molecular, Cell, and Developmental Biology (University of California, Los Angeles), Département de pathologie (CHU de Rouen), Unité de biologie cellulaire et cancer (Institut Curie, Paris), Unité de glycobiochimie structurale et fonctionnelle (Université de Lille), Département de radiothérapie (Institut de cancérologie de l'Ouest, Nantes Saint-Herblain) et Département Oncology and New Concept (Centre de cancérologie et d'immunologie Nantes-Angers, Nantes)

### CONTACTS

**Olivier Guipaud**  
olivier.guipaud  
@irsn.fr

**Fabien Milliat**  
fabien.milliat  
@irsn.fr

Laboratoire de radiobiologie des expositions médicales - LRMed

La radiothérapie est une technique de choix pour traiter une grande variété de cancers ainsi que certaines tumeurs bénignes. Les doses délivrées à la tumeur résultent d'un équilibre entre l'efficacité du traitement de la tumeur et la protection des tissus sains environnants. Pour rendre la radiothérapie plus efficace, les recherches visent soit à augmenter la nocivité du rayonnement sur le cancer, soit à faire décroître l'effet délétère du rayonnement sur les tissus sains, soit les deux. Ces approches passent par le décryptage des mécanismes moléculaires qui entraînent l'altération de grandes fonctions biologiques au niveau cellulaire et tissulaire, et peuvent, pour les tissus sains, conduire à la fibrose ou à la nécrose. Dans ses recherches, l'IRSN met l'accent sur la compréhension fine des réponses vasculaire et immunitaire dans le développement de la fibrose radio-induite, et notamment sur le rôle de l'endothélium vasculaire<sup>GLO</sup>. Un article de synthèse a été récemment publié par des chercheurs de l'Institut, en collaboration avec des radiothérapeutes de Nantes, pour faire le point sur ce sujet, qui s'inscrit dans un projet récemment lancé sous l'égide de l'Institut national du cancer.

Au-delà d'une certaine dose, les rayonnements ionisants utilisés en radiothérapie créent des dommages aux tissus, cancéreux ou non, voire les détruisent. Ces effets sont recherchés pour les zones cancéreuses mais doivent être évités pour les zones saines. Les dommages résultent du dépôt de l'énergie du rayonnement dans les cellules. Le processus commence dès l'irradiation et peut se poursuivre très longtemps, pouvant provoquer des symptômes cliniques des mois ou des années après la radiothérapie dans les tissus sains environnant la tumeur. Les effets induits sont de plusieurs types, cellulaires, inflammatoires, immunitaires ou structuraux, et peuvent conduire à une lésion chronique des tissus et *in fine* à leur fibrose, voire leur nécrose. Ainsi que l'ont montré des recherches réalisées dans divers laboratoires, et notamment à l'IRSN, l'un des compartiments biologiques clés dans cette cascade d'effets est l'endothélium vasculaire<sup>GLO</sup>, cette couche de cellules attachées les unes aux autres, constituant la paroi intérieure des vaisseaux sanguins et lymphatiques. L'endothélium représente donc une cible intéressante pour, dans le futur, améliorer une radiothérapie à effet différencié, c'est-à-dire affaiblissant le cancer et rendant les tissus sains plus résistants.

Les rayonnements ionisants ont de multiples effets sur l'endothélium (voir la figure), et induisent ainsi une réponse inflammatoire dans les organes et les tumeurs. La réponse globale des cellules endothéliales couvre un large éventail de changements moléculaires<sup>(1)</sup> qui peuvent contrôler les caractéristiques et le fonctionnement de ces cellules, et agir sur la réponse immunitaire.

### Apparition accrue de molécules d'adhésion

Lorsqu'on étudie les effets des irradiations abdomino-pelviennes à l'aide de modèles précliniques animaux<sup>(2)</sup>, l'un des principaux effets est la mort des cellules endothéliales (par apoptose), qui a été reliée à des effets toxiques aigus au niveau de l'intestin. Mais les cellules endothéliales survivantes à l'irradiation, en participant au développement de caractères dysfonctionnels des vaisseaux, pourraient également être impliquées dans des effets toxiques à long terme. Par exemple, une sénescence des cellules endothéliales (démontrée *in vitro*) pourrait induire une inflammation chronique et la perturbation de la structure et de la fonction des tissus (thèse à l'IRSN de Frédéric Soysouvanh, 2019).

Un autre effet important de l'irradiation sur les vaisseaux sanguins, identifié notamment

<sup>(1)</sup> Les changements moléculaires interviennent aux niveaux transcriptionnel, traductionnel et post-traductionnel et impactent à la fois le phénotype des cellules et le microenvironnement par la production et la sécrétion de facteurs solubles tels que les espèces réactives oxygénées (ROS), les espèces réactives azotées (RNS), les chimiokines, les cytokines et les facteurs de croissance.

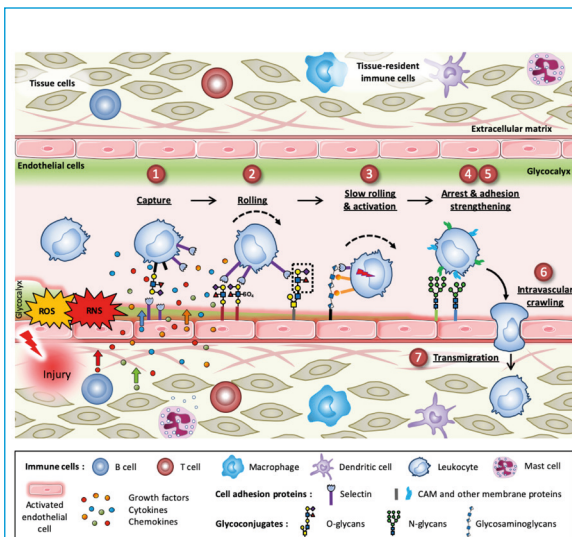
<sup>(2)</sup> Une grande partie des recherches de l'IRSN se sont concentrées sur ce type de d'irradiations pour modéliser les effets secondaires de la radiothérapie.

grâce à des travaux de l'IRSN, est l'activation de l'endothélium vasculaire. Celle-ci se traduit en particulier par l'apparition accrue, à la surface des cellules endothéliales, de molécules d'adhésion : ces protéines ont le rôle de capter les cellules du système immunitaire<sup>(3)</sup> circulant dans le vaisseau afin qu'elles participent à la réparation des lésions. Or une irradiation à forte dose peut endommager les cellules endothéliales, entraîner un dysfonctionnement du tonus vasculaire et une activation chronique de la coagulation et du système immuno-inflammatoire. Un doctorant de l'IRSN, Cyprien Jaillat, a notamment montré que l'irradiation modifie la nature des sucres (glycosylation) portés par ces protéines à la surface des cellules endothéliales<sup>(4)</sup>. Ces changements stimulent les interactions entre les cellules endothéliales et les monocytes<sup>(3)</sup> et accroissent leur adhésion.

### Rôle clé dans le développement d'une fibrose

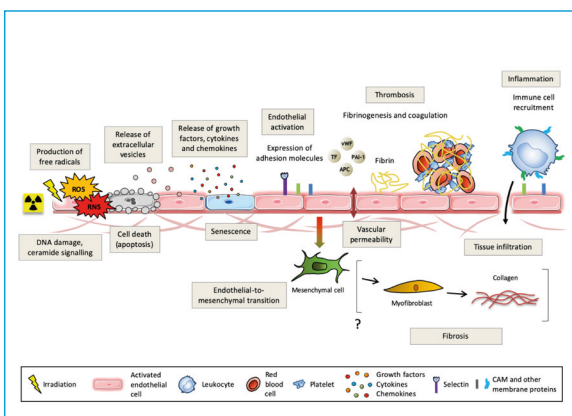
Compte-tenu de la fonction des monocytes dans le système immunitaire, on peut penser que ces changements favorisent leur infiltration chronique (voir les schémas) à travers la paroi endothéliale dans les tissus atteints par les rayonnements, ce qui participerait ensuite aux phénomènes de fibrose ou de nécrose du tissu. Des analyses transcriptomiques<sup>GL0</sup> ont été réalisées par le doctorant *in vitro* sur des cellules endothéliales, et *in vivo* sur un modèle de souris portant une pathologie radio-induite de l'intestin. Ces analyses confirment que l'irradiation a bien un impact sur les gènes impliqués dans la modification des motifs de sucres. De plus, des analyses « *in silico* » par bioinformatique donnent un aperçu des mécanismes par lesquels ces changements de glycosylation pourraient impacter les fonctions d'infiltration des tissus par les cellules du système immunitaire. D'autres équipes ont montré que la surexpression des molécules d'adhésion par les cellules endothéliales après une irradiation joue un rôle décisif dans le recrutement des cellules immunitaires et donc dans l'inflammation induite par le rayonnement dans les tissus ou dans la tumeur.

Plus généralement, l'irradiation affecte significativement l'état et le fonctionnement des vaisseaux sanguins, dans les tissus sains comme dans la tumeur. La sévérité de ces lésions dépend du protocole de radiothérapie, c'est-à-dire du



L'endothélium vasculaire joue un rôle d'intégration dans la réponse tissulaire par la régulation de la chimiotaxie et l'activation des leucocytes. Le développement de cette réponse inflammatoire est régulé par un processus complexe qui implique des interactions entre les leucocytes et l'endothélium dans lequel les glycanes (ou glycoconjugués) liés aux protéines d'adhésion jouent un rôle central.

© The British Journal of Radiology (2018) 91: 1089



Processus de développement des dysfonctionnements radio-induits sur l'endothélium, montrant un lien possible vers la fibrose.

© The British Journal of Radiology (2018) 91: 1089

nombre de fractions d'irradiation, de la dose par fraction et de la dose totale de rayonnement délivrée. Pour le cas de la zone tumorale, plusieurs équipes ont étudié en particulier les liens et les mécanismes entre la densité vasculaire,

<sup>(3)</sup> Les cellules concernées sont celles du système immunitaire inné: monocytes, polynucléaires neutrophiles, basophiles et éosinophiles. Elles participent à l'activation du système immunitaire adaptatif, dont les caractéristiques sont notamment utilisées lors de la vaccination, qui se construit lors de la confrontation à des corps étrangers à l'organisme, ou antigènes.

<sup>(4)</sup> Le rayonnement ionisant accroît les glycanes de type N à haute teneur en mannose, et diminue les glycosaminoglycanes qui constituent un rempart pour l'endothélium.

#### PUBLICATIONS

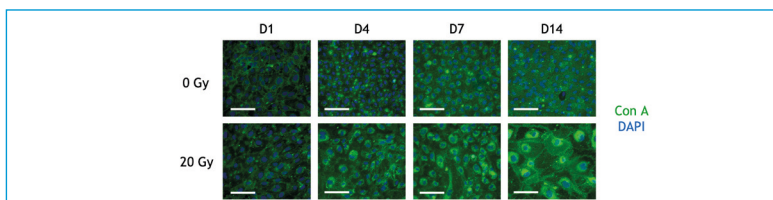
• Guipaud O. *et al.*  
« The importance of the vascular endothelial barrier in the immune-inflammatory response induced by radiotherapy »  
*The British Journal of Radiology* (2018) 91:1089.



• Jailet C. *et al.*  
« Radiation-induced changes in the glycome of endothelial cells with functional consequences »  
*Scientific Reports* (2017) 7:5290.

• Rannou E. *et al.*  
« In vivo evidence for an endothelium-dependent mechanism in radiation-induced normal tissue injury »  
*Scientific Reports* (2015) 5:15738.

• Toullec A. *et al.*  
« HIF-1 $\alpha$  deletion in the endothelium, but not in the epithelium, protects from radiation-induced enteritis »  
*Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology* (2018) 5(1) 61-62.



Mise en évidence des modifications de la glycosylation par l'irradiation. Des cellules endothéliales humaines saines ont été cultivées *in vitro* après une irradiation (20 Gy) ou non (0 Gy). Les cellules ont été ensuite incubées à différents temps en présence d'une protéine (ici une lectine, la concanavalline A, Con A) fluorescente (en vert). Cette lectine se lie spécifiquement à des radicaux glycosylés (N-glycanes hautement mannosylés) liés aux protéines membranaires des cellules endothéliales et présentés à la surface externe des cellules. Les noyaux des cellules apparaissent en bleu après une coloration spécifique par le DAPI. Les photos illustrent l'augmentation de fluorescence induite par l'irradiation en comparaison aux cellules qui n'ont pas été irradiées.

© Scientific Reports (2017) 7: 5290.

l'infiltration de cellules immunitaires dans la tumeur, et la dose fractionnée de rayonnement. Les lésions vasculaires dépendent de la taille des vaisseaux, les microvaisseaux étant considérés comme plus radiosensibles. Pour le cas des tissus sains, l'adhésion des polynucléaires neutrophiles (autre type de cellule du système immunitaire inné) est accrue et semble se maintenir dans le temps. Les dommages vasculaires, et plus spécifiquement à l'endothélium, semblent aussi contribuer, selon des études *in vivo*, aux lésions à long terme de type fibrose. Ainsi, des chercheurs de l'IRSN ont apporté les premières preuves que l'endothélium joue un rôle clé dans le développement d'une fibrose en étudiant deux protéines spécifiques impliquées l'une, PAI-1<sup>GLO</sup>, dans le développement de la fibrose, la sénescence et la coagulation, l'autre, HIF-1 $\alpha$ <sup>GLO</sup>, dans le développement des vaisseaux (angiogénèse). Une doctorante de l'IRSN, Emilie Rannou, a notamment montré que la suppression spécifique de PAI-1 avait un impact sur le développement de la lésion intestinale radio-induite en créant un modèle de souris transgénique avec une suppression spécifique de PAI1 dans l'endothélium (PAI-1KO<sup>endo</sup>). Des souris PAI-1KO<sup>endo</sup> et des souris témoins ont été irradiées dans la zone intestinale ; par rapport aux souris témoins, les souris PAI-1KO<sup>endo</sup> ont montré un pourcentage de survie plus grand, une moindre gravité de l'entérite aiguë et une fibrose tardive atténuée. L'analyse des cellules épithéliales a montré que l'apoptose était réduite dans les souris PAI-1KO<sup>endo</sup>. L'analyse à haut débit des gènes associée à des analyses bioinformatiques a révélé un possible rôle des macrophages (qui font, comme les monocytes et les neutrophiles, partie du système immunitaire inné). Ce travail confirme

que l'endothélium vasculaire est directement impliqué dans l'évolution des entérites radio-induites. Une autre étude menée à l'IRSN par la post-doctorante Aurore Toullec a examiné l'impact spécifique du facteur HIF-1 $\alpha$  dans le développement de l'entérite radio-induite. Les auteurs montrent que lorsque ce facteur est supprimé génétiquement de l'endothélium, les souris ont une résistance plus grande à l'entérite radio-induite, ce qui ne se produit pas lorsque ce facteur est supprimé dans l'épithélium intestinal. Ceci suggère que ce facteur a une importance dans les processus inflammatoires des muqueuses, et confirme le rôle prépondérant de l'endothélium dans l'évolution des lésions dues à l'irradiation.

Ces observations, associées à de nombreux résultats sur les aspects immunitaires, pointent l'endothélium comme un point de contrôle de la réaction immunitaire lors de la radiothérapie, dans les tissus sains comme dans les tissus cancéreux. L'endothélium peut être considéré comme une cible thérapeutique clé pour moduler la réponse immuno-inflammatoire chronique observée dans les tissus sains ou pour participer au contrôle de la tumeur par radiothérapie. Ces travaux ont conduit l'IRSN à participer à un projet de 4 ans piloté par l'Institut Gustave Roussy et sélectionné par l'Institut national du cancer, dont l'objectif est de mieux comprendre dans le cas d'une irradiation stéréotaxique (donc des doses très ciblées et intenses) l'effet conjugué de l'irradiation et du comportement des cellules immunitaires en lien avec la réponse de l'endothélium. L'objectif est de participer à l'essor des associations immunothérapie et radiothérapie pour une thérapie anticancéreuse optimale.



# La RÉGULATION de la SÛRETÉ NUCLEAIRE de 1945 à aujourd'hui.

**De l'échec de l'évaluation des aléas extrêmes à l'existence de failles dans la relation « contrôleur-contrôlé », l'accident de Fukushima-Daiichi questionne le fonctionnement des systèmes de régulation de la sûreté nucléaire. Une thèse a été menée par l'IRSN, dans le cadre du projet Agoras soutenu par le PIA-RSNR<sup>(4)</sup>, pour apporter des réponses à ces questions.**

Le projet Agoras<sup>(1)</sup> vise à analyser les dimensions humaines et organisationnelles qui interviennent dans la gouvernance des risques nucléaires en France, au regard de l'accident nucléaire de Fukushima-Daiichi. La thèse de Michaël Mangeon s'est inscrite dans ce projet avec le but de comprendre comment s'est constitué et a évolué le régime français de régulation de la sûreté nucléaire, de 1945 à aujourd'hui. Plus concrètement, le doctorant a réalisé cette analyse *via* une étude fine des échanges entre acteurs de la sûreté pour la conception et l'application des mesures de prévention spécifiques du risque d'inondation. L'inondation a été à l'origine de l'un des incidents les plus significatifs du parc nucléaire français<sup>(2)</sup>.

D'un point de vue méthodologique, cette thèse se fonde sur un travail historique important, rendu possible par l'analyse de près de 1 000 documents d'archives. Cette analyse a été complétée par 42 entretiens menés auprès d'experts, de décideurs et d'exploitants nationaux, d'hier et d'aujourd'hui, ainsi que sur les sites des centrales du Blayais et du Tricastin<sup>(3)</sup>.

## Au cœur de la régulation des risques

Selon Michaël Mangeon, le régime de régulation<sup>(4)</sup> dans sa forme actuelle constitue une hybridation entre, d'une part le régime de régulation des années 1970-1980, fondé sur un dialogue entre experts et exploitants ouvrant de nombreuses marges de manœuvre et, d'autre part, une forme de standardisation répondant aux pratiques internationales actuelles qui exigent notamment la transparence de l'expertise, l'indépendance du régulateur et de l'expert, et l'ouverture à la société civile.

A partir de cette analyse macroscopique, la thèse met en évidence que la sûreté nucléaire est le produit d'un « travail de régulation » : à travers ce concept

est caractérisée la manière dont les experts, l'autorité de sûreté et les exploitants interagissent pour mobiliser et améliorer des méthodes scientifiques, concevoir des objectifs de sûreté et, *in fine*, élaborer et mettre en œuvre les réglementations. Cette construction progressive, sur le temps long, qui aujourd'hui s'ouvre progressivement à des experts extérieurs et à la société civile, met donc au premier plan le rôle des acteurs. Ceux-ci ne sont plus seulement considérés comme des représentants du « tripode » traditionnel (régulateur, expert, exploitant), mais des individus dotés d'une histoire et de compétences propres, qui se constituent en collectif de travail au fil du temps. La démarche de mise en perspective historique de ce travail, notamment, est actuellement exploitée par l'IRSN pour améliorer le processus de conception de nouvelles règles et guides concernant les agressions climatiques.



Le Canal de Donzère près du site nucléaire du Tricastin. En prévention du risque inondation, l'exploitant EDF et la Compagnie nationale du Rhône (CNR) ont entrepris depuis 2014 de gros travaux d'aménagement du canal, pour créer notamment un déversoir de crue.

© Patrick Dumas/Médiathèque IRSN

 Centre de Gestion Scientifique (CGS) de Mines ParisTech

### CONTACTS

**Michaël Mangeon**  
michael.mangeon@irsn.fr

**Olivier Chanton**  
olivier.chanton@irsn.fr

Laboratoire des sciences humaines et sociales - LSHS

<sup>(1)</sup> Agoras: Amélioration de la gouvernance des organisations et des réseaux d'acteurs pour la sûreté nucléaire.

<sup>(2)</sup> L'inondation de la centrale nucléaire du Blayais en décembre 1999.

<sup>(3)</sup> Site choisi en raison de sa configuration à proximité du canal Donzère-Mondragon.

### PUBLICATION

• *Conception et évolution du régime français de régulation de la sûreté nucléaire à la lumière de ses instruments (1945-2017): une approche par le travail de régulation*, thèse soutenue par Michaël Mangeon le 29 juin 2018 à Paris.



# La MOBILITÉ de L'URANIUM dans les SÉDIMENTS en AVAL des SITES MINIERS



## CONTACT

Arnaud Mangeret  
arnaud.mangeret@irsn.fr

Laboratoire de recherche sur le devenir des pollutions de sites radioactifs - Leli

<sup>(1)</sup> Institut de minéralogie, de physique des matériaux et de cosmochimie (IMPMC).

<sup>(2)</sup> Code de calcul HYTEC développé par un consortium dont l'IRSN est partenaire.

## PUBLICATION

• *Spéciation et mobilité de l'uranium dans des sols et des sédiments lacustres en aval d'anciens sites miniers*, thèse soutenue par Lucie Stetten le 12 octobre 2018 à Paris.



**Le Plan national de gestion des matières et déchets radioactifs (PNGMDR) identifie en tant qu'axe prioritaire le renforcement des modalités de gestion des anciens sites miniers d'uranium. Ceci passe par la connaissance du transfert des radioéléments dans l'environnement des sites miniers et de leur redistribution dans les écosystèmes.**

La gestion des sites miniers contaminés exige notamment de maîtriser le devenir à long-terme de l'uranium dans les zones sédimentaires où il s'est déposé en aval des anciennes mines d'uranium. Pour compléter les connaissances nécessaires à l'évaluation des propositions de gestion faites par Orano Mining, l'IRSN a encadré avec l'IMPMC<sup>(1)</sup> un travail de thèse sur la mobilité de l'uranium dans les sédiments.

Les mécanismes régissant la mobilité de l'uranium sont conditionnés par la nature des phases porteuses de cet élément, c'est-à-dire le support minéral ou organique auquel il est lié. L'inventaire quantifié de ces assemblages autrement appelé spéciation<sup>GL0</sup> (voir *Aktis* 25) est essentiel pour évaluer le potentiel de migration de l'uranium et donc les modes de gestion proposés. Dans le cadre de sa thèse, Lucie Stetten s'est attachée à identifier et à évaluer la stabilité des phases porteuses de l'uranium présentes dans les sédiments du lac de Saint-Clément (Allier) en aval de l'ancien site minier des Bois Noirs.

La doctorante a prélevé des échantillons de sédiments et d'eaux porales<sup>GL0</sup> en plusieurs points du lac en prenant soin de conserver les conditions physico-chimiques dans lesquelles ces matériaux étaient déposés. En complément de l'inventaire des formes chimiques de l'uranium, la chimie des eaux porales des sédiments a été caractérisée. Une corrélation est apparue entre d'une part, la réduction du fer par des bactéries et sa libération dans les eaux porales du sédiment et, d'autre part, la réduction et l'immobilisation progressive de l'uranium par rétention sur les constituants organiques et minéraux du sédiment. Lucie Stetten a donc fait l'hypothèse que, au sein des sédiments, l'uranium est soumis à un processus de réduction contrôlé par le fer réduit présent dans les minéraux argileux et dissous dans les eaux porales.

## Modélisation géochimique

Elle a testé cette hypothèse à l'aide d'un code de calcul<sup>(2)</sup> permettant de représenter de manière simplifiée le système chimique existant dans les sédiments. La modélisation a confirmé que les conditions physico-chimiques de ces eaux porales favorisent (d'un point de vue thermodynamique) la réduction de l'uranium par le fer réduit dissous. Celle-ci diminue la mobilité de l'uranium en favorisant sa fixation sur le sédiment.

La thèse a ainsi montré que, sur ce site, le mécanisme de réduction par le fer restreint la mobilité de l'uranium, sous réserve que les sédiments sont maintenus à leur place, sous une lame d'eau. Sur d'autres sites, d'autres mécanismes peuvent intervenir. Leur connaissance permettrait donc de mieux anticiper la mobilité de l'uranium en fonction des contextes physico-chimiques et donc d'aider à l'évaluation des choix de gestion des sédiments.

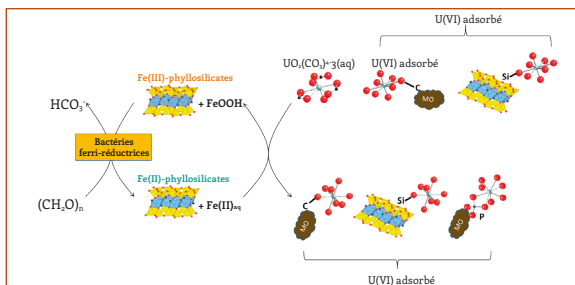


Schéma des mécanismes physico-chimiques dans les sédiments: les bactéries interagissent avec le fer(III) présent dans les phyllosilicates pour former du fer(II) (réduit) dans les eaux porales et les sédiments. Ce dernier réduit alors l'uranium oxydé (U(VI)) adsorbé dans les sédiments et dissous dans les eaux porales, conduisant à la formation d'U(IV) adsorbé.

© IRSN

## THÈSES

## MATHIAS ROGER A REMPORTE LE CONCOURS « 3 MINUTES POUR UNE THÈSE »

**Mathias Roger**, doctorant de troisième année du Laboratoire de recherche en sciences humaines et sociales (LSHS) de l'IRSN, a remporté le troisième concours « 3 minutes pour une thèse » de l'Institut avec sa présentation « Ô marge ! Ô mémoire ! Ô rationnel esprit ! N'avez-vous donc vécu que pour cette industrie ? ». Douze doctorants de l'IRSN ont participé à ce concours, qui s'inspire du concours international MT180, confrontant leur habileté à résumer trois années de thèse en trois minutes, de la façon la plus intéressante et claire possible. La soirée s'est tenue le 2 avril durant les Journées des thèses, un séminaire qui rassemble chaque année les doctorants de l'IRSN, leurs encadrants et leurs collègues pour trois jours de présentation de leurs travaux. Les vidéos des prestations des douze impétrants sont à présent en ligne sur le site de l'IRSN et sur sa chaîne Youtube.



## APPEL À CANDIDATURE

Le recrutement pour les thèses débutant fin 2019 a démarré. La liste des sujets proposés a été publiée sur le site Internet de l'IRSN où il est possible de postuler directement auprès du responsable de thèse.

## LES DERNIÈRES SOUTENANCES

- *Cycle géochimique de l'iode en écosystème forestier*, par **Marine Roulier** le 20 décembre 2018 à Pau ;
- *Approche moléculaire et mécaniste de la réponse transgénérationnelle lors d'une irradiation gamma chronique chez le cladocère Daphnia magna*, par **Marie Trijau** le 18 décembre 2018 à Saint-Paul-lez-Durance ;
- *Modélisation atomistique de la fragilisation des gainages combustibles nucléaires par les hydrures : caractérisation de l'ordre chimique interstitiel des hydrures de zirconium à l'aide d'un modèle Ising effectif dérivé des liaisons fortes*, par **Paul Eyméoud** le 17 décembre 2018 à Marseille ;

- *Qualification expérimentale de la  $\mu$ TPC LNE-IRSN-MIMAC comme instrument de référence pour les mesures en énergie et en fluence de champs neutroniques entre 27 keV et 6,5 MeV*, par **Benjamin Tampon** le 17 décembre 2018 à Grenoble ;
- *Étude des phénomènes de sorption de l'eau sur des aérosols solides émis lors d'un incendie : identification des paramètres physico-chimiques d'influence*, par **Laura Lintis** le 14 décembre 2018 à Nancy ;
- *Étude des effets multigénérationnels d'une exposition chronique à faible dose d'uranium par analyses optiques*, par **Stéphane Grison** le 13 décembre 2018 à Fontenay-aux-Roses ;
- *Étude de l'ébullition en film transitoire dans le contexte d'un accident de RIA*, par **Valentin Scheiff** le 13 décembre 2018 à Toulouse ;
- *Effet thérapeutique des vésicules extracellulaires pour le traitement des lésions radio-induites musculo-cutanées*, par **Alexandre Ribault** le 13 décembre 2018 à Fontenay-aux-Roses ;
- *Étude expérimentale du transfert pari/fluide dans le cas d'un écoulement vertical vapeur/gouttes dans une géométrie tubulaire*, par **Juan David Pena Carrillo** le 10 décembre 2018 à Vandoeuvre-lès-Nancy ;
- *Étude comparative des effets moléculaires et cellulaires induits par des rayonnements X de différentes énergies*, par **Amélie Fréneau** le 27 novembre 2018 à Fontenay-aux-Roses.

➤ En savoir plus sur l'appel à candidatures



➤ En savoir plus sur les dernières soutenances



➤ En savoir plus sur les réacteurs de recherche



## PUBLICATION

## ÉLÉMENTS DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE - LES RÉACTEURS DE RECHERCHE

L'IRSN publie un nouvel ouvrage dans sa collection sciences et techniques, intitulé *Éléments de sûreté nucléaire - Les réacteurs de recherche*. Il fait état de l'avancement des travaux de recherche et développement de l'IRSN dans le domaine de la sûreté nucléaire sur les réacteurs de recherche. Il met en évidence les multiples utilisations de ces réacteurs qui, de conceptions très diverses, mobilisent des quantités très variées de substances radioactives présentant des risques plus ou moins importants pour la sûreté ou la radioprotection. De plus, leur ancienneté ou leur inutilisation pour nombre d'entre eux nécessite des dispositions appropriées pour maîtriser le vieillissement ou l'obsolescence de certains de leurs équipements, ainsi que, aux plans organisationnel et humain, pour en maintenir une exploitation sûre. L'ouvrage est disponible en intégralité, gratuitement aux formats PDF imprimable (N&B) et non-imprimable (couleur) ainsi qu'au format e-pub, accessibles dans la Collection sciences et techniques. Il est également possible d'en commander un exemplaire papier.



**CELLULES GERMINALES:** les cellules germinales sont les cellules à l'origine des gamètes, spermatozoïdes et ovules. Ces cellules transmettent le patrimoine génétique à la génération suivante.

**EAU PORALE:** eau contenue dans les minuscules pores du sédiment. Ici, l'intermédiaire par lequel les radionucléides peuvent se dissoudre et migrer vers l'eau de surface.

**ENDOTHÉLIUM:** couche de cellules attachées les unes aux autres, constituant la paroi intérieure des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

**EPIGÉNÉTIQUE:** mécanismes régulant l'expression des gènes, transmis au fil des divisions cellulaires aux cellules somatiques ou germinales, qui interviennent sans modification de la séquence d'ADN elle-même. Il s'agit notamment de la fixation de groupements méthyles sur certaines bases de l'ADN ou sur les histones (protéines modulant le positionnement de la molécule d'ADN).

**HIF-1 ALPHA:** facteur induit par l'hypoxie (ou HIF, Hypoxia Inducible Factor), a un rôle sur la croissance de l'endothélium vasculaire en l'absence d'oxygène.

**MÉTHYLATION DE L'ADN:** fixation de groupements méthyles sur des séquences de l'ADN, entraînant une modification de l'expression des gènes correspondant. La méthylation de l'ADN est le premier processus épigénétique découvert et reste le plus étudié aujourd'hui. Il est reconnu qu'une méthylation aberrante est en cause dans une grande variété de maladies, dont certains cancers.

**PAI-1:** inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1, empêche la lyse de la fibrine, et donc favorise la fibrose.

**RÉGIME DE RÉGULATION:** système composé d'éléments hétérogènes (pratiques, règles, organisations, concepts, démarches...) associés à la régulation d'un risque ou d'un danger en particulier.

**SPÉCIATION:** répartition d'un élément chimique entre les différentes formes de liaisons possibles dans un environnement donné.

**TRANSCRIPTOMIQUE:** étude de l'ensemble des ARN messagers produits lors du processus de transcription d'un génome. Elle repose sur la quantification systématique de ces ARNm, ce qui permet d'avoir une indication relative du taux de transcription de différents gènes dans des conditions données, sur la base de l'analyse de grandes quantités de données.

L'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) est un organisme public d'expertise et de recherche pour la sûreté et la sécurité nucléaires et la radioprotection. Il intervient comme expert en appui aux autorités publiques. Il exerce également des missions de service public qui lui sont confiées par la réglementation. Il contribue notamment à la surveillance radiologique du territoire national et des travailleurs, à la gestion des situations d'urgence et à l'information du public. Il met son expertise à la disposition de partenaires et de clients français ou étrangers.

Pour consulter la version numérique d'Aktis, accéder aux publications scientifiques et aux informations complémentaires en ligne, et pour s'abonner, rendez-vous sur le site Internet de l'IRSN : [www.irsn.fr/aktis](http://www.irsn.fr/aktis)



**SIÈGE SOCIAL**

31 avenue de la Division Leclerc  
92260 Fontenay-aux-Roses  
France  
RCS Nanterre B 440 546 018

**TÉLÉPHONE**

+33 (0) 1 58 35 88 88

**COURRIER**

BP 17 - 92262 Fontenay-aux-Roses  
Cedex - France

**SITE INTERNET**

[www.irsn.fr](http://www.irsn.fr)