

LE SYSTEME INTERNATIONAL DE PROTECTION CONTRE LES RAYONNEMENTS IONISANTS

La protection contre les rayonnements ionisants ou radioprotection est fondée sur un ensemble de principes, de règles de gestion et de procédures qui permettent d'évaluer l'impact sanitaire d'une exposition aux rayonnements ionisants et de mettre en place les moyens de protection adaptés.

La doctrine du système de radioprotection actuel repose essentiellement sur le risque d'apparition de cancer radio-induit et le postulat d'une relation linéaire sans seuil entre la fréquence d'apparition des cancers et la dose.

Le système de radioprotection est largement fondé sur les résultats de l'étude épidémiologique des populations exposées à Hiroshima et Nagasaki. Ces données correspondent à des situations d'exposition très particulières, à savoir une irradiation externe mixte neutrons/gamma, délivrée en un très court instant. En dehors de ces situations extrêmes ou de celles liées à l'irradiation médicale à visée thérapeutique, les études des expositions aux rayonnements ionisants ont concerné essentiellement les populations professionnellement exposées. Ceci a conduit à focaliser l'ensemble des efforts de radioprotection, y compris la recherche, sur les travailleurs du nucléaire. Les normes de radioprotection déduites de ces études pour la gestion du risque radiologique chez les travailleurs se sont avérées être satisfaisantes.

En revanche, les normes de radioprotection concernant le public ne sont pas issues de données expérimentales directes mais reposent depuis un demi-siècle sur l'utilisation d'une simple extrapolation par rapport aux normes édictées pour les travailleurs. Or, le mode d'exposition des travailleurs est différent de celui que l'on rencontre habituellement chez les personnes du public, pour l'environnement, le système en vigueur considère que les règles et les normes appliquées à la protection de l'homme garantissent implicitement la protection de l'environnement¹.

Au cours de la dernière décennie, l'absence de démonstration scientifique de cette affirmation et la montée en puissance des préoccupations environnementales mises en évidence par de nombreuses conférences internationales ont conduit à réexaminer ce postulat. L'enjeu de la protection de l'environnement contre les rayonnements ionisants, aujourd'hui non inclus explicitement dans le système de radioprotection, est donc de considérer l'environnement non pas en tant que voie de transfert entre la source d'exposition et l'homme mais en tant qu'écosystèmes où la biodiversité doit être protégée.

¹ Dans ce qui suit, la protection de l'environnement est définie comme la protection de la structure et du fonctionnement des écosystèmes. Ceci conduit à s'intéresser d'une part aux compartiments biotiques de ces derniers (individus, populations, communautés) et d'autre part aux compartiments abiotiques (eau, sols, sédiments), sources d'exposition de ces derniers.

UN NOUVEAU CONTEXTE SOCIÉTAL

La perception du risque sanitaire par le public et les interrogations de ce dernier quant à la gestion de ce risque se sont fortement modifiées dans notre société occidentale en raison d'un certain nombre de crises dont les plus marquantes ont été liées à l'apparition des maladies émergentes (sida, maladies à prions,...). Parallèlement, la sensibilité du public au maintien et à la restauration de la qualité de l'environnement s'est profondément modifiée. La préservation des ressources, des habitats et de la diversité génétique et biologique est ainsi devenue un enjeu majeur. Les interrogations du public sont désormais de plus en plus grandes pour les risques de faible niveau, qu'ils soient avérés ou simplement supposés.

Dans ce contexte, l'accident de Tchernobyl en particulier a été un événement révélateur pour les experts en radioprotection car il a montré une très grande difficulté à apprécier l'impact sanitaire d'une exposition à grande échelle et de faible niveau sur les populations d'Ukraine, de Biélorussie et de Russie. La surestimation du risque d'apparition de leucémies par les experts après l'accident ainsi que la sous-estimation du risque d'induction de cancers de la thyroïde chez l'enfant en est la plus parfaite illustration.

Les interrogations du public ne concernent pas que les situations accidentelles. D'autres sujets demeurent récurrents, notamment l'impact sanitaire et environnemental des installations industrielles (par exemple les anciennes mines d'uranium) et la problématique du stockage des déchets.

L'ensemble de ces éléments a interpellé. L'évaluation du risque associé à une contamination continue et chronique par des radionucléides devrait à l'avenir :

1. intégrer la prise en compte des effets radiologiques, chimiques et ce dans un contexte de multipollution ;
2. inclure la recherche systématique d'effets biologiques autres que l'apparition de cancer ou de pathologies dont l'origine radio-induite est universellement reconnue ;
3. prendre en compte le risque pour l'environnement en tant que tel, afin d'assurer de manière explicite la protection de celui-ci.

DES INTERROGATIONS SCIENTIFIQUES

Nos connaissances des effets biologiques et sanitaires des rayonnements ionisants en termes d'évaluation du risque concernent principalement le champ d'apparition des cancers et le domaine des effets pathologiques ou déterministes, qui ont pour caractéristique d'apparaître à moyenne et forte doses au-delà d'un seuil. Pour les faibles niveaux de dose, auxquels sont exposés les membres du public, on considère traditionnellement que ceux-ci sont trop faibles pour induire des effets déterministes et qu'en conséquence, seuls les cancers ont une probabilité non nulle d'être induits par les rayonnements ionisants. Aussi, les recherches conduites à ces niveaux de dose se sont essentiellement focalisées sur le risque lié à la pathologies cancéreuse et il demeure aujourd'hui un déficit de connaissances sur l'existence d'effets biologiques et sanitaires autres que le risque de mutation ou de cancérisation radio-induit dans ce champ des faibles doses en situation de contamination chronique.

Pour ce qui concerne l'environnement, l'analyse des connaissances existantes dans le domaine des effets des rayonnements ionisants sur les organismes non-humains conduit à identifier les principales lacunes suivantes :

- le fonctionnement et la structure des écosystèmes est rarement pris en compte dans l'analyse des expositions des diverses espèces les constituant ; les connaissances sur le devenir des radionucléides en termes de mobilité entre les réservoirs que sont les sols et les sédiments, et les organismes vivants, sont souvent restreintes.
- les effets induits lors d'exposition chronique à faible niveau lors de contamination interne par des émetteurs alpha ou bêta et cela, quelle que soit l'espèce considérée, sont peu connus.
- Très peu de connaissances existent quant à la propagation de ces effets au fil des différents niveaux d'organisation biologique (cellule, tissu, individu, population, communautés, écosystèmes).

Les recherches doivent combler ces lacunes afin de promouvoir, au fil de l'acquisition des nouvelles connaissances, l'évolution des règles d'extrapolation de l'individu à la population et aux niveaux d'organisation supérieurs (communautés, écosystèmes) qui sont nécessaires pour améliorer l'évaluation du risque environnemental.

LE PROGRAMME DE RECHERCHE ENVIRONNEMENT-SANTÉ DE L'IRSN : ENVIRHOM

Les analyses précédentes révèlent une insuffisance de données expérimentales dans un domaine spécifique de la radioprotection, à savoir la contamination chronique des organismes vivants des écosystèmes par des radionucléides et leur incorporation chez l'homme par ingestion. Seul un programme de recherche peut apporter des connaissances nécessaires à l'élaboration d'un système de radioprotection des personnes du public et de l'environnement. Le programme ENVIRHOM est focalisé sur la radioprotection des populations au sens large (homme, faune et flore), en s'intéressant à une situation de contamination chronique et à faible niveau de radionucléides dans un contexte de multi-pollution (présence simultanée de plusieurs polluants).

LES OBJECTIFS ET LA STRATÉGIE EXPERIMENTALE DU PROGRAMME ENVIRHOM

Les principaux objectifs du programme ENVIRHOM sont :

- d'identifier, à partir de modèles expérimentaux, les effets biologiques et les dysfonctionnements éventuels induits par les radionucléides sur les grandes fonctions physiologiques (systèmes nerveux central, immunitaire, reproducteur. etc.) des êtres vivants
- pour l'environnement, de relier les perturbations observées chez les individus (comportement, croissance, reproduction) avec les effets à l'échelle des populations composant les écosystèmes)

La stratégie de ce programme de recherche est d'intégrer dans une approche expérimentale commune la protection de l'homme et celle de l'environnement en étudiant le comportement des radionucléides et leurs effets biologiques pour des organismes vivants représentatifs du règne végétal et du règne animal.

Le comportement de ces radionucléides est étudié en situation d'exposition chronique sur une durée significative par rapport à la durée de vie propre aux espèces étudiées.

Dans une première étape, la démarche mise en œuvre a consisté à asseoir les bases d'un modèle de contamination chronique portant sur un seul radionucléide, commun aux volets « environnement » et « santé », l'uranium. Le choix de ce dernier, permettant l'étude des effets chimiotoxiques et radiotoxiques offrait une plus grande probabilité de mettre en évidence un effet biologique dans les conditions d'exposition considérées.

L'uranium a été utilisé pour contaminer un nombre limité de modèles biologiques représentatifs de la diversité des écosystèmes dont par exemple, une micro algue pour le modèle végétal, des crustacés, mollusques et insectes pour les modèles d'invertébrés, des poissons pour les vertébrés inférieurs et enfin le rat de laboratoire pour simuler l'espèce humaine.

Ce modèle de contamination constitue aujourd'hui un référent qu'il sera ensuite possible de comparer à d'autres radionucléides.

SYNTHESE DES RESULTATS

- **Volet « Environnement »**

Les résultats obtenus pour l'uranium soulignent l'intérêt de l'étude systématique des réponses biologiques sur les grandes fonctions des organismes vivants dans le domaine de l'exposition chronique à de faibles niveaux. Les principales conclusions sont les suivantes :

- Certaines grandes fonctions physiologiques des organismes vivants, telles que la respiration, le comportement ou l'alimentation, sont modifiées de manière très précoce et à de faibles niveaux d'exposition.
- Des réponses plus tardives sont observées sur les grandes fonctions telles la reproduction lorsque les durées de l'exposition deviennent significatives par rapport à la durée de vie de l'organisme étudié. Ces réponses apparaissent à partir d'un seuil. D'un point de vue opérationnel, la connaissance de ce seuil marque la transition entre le domaine sans effet et le domaine de la toxicité.
- Une modélisation a permis de simuler les conséquences démographiques sur des populations animales à partir des effets observés sur les grandes fonctions des individus.
- Les effets biologiques de l'uranium seul sont augmentés en cas d'exposition simultanée à un autre métal toxique, le cadmium. Ils peuvent au contraire être diminués en présence d'autres éléments tels le sélénium, oligo-élément essentiel à la vie.

- **Volet « Santé »**

Les résultats obtenus chez le rat de laboratoire montrent que les effets des expositions chroniques ne peuvent pas être extrapolés à partir des connaissances des effets des expositions aiguës. Les principaux enseignements des expérimentations réalisées sont que :

- Les vitesses d'accumulation et d'excrétion de l'uranium en situation d'exposition chronique sont fonction de la durée d'exposition.
- Elles diffèrent quantitativement et qualitativement des modèles issus des expositions aiguës.
- Les organes cibles après exposition chronique sont différents de ceux après exposition aiguë.
- Certains de ces organes présentent des anomalies fonctionnelles, qui sont autant d'effets biologiques non liés à l'apparition de cancers notamment des modifications des comportement et du sommeil et des effets sur le métabolisme des xénobiotiques (Polluants, médicaments..).

Les résultats obtenus mettent en défaut le paradigme du système de radioprotection, tout au moins pour le modèle rat contaminé à l'uranium par ingestion. Les expositions chroniques par contamination interne ont eu des résultats inattendus en termes de cible (organes atteints) et d'effets biologiques. Cependant, il n'est pas démontré que ces effets biologiques aient des conséquences sanitaires et conduisent à des développements de pathologies. De même, il reste à déterminer dans quelle mesure les données obtenues sur un modèle expérimental sont directement extrapolables à l'homme et à d'autres radionucléides.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Les résultats acquis pour le volet environnement sont indispensables pour déterminer le niveau d'exposition pour lequel la protection des écosystèmes est assurée en condition d'exposition chronique. Cette connaissance est la base de la mise en place d'un système de radioprotection de l'environnement. Le contexte actuel et futur dans le domaine du nucléaire renforce l'enjeu associé à la radioprotection de l'environnement puisque la plupart des états membres européens sont ou seront confrontés dans un avenir proche à la mise en place de nouvelles installations (e.g. EPR), à l'expansion ou au maintien des programmes du nucléaire incluant le démantèlement, la mise en œuvre de sites de stockages de déchets ou encore la gestion d'anciens sites miniers d'uranium après leur exploitation.

Les données présentées dans le domaine de la santé mettent en évidence des incertitudes dans les modèles de gestion des risques après contamination interne. Ces incertitudes doivent être identifiées, quantifiées et intégrées dans le système de radioprotection. Cependant, ce système ne semble pas devoir être remis en question car il a été conçu pour être un système « enveloppe », couvrant un grand nombre de situations, avec une marge de sécurité suffisante. Il est de plus le meilleur système dont nous pouvons disposer pour le moment. Par contre, ce système peut être amélioré par l'intégration de nouvelles données issues de la recherche. Ces recherches devront compléter les études en cours et être réalisées avec d'autres modèles (dont l'homme) et avec d'autres radionucléides.

PERSPECTIVES

Les travaux relatifs à l'uranium qui permettent d'améliorer l'évaluation des risques environnemental et sanitaire dans le cadre de la gestion des sites miniers uranifères pendant leur exploitation ou après leur fermeture, seront poursuivis.

Sur la base du modèle référent de contamination par l'uranium, d'autres radionucléides sont maintenant à l'étude dans le cadre du programme ENVIRHOM et seront planifiés dans les cinq années à venir. Il s'agit :

- Des radiocésium et strontium, ainsi que de l'américium-241, dans le cas des situations post accidentelles de type Tchernobyl.
- d'émetteurs β, γ à vie longue susceptibles d'être libérés dans la biosphère après stockage à long terme des déchets radioactifs, C^{14} , Se^{79} , Tc^{99} , Cl^{36} , I^{129} , Nb^{94} , Ni^{63} , ..

En termes de perspectives, pour le volet « environnement », les actions futures sont essentiellement axées sur l'étude des effets lors de multi-pollutions et sur les mécanismes d'adaptation des organismes vivants lorsque l'exposition s'étale sur plusieurs générations.

LE CONTEXTE : L'ENVIRONNEMENT EST CONSIDERE COMME UN ENSEMBLE D'ECOSYSTEMES OU LA BIODIVERSITE DOIT ETRE PROTEGEE.

En radioprotection, l'approche de la protection de l'environnement a longtemps été marquée par le postulat de la CIPR (Commission Internationale de Protection radiologique) selon lequel, l'homme étant l'être vivant le plus radiosensible, les mesures prises pour la protection de ce dernier devaient garantir celle de l'environnement. Au cours de la dernière décennie, l'absence de démonstration scientifique de cette affirmation et la montée en puissance des préoccupations environnementales mises en évidence par de nombreuses conférences internationales ont conduit à réexaminer ce postulat.

L'enjeu de la radioprotection de l'environnement est donc de prendre en compte explicitement ce dernier non pas en tant que « chaîne alimentaire » de l'homme mais en tant qu'écosystèmes où la biodiversité doit être protégée. La mise en œuvre pratique de ce changement majeur se heurte à des lacunes de connaissances sur le devenir et les effets des radionucléides au sein des écosystèmes en situation d'exposition chronique, en particulier sur :

- les processus d'accumulation de radionucléides dans certaines zones des écosystèmes et au sein des organismes vivants ;
- les effets biologiques induits par une exposition interne chronique à faible niveau ;
- les conséquences de ces effets sur les écosystèmes.

La mise en place d'un futur système de radioprotection de l'environnement nécessite de connaître le niveau d'exposition pour lequel aucun effet ne peut être observé sur les écosystèmes en condition d'exposition chronique. Cela implique de rechercher les réponses biologiques sur les grandes fonctions des organismes vivants (survie, reproduction, comportement) ainsi que leurs conséquences sur l'écosystème.

**LA DEMARCHE : UNE RECHERCHE APPROFONDIE DES REPONSES BIOLOGIQUES DES ORGANISMES VIVANTS
EXPOSES DE MANIERE CHRONIQUE A DES FAIBLES DOSES.**

Les modèles biologiques d'étude permettent de balayer un large spectre des effets toxiques et des modes d'actions susceptibles de se produire au sein de la diversité des espèces végétales et animales composant les écosystèmes :

- algue unicellulaire et plante supérieure pour les modèles végétaux ;
- insecte, crustacé et bivalve pour les modèles d'invertébrés ;
- poisson pour le modèle de vertébré inférieur.
- le modèle de vertébré supérieur (rongeur) est un modèle commun à la fois pour l'homme et pour l'environnement.

Les réponses biologiques sur les grandes fonctions des organismes vivants sont recherchées systématiquement. Le domaine concerné est celui de l'exposition chronique à faible dose pour lequel les réponses susceptibles d'être observées sont de natures très variées et clairement différentes de celles caractérisant le domaine des fortes doses. Lorsqu'un effet biologique est avéré, des recherches sont entreprises pour identifier le ou les modes d'action mis en œuvre.

L'approche expérimentale commune homme/environnement permet de mettre en œuvre un large screening sans *a priori* des réponses biologiques susceptibles d'être induites. Notamment, les effets observés chez les invertébrés et les vertébrés sont souvent révélateurs d'effets susceptibles d'être induits chez l'homme. Cet atout est renforcé par le choix d'un radioélément commun au volet « santé » et « environnement » qui est l'uranium

LES RESULTATS : UNE REPONSE RAPIDE DES ORGANISMES A DES TAUX D'EXPOSITION TRES FAIBLES DES RADIONUCLEIDES.

Certaines grandes fonctions physiologiques des organismes vivants, telles que la respiration, le comportement ou l'alimentation, sont modifiées de manière très précoce et à de faibles niveaux d'exposition d'uranium. Une faible concentration en uranium dans l'eau ($\sim 10 \mu\text{g/L}$) suffit pour modifier le comportement et la respiration chez des organismes animaux, même avec des temps courts d'exposition. Par exemple, ce niveau d'exposition provoque une réaction de protection avec la fermeture de bivalves exposés en seulement quelques minutes (Figure 1).

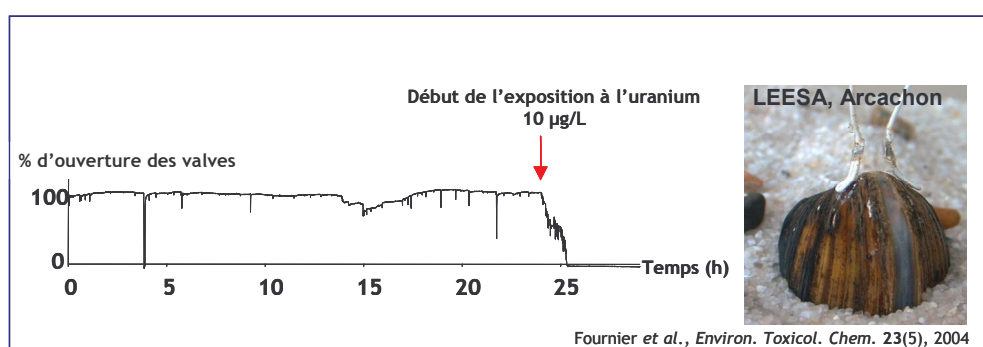


Figure 1 : Enregistrement des mouvements d'ouverture et de fermeture des valves chez un bivalve. Une faible concentration en uranium dans l'eau modifie de façon quasi-immédiate le comportement valvaire des bivalves et provoque leur fermeture complète en quelques minutes.

Une faible concentration en uranium dans l'eau diminue le taux de respiration des animaux exposés à l'uranium d'un facteur 4-5 par rapport à celui d'organismes non exposés (Figure 2). Cette baisse de respiration entraîne une diminution de l'entrée d'uranium dans l'organisme. On constate également une diminution de l'alimentation chez les modèles d'invertébrés.

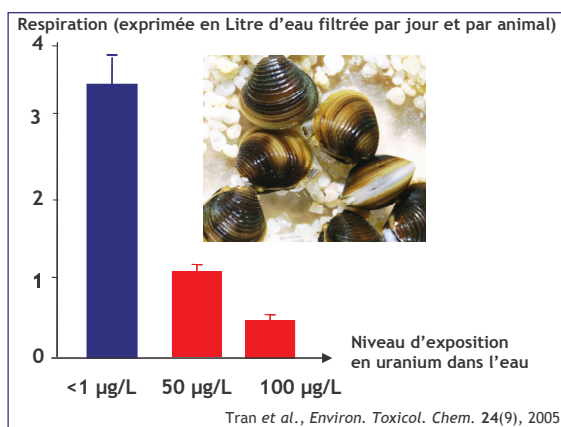


Figure 2 : Une faible concentration en uranium dans l'eau diminue le taux de respiration des animaux exposés (en rouge) d'un facteur 4-5 par rapport à celui d'organismes non exposés (en bleu).

Des réponses plus tardives sont observées sur les grandes fonctions telles la reproduction lorsque les durées de l'exposition deviennent significatives par rapport à la durée de vie de l'organisme étudié. Une baisse de la reproduction chez des petits crustacés d'eau douce est observée lorsque les mères sont exposées tout au long de leur vie à de faibles concentrations (Figure 3). Les œufs produits sont plus petits et plus nombreux ; les nouveaux nés sont moins résistants au stress naturel comme une absence de nourriture pendant quelques jours.

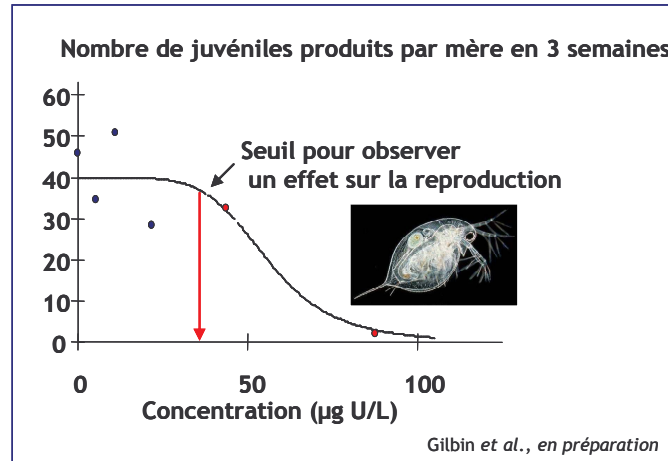


Figure 3 : Une baisse de la reproduction chez des petits crustacés d'eau douce (*Daphnie*) est observée à partir d'un seuil lorsque l'exposition est continue tout au long de la vie de l'animal.

Par ailleurs, la croissance de populations d'algues unicellulaires est altérée dès l'instant où la quantité d'uranium dans la cellule dépasse un seuil (Figure 4). D'un point de vue opérationnel, la connaissance de ce seuil marque la transition entre le domaine sans effet et le domaine de la toxicité

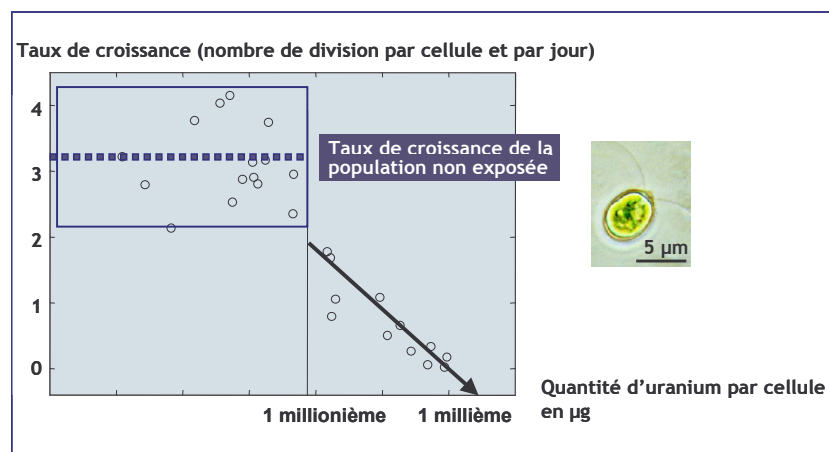


Figure 4 : Relation entre la croissance (en division par jour) et la quantité d'uranium internalisée par les cellules pour des populations d'algues unicellulaires exposées à l'uranium. A partir d'un quota intracellulaire de 1 millionième de μg d'uranium, le taux de croissance diminue de manière linéaire.

Les travaux conduits chez le modèle d'algue unicellulaire montrent que les effets chimiotoxiques de l'uranium masquent les effets radiotoxiques. Lors d'une exposition chronique des algues à de l'uranium appauvri ou à l'un de ses isotopes délivrant une dose radiologique supérieure d'un facteur 10000, la toxicité sur la croissance reste inchangée (Figure 5).

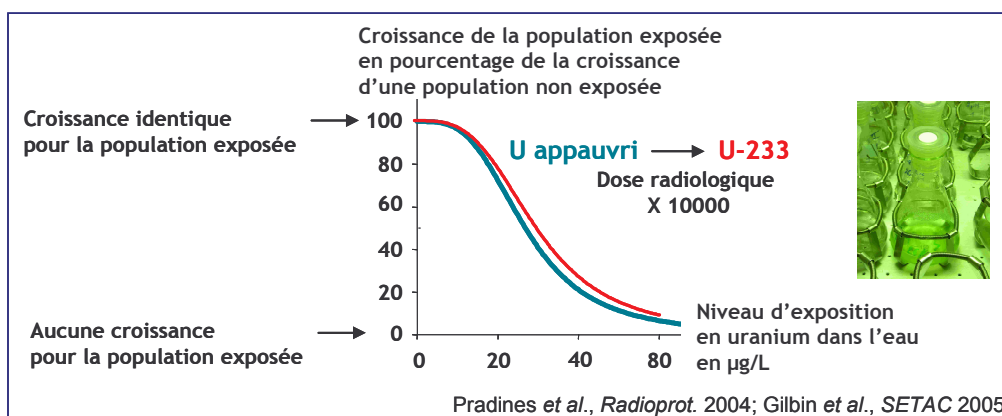


Figure 5 : Croissance d'une population d'algue verte unicellulaire exposée à l'uranium appauvri (en vert) ou à l'uranium-233 délivrant une dose radiologique 10000 fois plus importante. Aucune différence significative de toxicité n'apparaît, supportant l'hypothèse que les effets chimiques de l'uranium masquent les effets radiologiques.

Les effets de l'uranium seul sont augmentés ou diminués en cas d'exposition simultanée à d'autres stressseurs. La présence de cadmium, élément trace toxique, à des concentrations sans effet pour l'algue augmente la toxicité de l'uranium d'un facteur deux : au contraire la présence de très faible concentration de sélénium, oligo-élément essentiel à la vie, diminue légèrement cette toxicité (Figure 6).

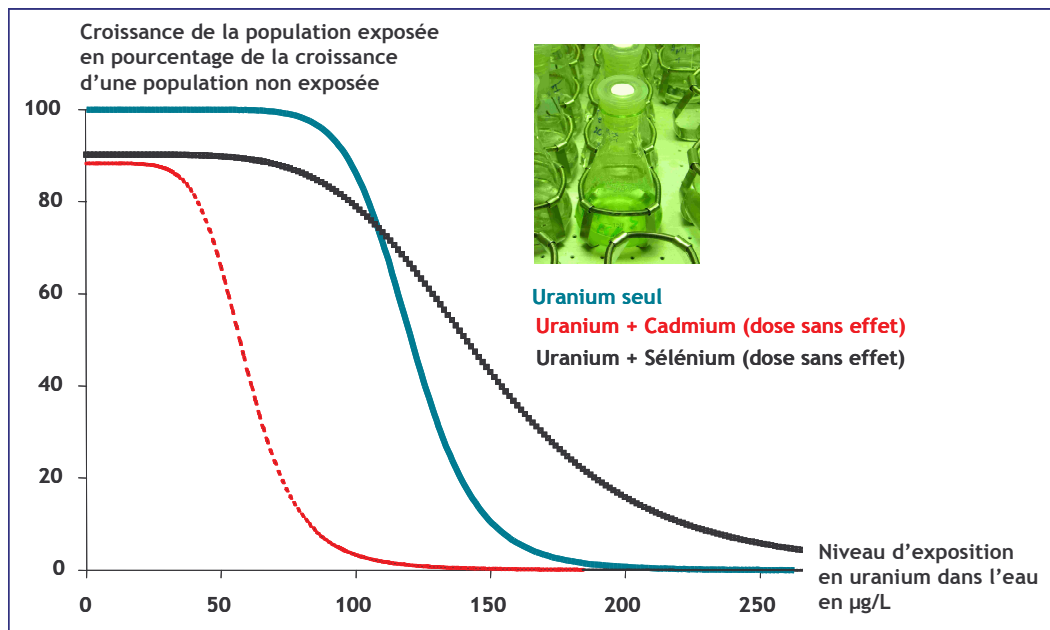


Figure 6 : Effet de l'uranium seul ou en mélange avec du sélénium ou du cadmium, sur la croissance d'une population d'algues unicellulaires. La présence de cadmium, élément trace toxique, à des concentrations sans effet pour l'algue augmente la toxicité de l'uranium d'un facteur deux : au contraire la présence de très faible concentration de sélénium, oligo-élément essentiel à la vie, diminue légèrement cette toxicité.

LES RESULTATS DE L'IRSN SONT UTILISES AU SEIN DES GROUPES DE TRAVAIL INTERNATIONAUX DANS LE DOMAINE EMERGENT DE LA RADIOPROTECTION DE L'ENVIRONNEMENT.

Au-delà des actions qu'il mène déjà dans le cadre du programme européen ERICA (6^{ème} PCRD), l'IRSN participe activement aux travaux internationaux qui sont conduits par la Commission Internationale de Protection Radiologique en lien avec le Comité 5 entièrement dédié à la thématique de la radioprotection de l'environnement, par l'Agence Internationale de l'Énergie Atomique qui a défini un plan d'action spécifique ainsi que par l'UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation). Cette participation se traduit en particulier par la mise à disposition de ces organismes des résultats des travaux les plus récents de l'Institut dans le domaine de l'étude du comportement des radionucléides et de leurs effets biologiques sur les organismes vivants au sein des écosystèmes en situation d'exposition chronique, en particulier des résultats du programme ENVIRHOM.

PUBLICATIONS RELATIVES AU VOLET « ENVIRONNEMENT » DU PROGRAMME ENVIRHOM

- Bion L., Ansoborlo E., Moulin V., Reiller P., Collins R., Gilbin R., Février L., Perrier T., Denison F., Cote G. (2005). Influence of thermodynamic database on the modelisation of americium(III) speciation in a simulated biological medium. *Radiochimica Acta* **93**, 715-718.
- Denison, F. H.; Garnier-Laplace, J. (2005). The effects of database parameter uncertainty on uranium(VI) equilibrium calculations. *Geochimica Cosmochimica Acta* **69**, 2183-2191.
- Février L., Martin-Garin A. (2004). Selenite mobility in soils: implication of chemical and microbiological processes. *Geochimica Cosmochimica Acta* **68** (11A), 521 (Suppl. 1).
- Fortin C., Dutel L. and Garnier-Laplace, J. (2004). Uranium complexation and uptake by a green alga in relation to chemical speciation: the importance of the free uranyl ion. *Environmental Toxicology and Chemistry* **23**(4), 974-981.
- Fournier E , Adam C , Massabuau J.C. , Garnier-Laplace J. (2005). Bioaccumulation of waterborne selenium in the Asiatic clam *Corbicula fluminea* : influence of feeding-induced ventilatory activity and selenium species. *Aquatic Toxicology* **72**, 251-260.
- Fournier E., Tran, D., Denison, F., Massabuau J.C. and Garnier-Laplace, J. (2004). Valve closure response to uranium exposure for a freshwater bivalve (*Corbicula fluminea*) : quantification of the influence of pH. *Environmental Toxicology and Chemistry* **23**(5), 1108-1114.
- Fournier, E. Adam C., Massabuau J.C., Garnier-Laplace J. Effect of algal bound selenium on bioaccumulation and ventilation activity of the freshwater bivalve *Corbicula fluminea*. *Environmental Toxicology and Chemistry*. Sous presse
- Garnier-Laplace J, Denison F, Gilbin R, Della-Vedova C, Adam C, Simon O, Beaugelin K. 2004. Bioavailability in ecological risk assessment for radionuclides. ECORAD 2004 Scientific trends in radiological protection of the environment, Editions TEC&DOC, Lavoisier: 41-57.
- Garnier-Laplace, J. Gilek., M., Sundbell-Bergman S. and Larsson C.M. (2004). Assessing ecological effects of radionuclides: data gaps and extrapolation issues. *Journal of Radiological Protection* **24**, A139-A155.
- Henner P., Colle C., Morello M. (2005). Retention and translocation of foliar applied $^{239,240}\text{Pu}$ and ^{241}Am , as compared to ^{137}Cs and ^{85}Sr , into bean plants (*Phaseolus vulgaris*). *Journal of Environmental Radioactivity* **83** (2), 213-229.
- Morlon H., Fortin C., Adam C., Garnier-Laplace J. Short-term uptake of selenite by *Chlamydomonas reinhardtii*: dependence on time, Se concentration and chemical variables. *Environmental Toxicology and Chemistry*, sous presse.
- Morlon H., Fortin C., Floriani M., Adam C., Garnier-Laplace J., Boudou A. (2005). Toxicity of selenite in the unicellular green alga *Chlamydomonas reinhardtii*: comparison between effects at the population and sub-cellular level. *Aquatic Toxicology* **73**, 65-78.
- Perrier T., Martin-Garin A. and Morello M. (2005). Am-241 remobilization in a calcareous soil under simplified rhizospheric conditions studied by column experiments, *Journal of Environmental Radioactivity* **79**, 205-221.

- Simon O. and Garnier-Laplace J. (2004). Kinetic analysis of uranium accumulation in the bivalve *Corbicula fluminea*: effect of pH and direct exposure. *Aquatic Toxicology* **68**, 95-108.
- Simon, O.; Garnier-Laplace, J. (2005). Laboratory and field assessment of uranium trophic efficiency in the crayfish *Orconectes limosus* fed the bivalve *Corbicula fluminea*. *Aquatic Toxicology* **74**, 372-383.
- Tran D., Massabuau J.C. and Garnier-Laplace J. (2004). Effect of carbon dioxide on uranium bioaccumulation in the freshwater clam *Corbicula fluminea*. *Environmental Toxicology and Chemistry* **23**(3), 739-747.
- Tran D., Massabuau J.C., Bourdineaud J.P., Garnier-Laplace J. (2005). Modulation of uranium bioaccumulation by hypoxia in the freshwater clam *Corbicula fluminea*: induction of MXR and Hsp60 in gill tissues. *Environmental Toxicology and Chemistry* **24**, 9, 2278-2284

THESES SOUTENUES EN 2004-2005

- Fournier, E. (2005). Biodisponibilité et effets du sélénium chez un modèle bivalve. Prise en compte de la voie de contamination, du statut physiologique de l'animal et de la spéciation du Se dans la source de contamination. Doctorat Université de Bordeaux I. Thèse IRSN IRSN 2005/58 - FR Clamart.
- Morlon, H. (2005). Mécanismes de prise en charge du sélénite -Se(IV)- chez l'algue verte unicellulaire *Chlamydomonas reinhardtii*. Bioaccumulation et effets induits sur la croissance et l'ultrastructure. Doctorat Université de Bordeaux I. Thèse IRSN IRSN 2005/53 - FR Clamart.
- Laroche, L. (2005). Transfert racinaire de l'Uranium(VI) en solution chez une plante supérieure : spéciation en solution hydroponique, prise en charge par la plante, microlocalisation et effets biologiques induits. Doctorat Chimie, Environnement et Santé, Université Aix-Marseille I. thèse IRSN IRSN 2005/52- FR, Clamart
- Denison F. (2004) Uranium (VI) speciation: modelling uncertainty and relevance to bioavailability models. Application to uranium uptake by the gills of a freshwater bivalve. Doctorat Chimie, Environnement et Santé, Université Aix-Marseille I. thèse IRSN IRSN 2004/43 - FR, Clamart.
- Perrier T. (2004) Etude théorique et expérimentale du comportement biogéochimique de l'américium-241 en conditions rhizosphériques simplifiées. Application dans un sol agricole calcaire. Doctorat Sciences du Sol et Géomicrobiologie, Université Henri Poincaré, Nancy I, 330p. Thèse IRSN IRSN 2004/42 - FR, Clamart.

LE PROTOCOLE : DES EXPERIMENTATIONS MENEES SUR LES RONGEURS

Les effets de l'uranium sur la santé ont été analysés grâce à des études menées sur des rongeurs contaminés expérimentalement avec de l'uranium ajouté à l'eau de boisson. Elles ont été réalisées en deux parties, axées respectivement sur la comparaison des biocinétiques² puis sur les effets biologiques de l'uranium après exposition aiguë ou chronique.

Le premier volet des études traite donc des aspects relatifs au transfert de l'uranium : cinétiques générales d'accumulation et d'excrétion des radionucléides, influence de la spéciation³ sur leur absorption, différentes voies de passage des éléments dans le tractus gastro-intestinal et leur micro-distribution après translocation⁴.

Le deuxième volet porte sur la toxicologie de l'uranium, et en particulier ses effets sur les reins, le foie, le système nerveux central, le système reproducteur et sur certains métabolismes comme celui des médicaments ou de la vitamine D.

LES RESULTATS : UN MODELE SPECIFIQUE ET DES EFFETS SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL ET SUR LE METABOLISME DES XENOBIOTIQUES

- La distribution de l'uranium dans les tissus n'est pas conforme aux modèles usuels de radioprotection

Les travaux menés montrent que l'uranium s'accumule dans la plupart des organes, selon un processus complexe. Chez le rat contaminé de façon chronique, les concentrations en uranium dans le côlon semblent augmenter de façon graduelle avec le temps. Ceci est en accord avec les modèles de la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) qui prédisent, en cas d'exposition chronique, une augmentation puis un pallier de la concentration en uranium dans les organes. Par contre, l'accumulation d'uranium observée dans les autres tissus ne suit pas ce schéma. Dans les reins, le squelette, l'intestin grêle, le cerveau, le muscle, le foie et, *in fine*, le corps entier, les profils de contamination sont très particuliers (Figure 1) et traduisent des modifications physiologiques liées à la durée de d'exposition. De plus, ils font apparaître un dépôt significatif d'uranium dans certaines structures, comme le cerveau ou les dents, qui ne sont pas répertoriées dans les modèles classiques.

² Biocinétiques : Désigne dans le texte les vitesses d'accumulation et d'élimination de l'uranium dans le corps.

³ Spéciation : Forme physico-chimique d'un élément dans une matrice donnée (ici un organisme)

⁴ Translocation : Désigne ici le passage du tube digestif vers le sang

Pour l'instant, ces résultats ne permettent pas de dire si ces phénomènes, observés pour des rongeurs et de l'uranium, sont généralisables à d'autres radioéléments et à l'espèce humaine. Par contre, ils mettent en évidence que la connaissance des expositions chroniques ne peut pas être systématiquement extrapolée à partir de celle des expositions aiguës.

Concentrations en uranium chez le rat

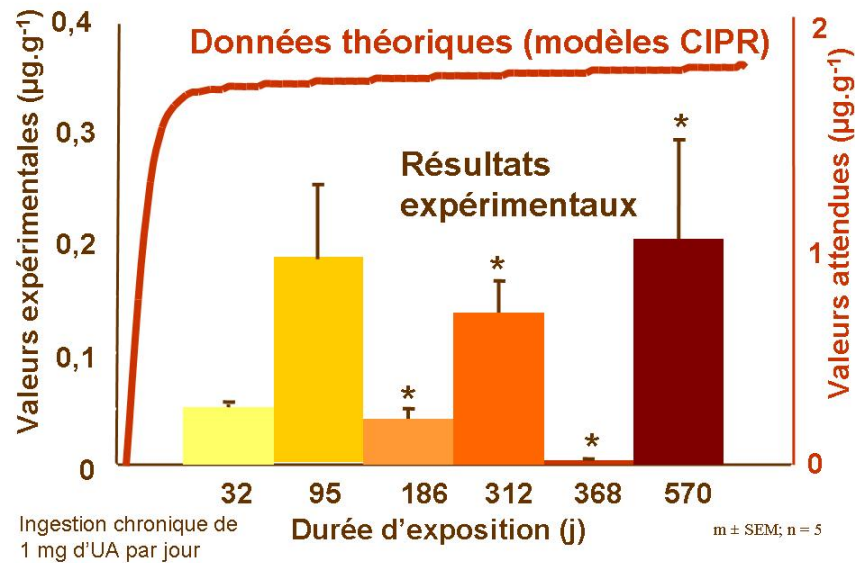


Figure 1. Concentration en uranium dans l'organisme du rat après ingestion chronique d'uranium appauvri (UA) via l'eau de boisson. Les résultats expérimentaux obtenus montrent, pour la plupart des tissus et organes analysés, des cinétiques particulières d'accumulation (histogramme), distinctes de celles prédites par les modèles usuels, qui extrapolent les données provenant de contaminations aiguës (courbe rouge).

- Une contamination chronique par de l'uranium enrichi entraîne une augmentation de la durée du sommeil paradoxal, du stress et une altération de la mémoire exploratoire.

Le système nerveux central (SNC) est le système de commande qui se trouve en amont de toutes les grandes fonctions physiologiques. Son atteinte peut engendrer des conséquences sur tout le reste de l'organisme. Il constitue une cible majeure pour un certain nombre de métaux toxiques comme le plomb, le manganèse, ou le mercure. Bien que l'uranium soit également un métal lourd, sa toxicité sur le système nerveux central a été très peu étudiée. Chez l'animal, des études préalables ont montré que l'uranium pouvait traverser la barrière hémato-méningée et s'accumuler dans le cerveau. L'objectif du travail réalisé était de déterminer si cette accumulation pouvait générer des effets biologiques.

Une approche pluridisciplinaire a été conduite avec un suivi du comportement et du sommeil chez le rat ainsi qu'un dosage de l'acétylcholinestérase, l'enzyme de dégradation de l'acétylcholine dans les structures cérébrales. Les études ont été menées conjointement avec de l'uranium enrichi ⁵ (4.24%) et appauvri (0.26%), afin de définir la part de la toxicité chimique dans la toxicité globale de l'élément et toutes les études ont été réalisées après exposition *via* l'eau de boisson pendant 1,5 mois avec des concentrations deux fois supérieures (40 mg.l⁻¹) aux concentrations environnementales les plus fortes.

Les résultats montrent que l'uranium enrichi semble modifier certaines fonctions du système nerveux central chez le rat après contamination chronique, tandis que l'uranium appauvri semble n'avoir que très peu d'effets significatifs (voir figure 2). En effet, après exposition à l'uranium appauvri, le comportement des animaux (sommeil, mémoire, anxiété ...) n'est pas altéré de façon significative. Après exposition à l'uranium enrichi, le cycle veille-sommeil déterminé par enregistrement de l'activité électroencéphalographique est affecté, avec une augmentation très nette (37%) de la quantité de sommeil paradoxal. Cette augmentation est corrélée à une augmentation du nombre d'épisodes de ce type de sommeil. De la même manière, les capacités de mémoire de travail spatiale des rats sont réduites de façon significative montrant ainsi une altération de la première étape du processus de mémorisation spatiale. Par ailleurs, les comportements anxieux, déterminés dans un labyrinthe en croix surélevé, sont augmentés chez les rats exposés à l'uranium enrichi, ces rats passant moins de temps dans les branches ouvertes du labyrinthe que les rats témoins.

⁵ L'uranium enrichi est obtenu à partir de l'uranium naturel par séparation isotopique. Ce processus fournit simultanément un uranium dit appauvri, dont la teneur en uranium 235 est moins élevée que celle de l'uranium naturel.

Tous ces résultats montrent qu'une exposition à l'uranium enrichi par l'eau de boisson à la concentration de 40 mg.l⁻¹ affecte les schémas comportementaux chez le rat dès 1,5 mois d'exposition.

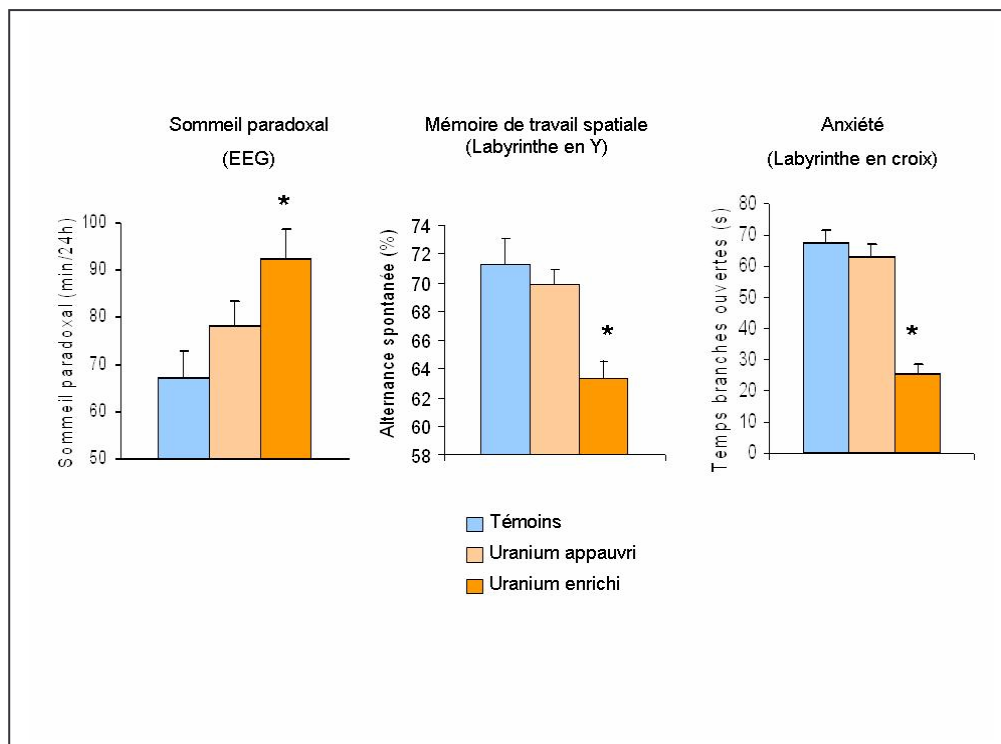


Figure 2 : L'exposition chronique (1,5 mois) à l'uranium enrichi (40 mg.l⁻¹) affecte la quantité de sommeil paradoxal, les capacités de mémoire de travail spatiale et les comportements anxieux alors qu'une exposition similaire à l'uranium appauvri n'affecte aucun de ces paramètres de façon significative (moyenne ± S.E.M., * :p<0,05).

- Une contamination par l'uranium appauvri affecte les cytochromes P450 impliqués dans le métabolisme des médicaments

Les cytochromes P450 (CYPs) constituent une famille d'enzymes qui jouent un rôle majeur dans le métabolisme des xénobiotiques (médicaments, polluants, pesticides...) et donc dans la protection de l'organisme contre les agressions extérieures. Elles sont présentes dans de nombreux tissus, mais se concentrent essentiellement dans le foie qui est une porte d'entrée pour toutes les substances ingérées. Le métabolisme des xénobiotiques se décompose en 3 phases qui aboutissent au final à l'élimination des substances étrangères dans la bile et l'urine. Les enzymes de la phase I catalysent essentiellement les réactions d'oxydo-réduction et d'hydrolyse. Les enzymes de la phase II et les transporteurs de la phase III transportent au travers des membranes des xénobiotiques et surtout des dérivés conjugués.

L'administration chronique d'une faible concentration d'uranium appauvri (40 mg.l⁻¹) pendant 9 mois entraîne des modifications de l'expression des gènes codant pour les enzymes de la phase I (CYPs) dans le foie et le rein de rat. L'expression du CYP3A, impliqué dans le métabolisme de plus de 50% des médicaments, est notamment augmentée dans le foie, les reins, les poumons et le cortex cérébral de rats contaminés. Contrairement aux enzymes de phase I (cytochromes P450), l'expression des gènes codant pour les enzymes de phase II ou les transporteurs de la phase III ne varie pas de façon significative.

En conséquence, lors d'une contamination chronique par l'uranium appauvri, l'augmentation de l'expression de certaines enzymes de la phase I (CYPs) et l'absence de modification de l'expression des protéines des phases II et III, pourraient conduire à une altération d'un des mécanismes de défense majeur de l'organisme, le catabolisme des médicaments. Ceci pourrait avoir comme conséquence une modification de la pharmacocinétique des médicaments qui conduirait alors à une toxicité hépatique ou rénale lors d'un traitement médicamenteux (figure 4).

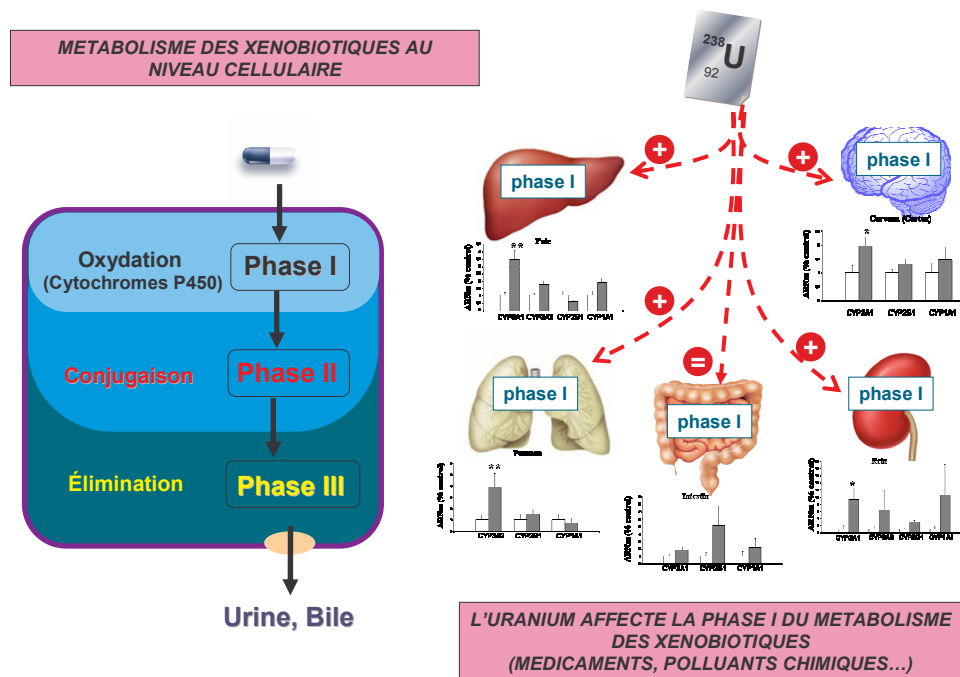


Figure 4 : Schéma du métabolisme des xénobiotiques après contamination chronique à l'uranium

PUBLICATIONS RELATIVES AU VOLET « SANTE » DU PROGRAMME ENVIRHOM

- Bussy C, Lestaevel P, Dhieux B, Amourette C, Paquet F, Gourmelon P, Houpert P. : Chronic ingestion of uranyl nitrate perturbs acetylcholinesterase activity and monoamine metabolism in male rat brain. *Neurotoxicology*, 27(2), 245-252, 2006.
- Dublineau I, Grison S, Baudelin C, Dudoignon N, Souidi M, Marquette C, Paquet F, Aigueperse J, Gourmelon P. : Absorption of uranium through the entire gastrointestinal tract of the rat. *Int J Radiat Biol* 81:473-82 , 2005.
- Dublineau I, Grison S, Linard C, Baudelin C, Dudoignon N, Souidi M, Marquette C, Paquet F, Aigueperse J and Gourmelon P. : Short-term effects of depleted uranium on immune status in rat intestine. *J Toxicol Environ Health A* (sous presse).
- Frelon S, Houpert P, Lepetit D, Paquet F. : The chemical speciation of uranium in water does not influence its absorption from the gastrointestinal tract of rats. *Chem Res Toxicol* 18:1150-4, 2005.
- Gueguen Y, Souidi M, Baudelin C, Dudoignon N, Grison S, Dublineau I, Marquette C, Voisin P, Gourmelon P, Aigueperse J. : Short-term hepatic effects of depleted uranium on xenobiotic and bile acid metabolizing cytochrome P450 enzymes in the rat. *Arch Toxicol* Oct 18, 1-9, 2005.
- Houpert P, Lestaevel P, Amourette C, Dhieux B, Bussy C, Paquet F. : Effect of U and ¹³⁷Cs chronic contamination on dopamine and serotonin metabolism in the central nervous system of the rat. *Can J Physiol Pharmacol* 82:161-6, 2004.
- Houpert P, Lestaevel P, Bussy C, Paquet F, Gourmelon P. : Enriched But Not Depleted Uranium Affects Central Nervous System In Long-Term Exposed Rat. *Neurotoxicology*, 26, 1015-1020, 2005.
- Lestaevel P, Bussy C, Paquet F, Dhieux B, Clarencon D, Houpert P, Gourmelon P. : Changes in sleep-wake cycle after chronic exposure to uranium in rats. *Neurotoxicol Teratol.*, 27, 835-840, 2005.
- Lestaevel P, Houpert P, Bussy C, Dhieux B, Gourmelon P, Paquet F. : The brain is a target organ after acute exposure to depleted uranium. *Toxicology* 212:219-26, 2005.
- Paquet F, Houpert P, Blanchardon E, Delissen O, Maubert O, Dhieux B, Moreels AM, Frelon S, Voisin P, Gourmelon P. : Accumulation and distribution of uranium in rats after chronic exposure by ingestion. *Health Physics*, 90 (2), 139-147, 2006.
- Souidi M, Gueguen Y, Linard C, Dudoignon N, Grison S, Baudelin C, Marquette C, Gourmelon P, Aigueperse J, Dublineau I. : In vivo effects of chronic contamination with depleted uranium on CYP3A and associated nuclear receptors PXR and CAR in the rat. *Toxicology* 214:113-22, 2005.
- Taulan M, Paquet F, Maubert C, Delissen O, Demaille J, Romey MC. : Renal toxicogenomic response to chronic uranyl nitrate insult in mice. *Environ Health Perspect* 112:1628-1635, 2004.
- Tissandié E, Gueguen Y., Lobaccaro JMA, Paquet F, Aigueperse J, and Souidi M. : Effects of depleted uranium after short-term exposure on vitamin D metabolism in rat, soumis à *Archives of Toxicology*, 2006. (en cours d'édition)