

**IRSN**

INSTITUT  
DE RADIOPROTECTION  
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

*Faire avancer la sûreté nucléaire*

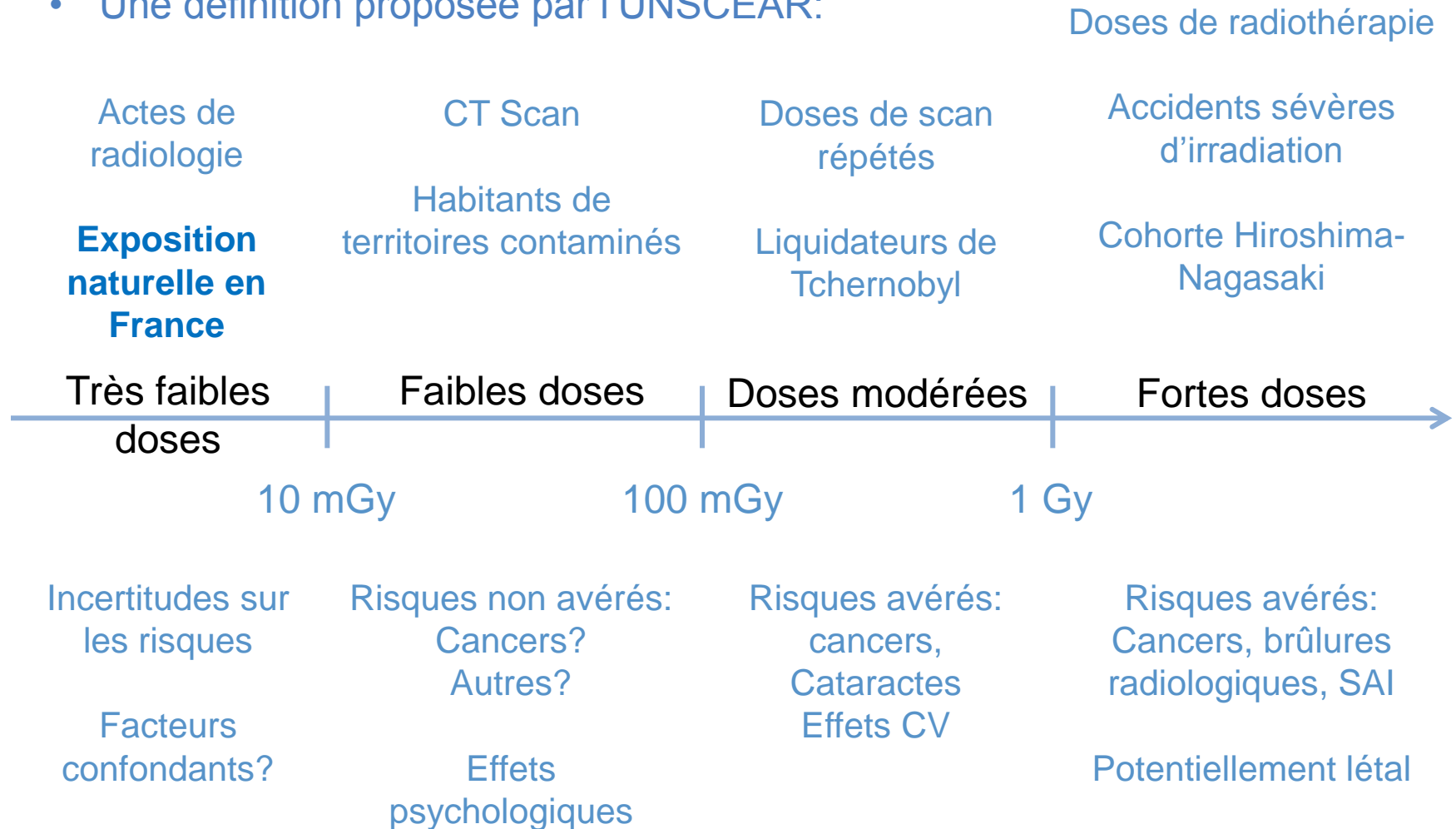
# Radioactivité, recherche expérimentale et faibles doses: quels apports?

**Jean-Marc BERTHO**

IRSN / PSE-Santé / SESANE /  
Laboratoire de radiotoxicologie et radiobiologie  
expérimentale  
Fontenay aux roses

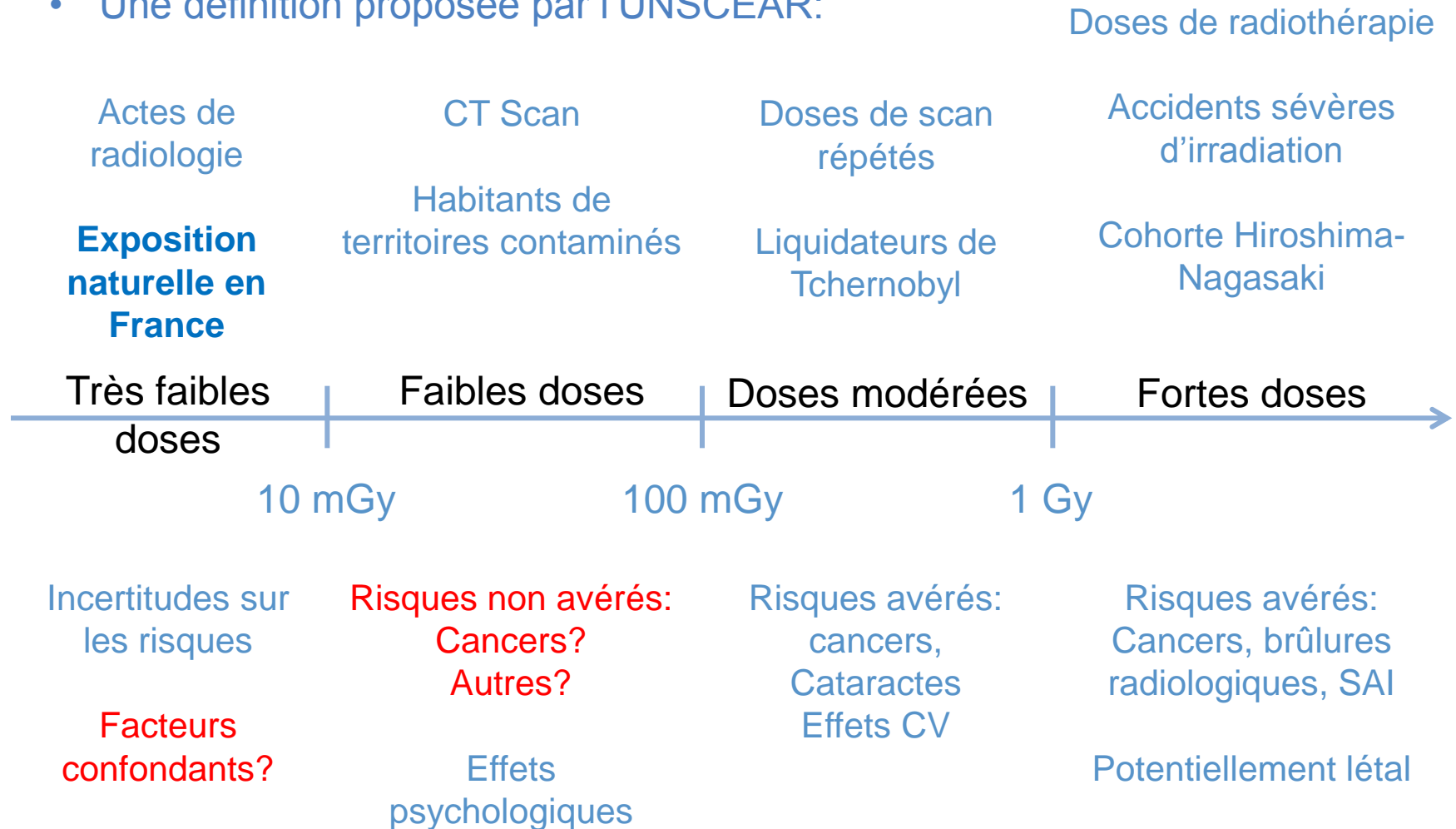
# Qu'est ce que les faibles doses?

- Une définition proposée par l'UNSCEAR:

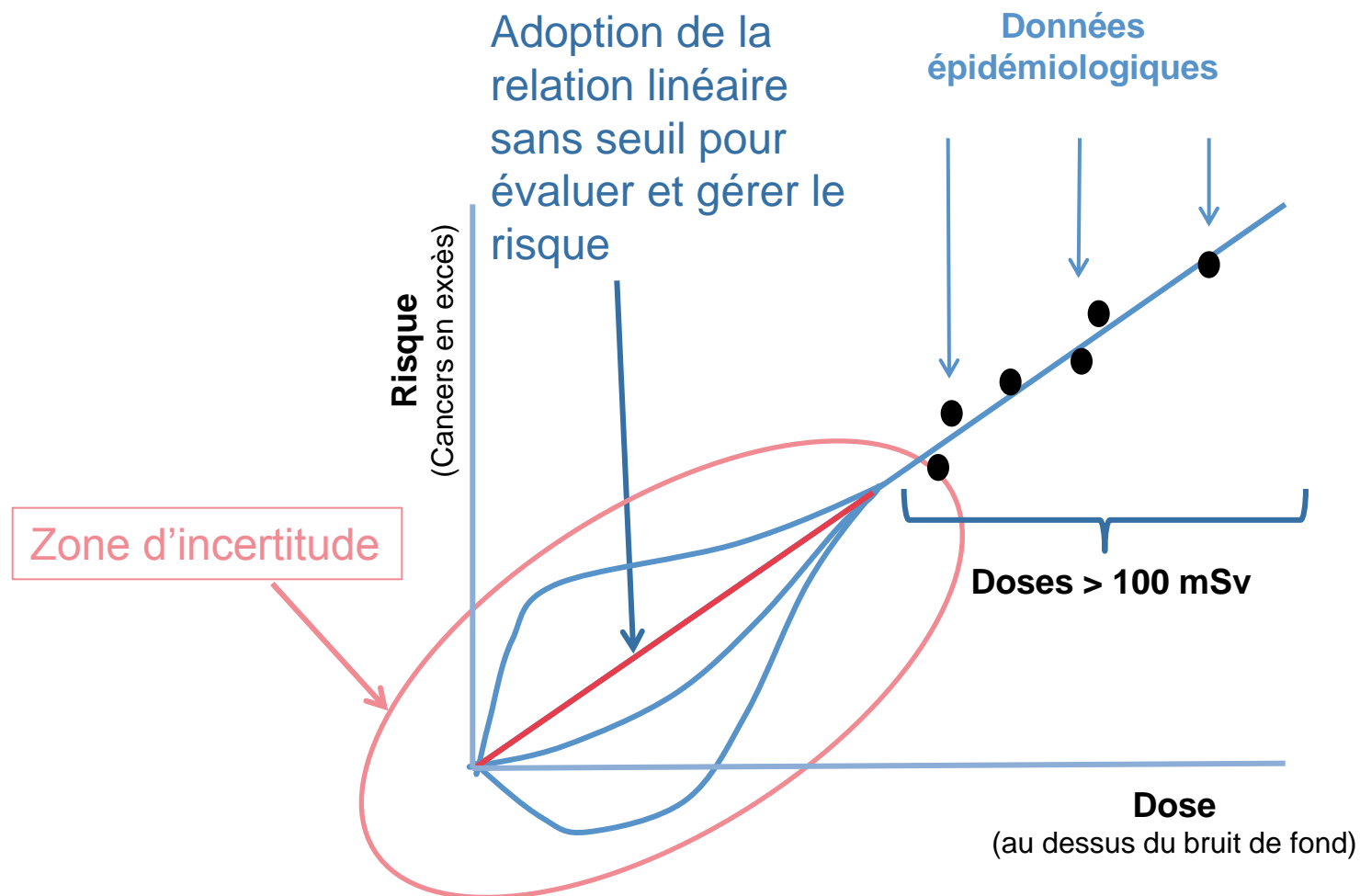


# Qu'est ce que les faibles doses?

- Une définition proposée par l'UNSCEAR:



# Les apports de l'épidémiologie



# La cancérogenèse radio-induite

*Question: Existe-t-il une signature des cancers radio-induits?*

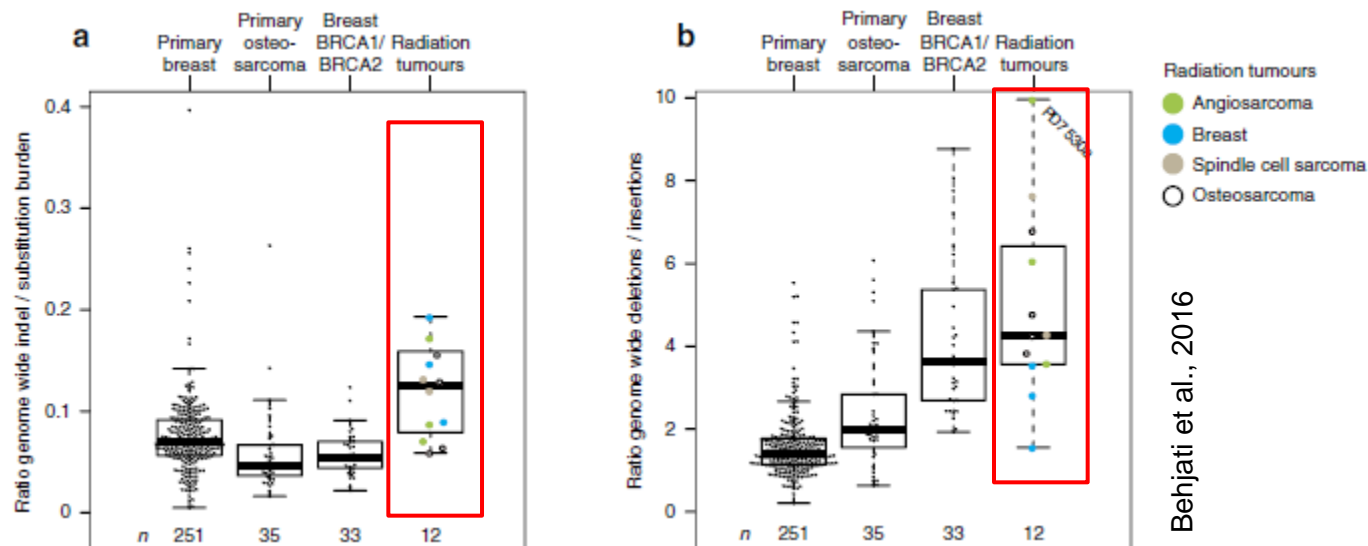
- Pourrait permettre de mieux définir le risque associé à une irradiation.
- Recherche de mutations, de dommages, de signatures moléculaires spécifiques des cancers radio-induits
- Les cas des cancers de la thyroïde
- Une étude récente sur les cancers secondaires (après radiothérapie)

# Les cancers de la thyroïde

- Nombreuses études comparatives entre cancers de la thyroïde sporadiques ou bien induits par une exposition: Tchernobyl ou radiothérapie
  - Un profil d'expression de gènes (30) permettent de distinguer les tumeurs sporadiques des tumeurs associées à Tchernobyl
  - Réarrangements de gènes plus fréquents chez les enfants exposés à Tchernobyl: RET/PTC3, RET/PTC1, ... mais aussi âge dépendants
  - Expression de la protéine CLIP2 dans les tumeurs de la thyroïde est associé à une exposition à l'iode avant l'âge de 5 ans. Fortement âge dépendant
  - Signature transcriptomique similaire des tumeurs après RT et après Tchernobyl: mécanismes communs d'induction des tumeurs, que ce soit par l'iode radioactif ou par l'irradiation externe
- L'identification d'une tumeur de la thyroïde induite par l'iode radioactif est actuellement impossible
- La distinction entre tumeurs sporadiques et tumeurs radio-induites ne peut être que statistique

# Les cancers secondaires

- Un type particulier de dommage à l'ADN a été recherché dans certains cancers secondaires
  - Insertions/délétions (Indel), délétions de bases et inversions
  - Recherche par séquençage génomique dans des cancers primaires et secondaires après radiothérapie



- Plus d'indel, plus de délétions et plus d'inversions
- Mais attention aux doses: 40-80 Gy de radiothérapie avec incertitude sur la dose de la tumeur secondaire

- L'apparition d'une tumeur est liée à une successions d'étapes successives
- L'évènement initial, c'est-à-dire le dommage à l'ADN, est clairement induit par l'irradiation, de façon déterministe
- Mais tous les évènements qui suivent (réparation fautive de l'ADN, autres évènements) apparaissent de façon stochastique
- Actuellement, la recherche d'une signature radio-induite des tumeurs n'a pas apporté de réponse suffisamment claire pour être utilisée en radioprotection
- Particulièrement vrai pour le domaine des faibles doses.



# Les facteurs confondants aux faibles doses

*Question: Aux très faibles doses d'exposition, il y a-t-il des facteurs confondants non encore pris en compte?*

- Etude des effets sanitaires des contaminations internes chroniques à faible niveau
- Populations vivant sur les territoires contaminés par l'accident de Tchernobyl, de Fukushima ou d'autres situations (rivière Techa)
- Etudes épidémiologiques: cancers de la thyroïde, leucémies, cataractes, pathologies cardiovasculaires
- Etudes descriptives: nombreuses pathologies somatiques décrites, mais nombreuses incertitudes sur les expositions:
  - Modifications du système immunitaire
  - Pathologies thyroïdiennes non cancéreuses
  - Effets sur le développement du fœtus

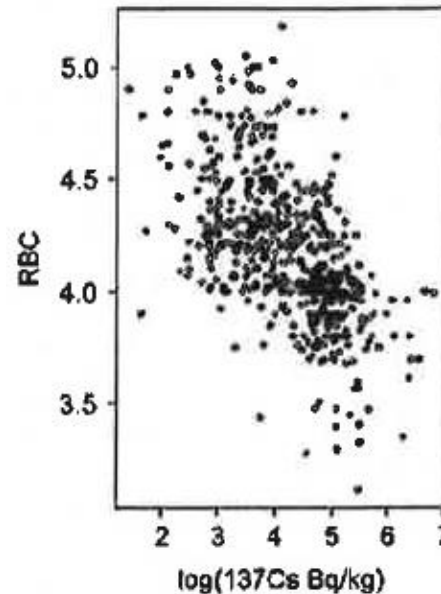
# Effets sur les cellules sanguines

## Une étude récente d'intérêt:

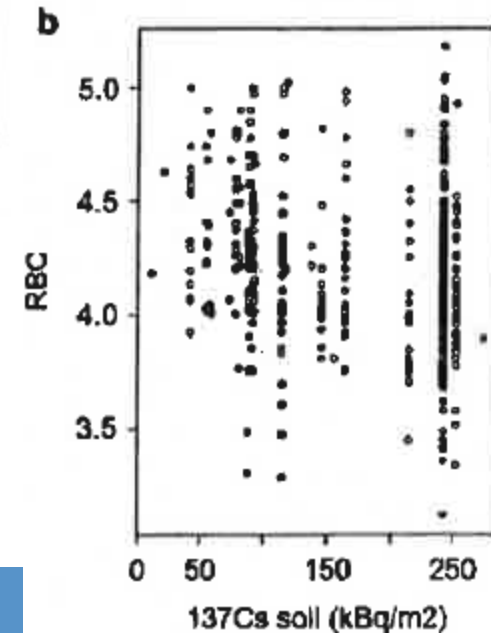
- 590 enfants âgés de 0 à 18 ans, nés après l'accident.
- Numération des cellules sanguines, comptage corporel et comptage du sol
- Diminution du nombre de globules rouges, de plaquettes et de la concentration en hémoglobine
- Corrélation avec le comptage corps entier
- Corrélation beaucoup moins évidente avec la contamination des sols.

Suggère que c'est bien la contamination interne qui est responsable de l'effet observé.

Validité des études corrélant contamination des sols et effets sanitaires observés? ?

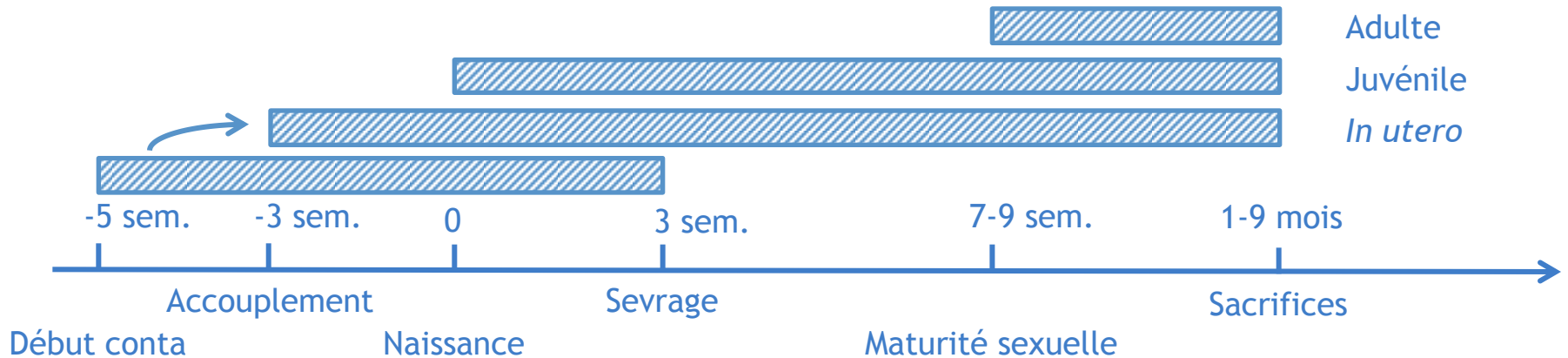


Lindgren et al, 2015



# Les études chez l'animal

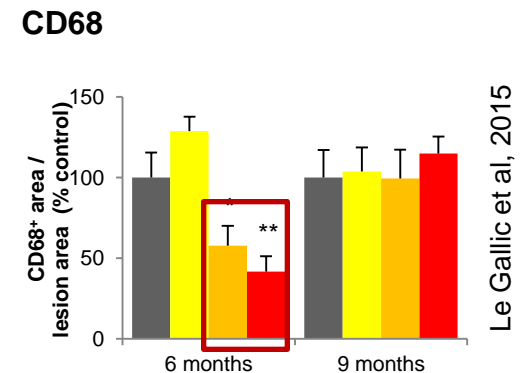
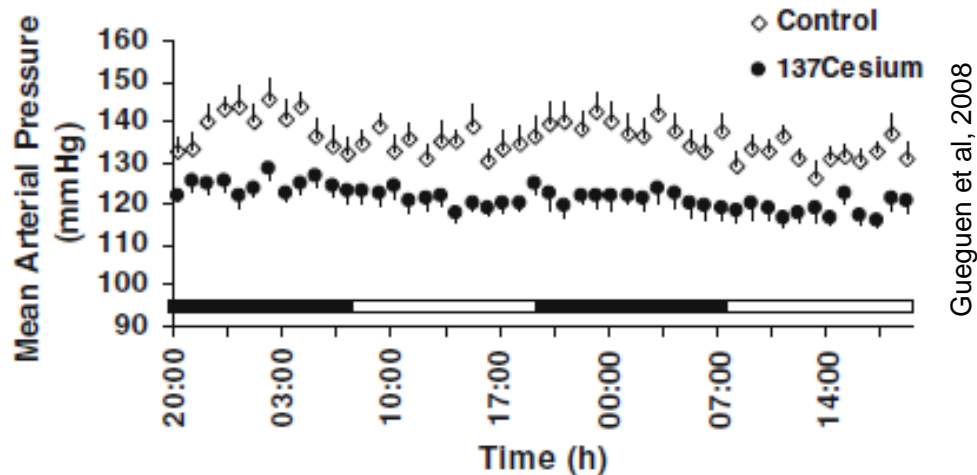
## Etudes de contamination chronique: les études chez le rongeur



- Mise en évidence de nombreux effets biologiques de faible amplitude sur le sommeil, le métabolisme des oxystérols
- La plupart de ces effets biologiques ne conduisent pas à l'apparition de désordres significatifs ou de pathologies
- Pour d'autres systèmes physiologiques, peu ou pas d'effet: Jejunum; système immunitaire; système hématopoïétique

# Un effet cardio-vasculaire significatif?

- Mise en évidence d'un effet biologique significatif sur la fonction cardiaque et sur la physiologie vasculaire



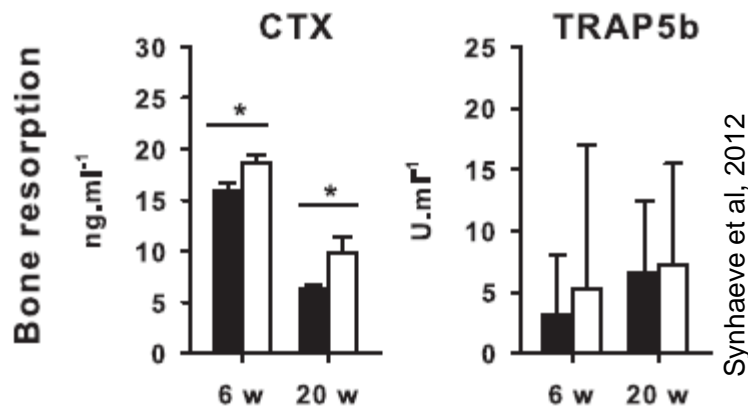
- En contradiction avec d'autres observations de terrain chez des enfants vivant en Biélorussie: hypertension, anomalies du rythme cardiaque, etc...
- En contradiction également avec d'autres observations chez les liquidateurs

*Outre la représentativité du modèle murin par rapport à l'homme,*

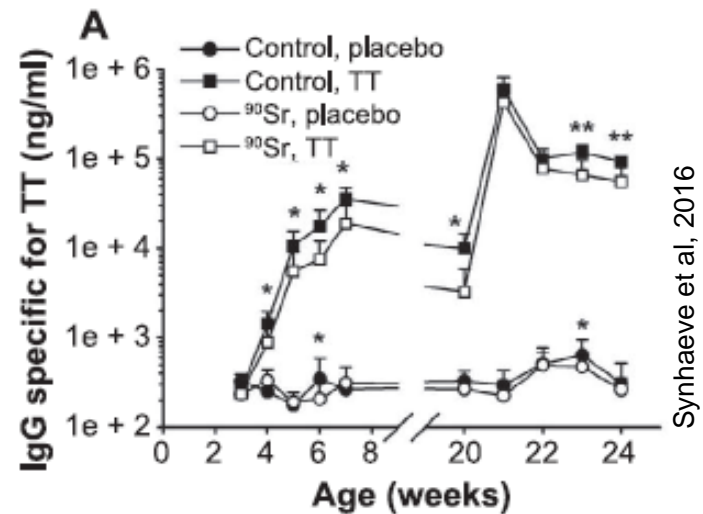
*L'incertitude sur l'exposition peut-elle expliquer ces discordances?*

# Un autre acteur potentiel, le Sr90?

- Modèle de contamination chronique chez la souris
- Effets observés sur la physiologie osseuse et sur le système immunitaire



Synhaeve et al, 2012



Synhaeve et al, 2016

- Pourrait expliquer certains des effets observés chez l'homme...
- Mais n'explique pas tout!

# Les effets d'une contamination multiple?

*Hypothèse: La multiplicité de la contamination est le paramètre clé à prendre en compte*

- Aucune étude disponible sur les effets sanitaires à faible concentration d'une contamination par plusieurs radionucléides
- Il est donc possible qu'un mélange de radionucléides n'ait pas les mêmes effets que les radionucléides étudiés un par un
- Or, la CIPR base ses recommandations sur l'additivité stricte des doses (i.e., des dépôts d'énergie)

## Dans la vraie vie ...

- Une contamination radiologique mais aussi chimique, avec une exposition complexe
- Les études de toxicité chimique montrent très clairement des effets supra-additifs de mélanges de chimiques, même à très faibles concentrations
  - Etude Pericles: Mélanges de 2 à 6 pesticides retrouvés dans l'alimentation. Effets supra additifs démontrés *in vitro*
  - Projet RADAR: mélanges de 14 ou 19 polluants différents testés dans différents modèles *in vitro* et *in vivo*, au niveau du standard de qualité environnementale (EQS) : Nombreux effets biologiques significatifs démontrés
- Ces résultats questionnent très sérieusement le paradigme de protection dès que des mélanges de polluants sont présents
- Quid d'un mélange radionucléides + polluant chimique?

*Il est impératif de tester l'effet de mélanges de radionucléides et de polluants chimiques à faibles concentrations sur les grandes fonctions physiologiques*

**IRSN**

INSTITUT  
DE RADIOPROTECTION  
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

*Faire avancer la sûreté nucléaire*

## Remerciements à ...

N. Synhaeve, S. Musilli,

K. Tack, F. Paquet