

IRSN

INSTITUT
DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

Faire avancer la sûreté nucléaire

Césium-137 et contamination interne: état des lieux et perspectives

Jean-Marc BERTHO

IRSN, Laboratoire de radiotoxicologie
expérimentale

Journée SFRP

Contamination interne:
quels défis pour demain?

6 Octobre 2015



Le Césium

■ Découverte du Césium en 1860 par deux chimistes allemands

- Nom lié à la raie bleue de son spectre d'émission
- Premier élément découvert par spectre d'émission



■ Famille des alcalin, analogue du potassium

■ Relativement abondant (2.6 g/tonne dans la croûte terrestre), mais peu d'utilités industrielles

■ Très soluble dans l'eau

- Habituellement présent dans l'environnement sous forme d'hydroxyde CsOH ou combiné à des anions: CsCl , Cs_2CO_3 , ...
- Température de fusion 28°C . Explique en partie sa grande réactivité chimique

■ Pas de toxicité chimique connue sur les organismes vivants

- La LD50 chez la souris varie selon les auteurs de 2 à 60 g/kg



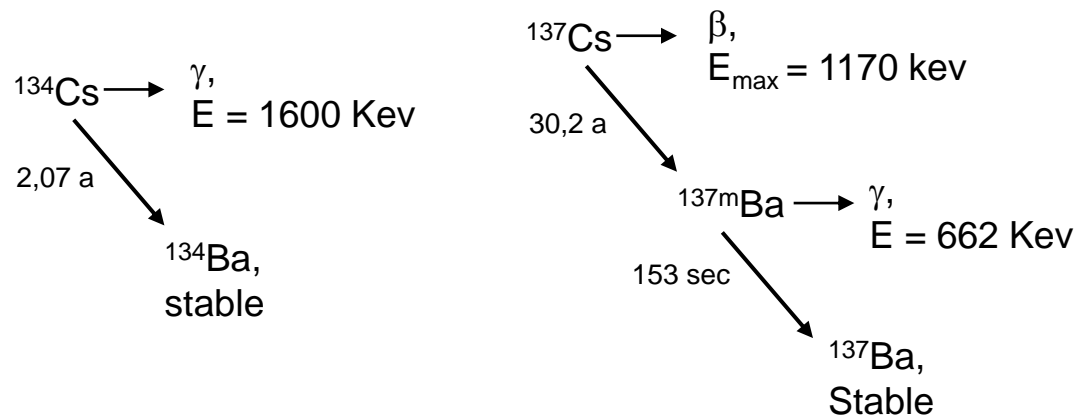
Les isotopes du Césium

31 isotopes

- Z de 114 à 141
- Un seul stable, le ^{133}Cs
- Tous les isotopes radioactifs sont d'origine anthropogéniques produits par fission de l'uranium.

3 isotopes retiennent l'attention:

- ^{135}Cs : demi-vie de $3 \cdot 10^6$ années. Pose quelques problèmes pour son stockage.
- ^{134}Cs et ^{137}Cs : rémanents à long terme dans l'environnement en cas d'accident nucléaire. Demi-vie de 2.07 et 30.2 ans respectivement
- Activités spécifiques élevées ($< 10^{12} \text{Bq.g}^{-1}$), groupe de radiotoxicité 1 (élevée).



Césium-137

- Radiotoxicité élevée due essentiellement à l'émission gamma du Baryum 137m
- Peu d'utilisations:
 - Source de rayonnement gamma pour la radiothérapie
 - Utilisations industrielles: gammagraphes, stérilisation
 - Utilisation exotique: horloge atomique la plus précise du monde (5'' tous les 300 ans)
- Exposition humaine essentiellement liée aux situations accidentelles:
 - Essais nucléaires aériens des années 50-60
 - Rejets dans la rivière Techa, 1955-58
 - Accident de Goiânia (1987): dispersion d'une source de radiothérapie
 - Accidents de réacteurs: Tchernobyl (1986), Fukushima Daiichi (2011).
 - Accidents liés à la perte de sources : Accident de Tammiku (Estonie, 1994) et de Lilo (Georgie, 1996)

Biocinétique du césium

■ Analogue du Potassium

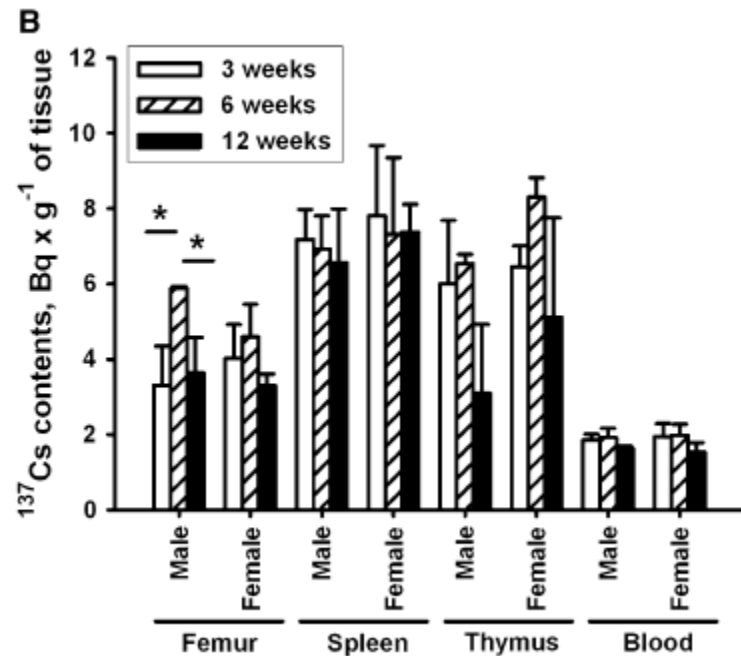
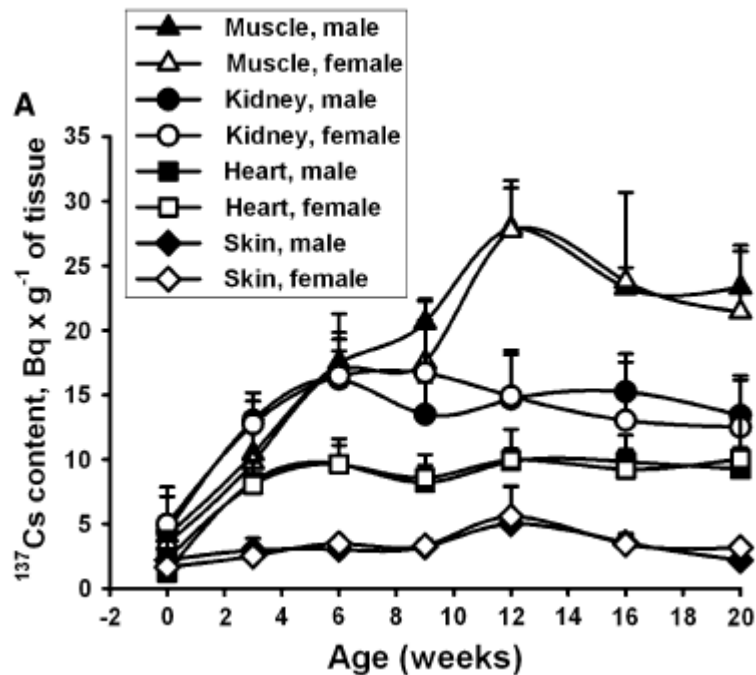
- Le modèle biocinétique de la CIPR est basé sur une analogie avec le potassium
- Confirmé avec le suivi des victimes de l'accident de Goiania et des populations exposées aux retombées de Tchernobyl.
- Le facteur de transfert entre intestins ou poumons et le sang est de 1: Ceci signifie que le césium ingéré ou inhalé est complètement incorporé. Vrai pour le césium dans l'eau de boisson, mais faux pour le césium présent dans l'alimentation: de 0.5 à 0.75 selon les études.
- Par la suite, distribution homogène et constante dans l'organisme
- L'exposition chronique est considéré comme la somme de contaminations aiguës.
- Demi-vie biologique variant de à selon l'âge, augmentation avec l'âge.
- Le facteur de transfert vers le lait est faible: 14% chez la vache. Mais concentration du césium dans le lait comparativement au potassium.

Biocinétique du Césium

- Mais... Basé sur des expositions aiguës
- Description d'une cinétique d'élimination à deux exponentielles, correspondant à deux compartiments:
 - Un compartiment d'élimination rapide, avec une période de 2 jours
 - Un compartiment d'élimination lente, avec une période variable selon l'âge et le sexe: de 50 à 150 jours.
- Goiania: Un 3^{ème} compartiment à élimination très lente a été mis en évidence. Période >400 jours, pour 0.1% de l'exposition initiale.
- Biodistribution:
 - Chez l'homme (chronique): accumulations différentielles du ^{137}Cs selon les organes
 - Idem chez le rat et chez la souris
 - Muscle strié < reins < foie, cœur < autres organes < sang
- Expositions chroniques: Somme d'expositions aiguës répétées?

Biocinétique et exposition chronique

Expérimentations chez les rongeurs, ingestion chronique

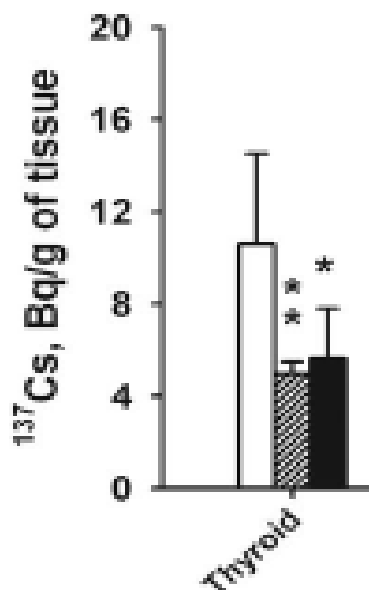


Bertho et al., Rad Env Bioph, 2010

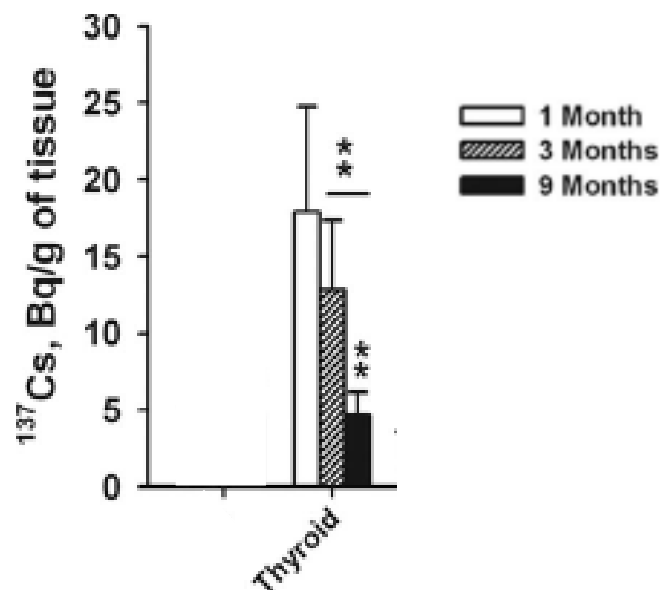
Variations selon l'âge, le sexe, l'organe ... : de 2 à 30 Bq.g⁻¹ d'organe

Accumulation de ^{137}Cs dans la thyroïde

Modèle juvénile



Modèle adulte



- Dépend de l'âge de début de la contamination.
- Par la suite, diminution de la concentration en ^{137}Cs , selon l'âge. Un rôle de la pompe Na^+/K^+ dans la diminution de la concentration en ^{137}Cs ?
- Impact sur la croissance? Sur les pathologies thyroïdiennes?

Tourlonias et al., Health physics, 2010

Effets biologiques aigus

- Etudes animales anciennes, début des années 90 au mieux
- Expositions aiguës, essentiellement par injection
- Chez le rat (Thomas et al, 1970):
 - Injection unique de 990 MBq/kg: décès en 28 jours d'un syndrome hématopoïétique
 - Injection unique de 247 MBq/kg: survie identique aux contrôles
 - Pas de suivi des tumeurs
- Confirmation chez l'homme: accident de Goiânia.
 - 129 personnes avec une exposition interne ou externe
 - Syndrome d'irradiation aiguë ou brûlures radiologiques chez 50 victimes, 4 décès.
 - Suivi de la population, mais pas de description d'effets autres que les effets aigus.

Etudes chez le beagle

TABLE I
Experimental Design and Summary of Dosimetry, Survival Times and Neoplasms for Dogs
Injected with ^{137}Cs and for the Control Dogs

Exposure level	M ^a	F ^a	Number of dogs surviving ≥ 2 years	Initial body burden (MBq/kg)	Initial dose rate (Gy/day)	Cumulative dose ^b (Gy)	Survival ^c	Number of nonmammary neoplasms				Number of mammary neoplasms	
								Malignant		Benign		Malignant	Benign
								M	F	M	F		
5	3	3	0	141 \pm 6.6 ^d	0.751 \pm 0.029	11.8 \pm 2.0	19–33	0	0	0	0	0	0
4	6	6	8	104 \pm 4.3	0.551 \pm 0.021	16.4 \pm 5.1	24–4537	6	1	13	6	1	3
3	6	6	10	71.7 \pm 2.9	0.385 \pm 0.013	14.0 \pm 1.8	77–5138	5	6	15	24	11	38
2	6	6	12	51.7 \pm 4.3	0.274 \pm 0.021	11.2 \pm 2.5	2148–5298	6	1	23	24	9	33
1	6	6	12	36.4 \pm 3.3	0.195 \pm 0.017	7.42 \pm 1.2	2471–5342	6	10	30	28	16	26
Study controls	6	6	11	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	647–6015	2	1	14	9	2	3
Totals	33	33	53										
Other-CI-controls	26	23	49	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	2241–6016	18	24	73	47	31	60

^aM = male; F = female.

^bTotal dose in long-term survivors or dose to death in 11 dogs that died ≤ 81 days after injection.

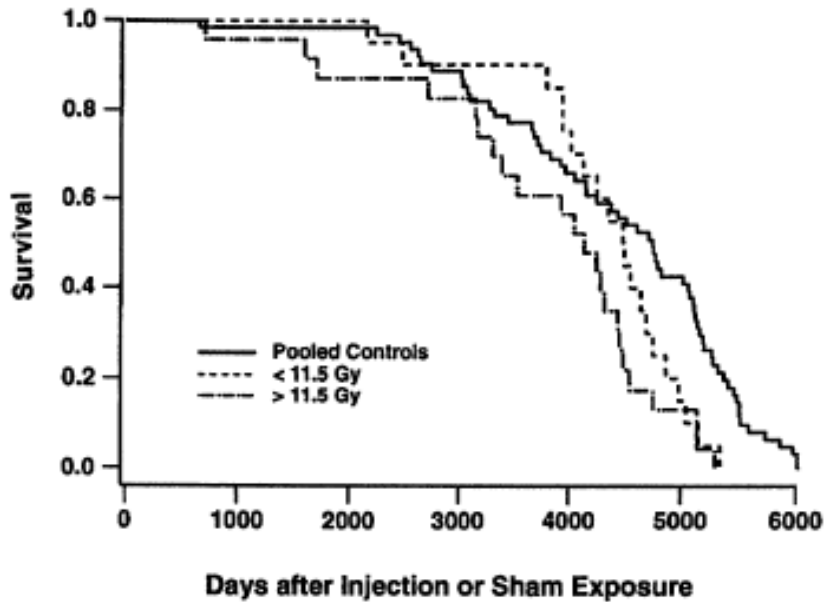
^cDays after injection.

^dMean \pm SD.

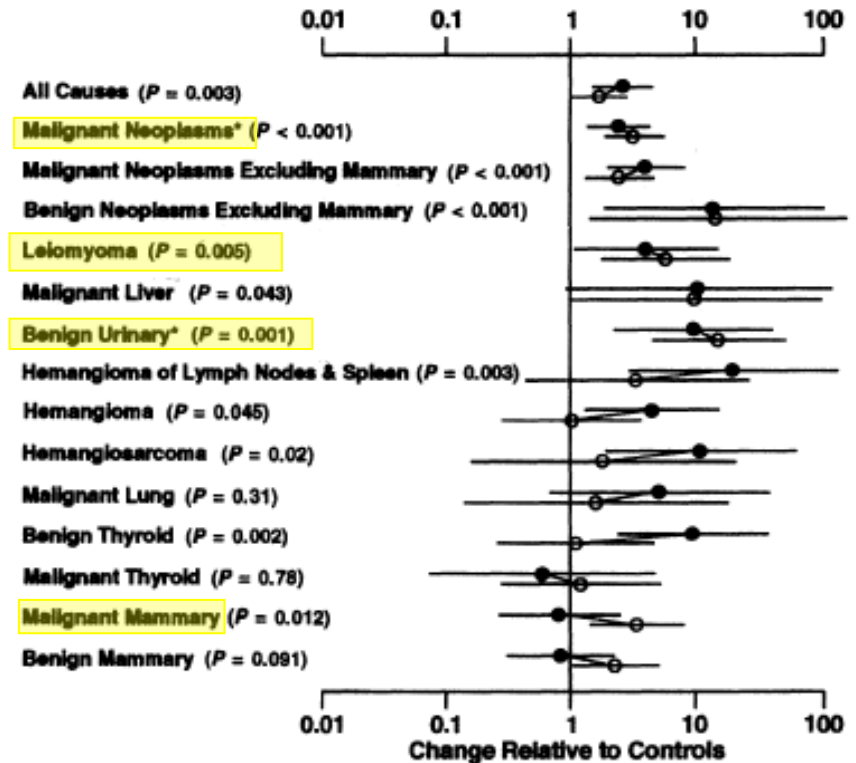
- Décès précoces liés à un déficit hématopoïétique
- Décès tardifs liés à des tumeurs dans différents organes
- En accord avec des effets aigus de type déterministe et des effets tardifs de type stochastiques, sans chimiotoxicité

Survie et tumeurs

Diminution de la survie chez les animaux injectés.



Risques relatifs pour les tumeurs comparativement aux contrôles



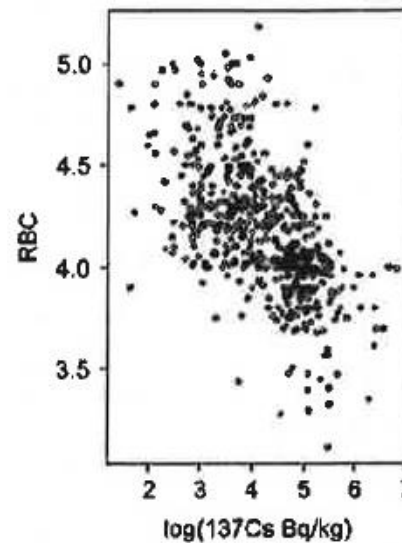
Nikula et al., Rad.res, 1995

Etudes chroniques chez l'homme

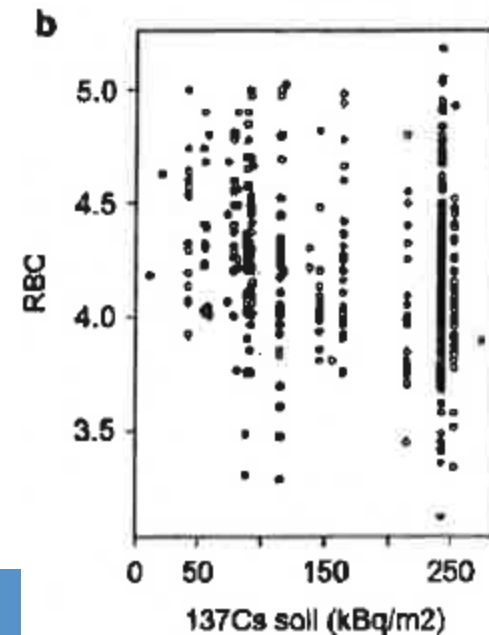
- La plupart des connaissances actuelles viennent du suivi des populations exposées à la suite de l'accident de Tchernobyl
- Les études épidémiologiques en population générale montrent peu d'effets
 - A l'exception du cancer de la thyroïde, mais en lien direct avec l'exposition aux iodes radioactifs.
- Les études sur des populations plus réduites suggèrent des effets sur différents systèmes physiologiques:
 - Système immune: Yarilin 1993, Titov 1995, Vykhovanets 2000, De Vita 2000.
 - Pathologies thyroïdiennes non cancéreuses (auto immunes): Eheman 2003
 - Cataractes: Day 1995: enfants, associé à la consommation de champignons. Worgul 2007 (liquidateurs).
 - Système cardio-vasculaire: Ivanov, 2006 (liquidateurs)
 - Effets congénitaux: Trisomie 21 (Sperling 1994, Zatsepin 2007), déficits du tube neural (Wertelecki, 2010).

Effets sur la numération sanguine

- Nombreuses études, mais résultats très variables
- Une étude récente intéressante: Lindgren et al, 2015:
 - 590 enfants âgés de 0 à 18 ans, nés après l'accident.
 - Charge corporelle totale, contamination des sols et numération sanguine.
 - Diminution de l'hémoglobine, des globules rouges et des plaquettes.
 - Corrélé à la charge corporelle en ^{137}Cs .
 - Corrélation moins évidente avec la contamination des sols.
- Suggère que la contamination interne est responsable de cet effet plutôt que l'irradiation externe due à la contamination des sols.

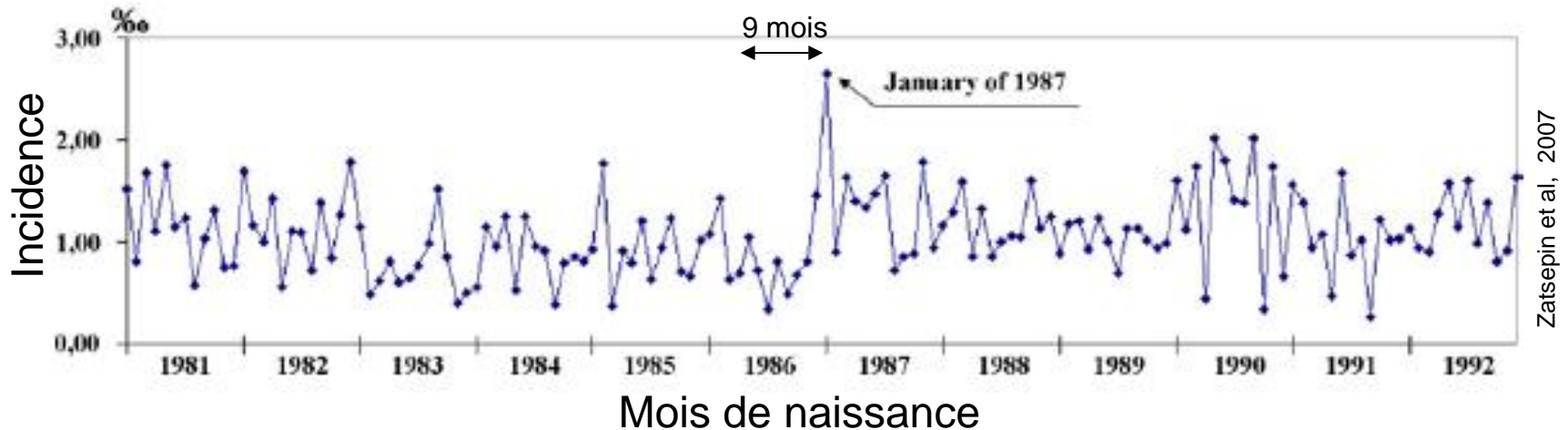


Lindgren et al, 2015



Trisomie 21

- Etude des registres de naissance de 4 est 6 oblasts de Biélorussie de 1981 à 1992.
- 1484 cas de trisomie 21.
- Pic d'incidence 9 mois après l'accident de Tchernobyl.



- Possiblement associé à une période de radiosensibilité de l'oocyte
- Cependant, pas de mesure de la contamination interne des mères et exposition externe mal définie.

Déficits de fermeture du tube neural

- Etude d'un oblast du nord de l'Ukraine (Rivne). Partie nord de l'Oblast fortement contaminée (37-185KBq.m⁻²)
- 96 438 naissances de 2000 à 2006, 43 392 dans la moitié nord et 53 046 dans la partie sud.
- Recherche des anomalies congénitales



Werterlecki, 2010

	Polissia vs Non-Polissia		
	<i>P</i> ^a	OR ^b	CI ^c
All births (2000–2006)	NA	NA	NA
NTDs	0.003	1.46	1.13–1.93
Isolated	0.006	1.47	1.09–1.96

NTD Frequency for 10 ⁴ births	
Polissia	27.0
Rivne	18.3
Europe	9.4 (15.7)

Pas de mesure directe de l'exposition des mères

Limites de ces études

- Exposition réelle souvent mal définie
- Rôles respectifs de la contamination interne vs. de l'exposition externe
- Groupes contrôles?
- Taille des populations étudiées ? Biais de sélection?

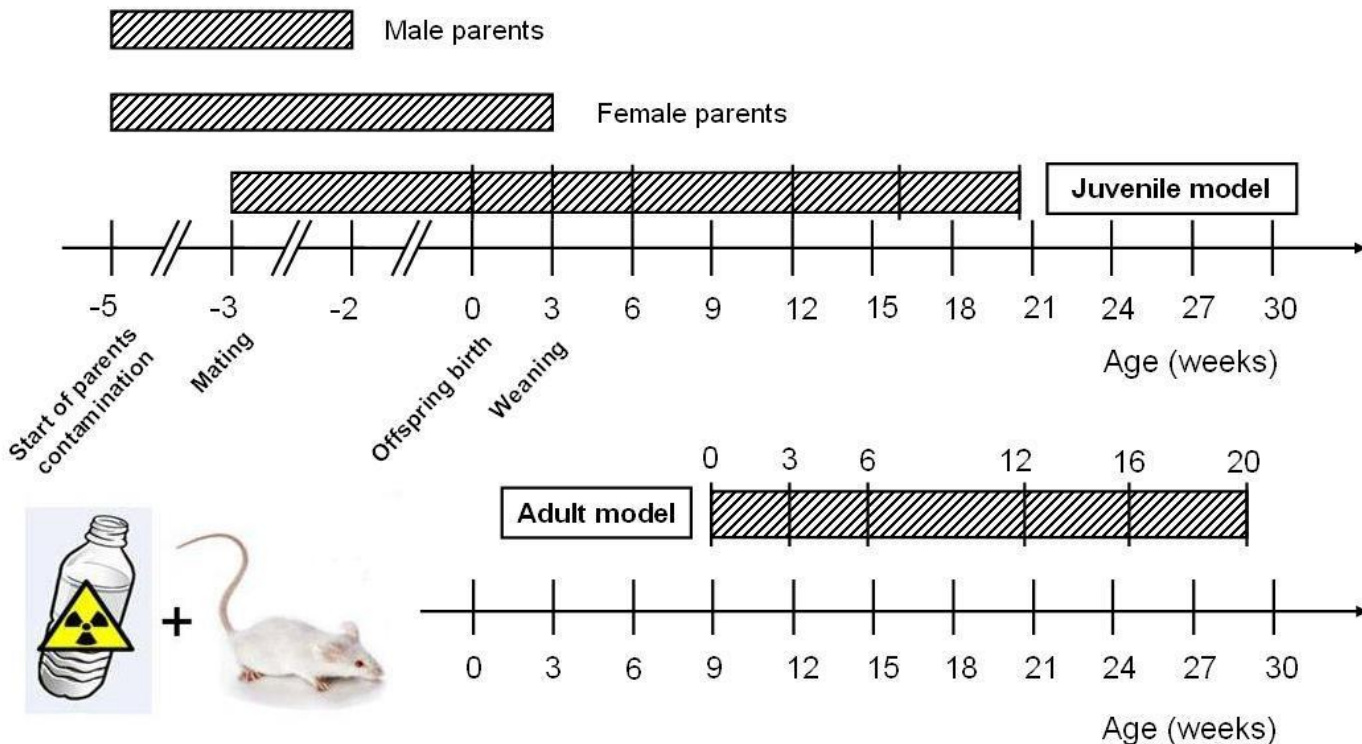
Que peut-on apprendre des études expérimentales?

Etudes d'exposition chronique

- Nishio et coll, années 60
- Souris exposées à l'ingestion chronique d'un mélange de ^{137}Cs et de ^{90}Sr via l'eau de boisson. Exposition sur plus de 10 générations
- Trois concentrations :
 - 14.8 + 3.7 kBq/ml ^{137}Cs et ^{90}Sr (74 kBq and 18.5 kBq/jour, respectivement)
 - 1.48 + 0.37 kBq/ml ^{137}Cs et ^{90}Sr (7.4 kBq et 1.85 kBq/jour, respectivement)
 - 0.148 + 0.037 kBq/ml ^{137}Cs et ^{90}Sr (0.74 kBq et 0.185 kBq/jour, respectivement)
- Suppression de la capacité de reproduction dans le premier groupe dès la première génération
- Diminution de la capacité de reproduction dans le second groupe
- Augmentation de cette capacité dans le 3^{eme} groupe: Effet hormesis?
- Réduction de la durée de vie dans le groupe 1 et diminution de la croissance dans le groupe 2 dès la 2^{eme} génération.
- Mais: pas d'étude histologique et pas de comparaison avec exposition simple

Etudes récentes chez les rongeurs

- Contamination chronique via l'eau de boisson, ^{137}Cs ou ^{90}Sr
- Objectif: 100 Bq/jour/animal
 - 20 KBq.l⁻¹ chez la souris, 6.5 KBq.l⁻¹ chez le rat
- Dose absorbée: 6-7 mGy pour le modèle juvénile

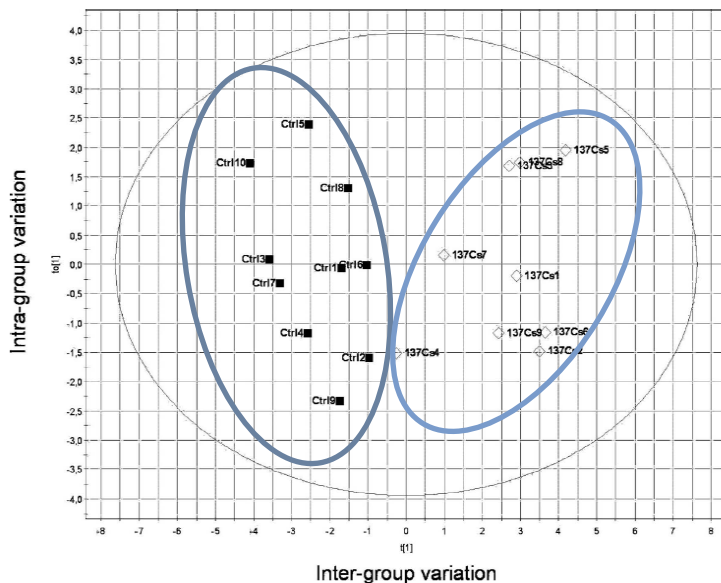


Effets biologiques observés

- Diminution de la concentration en vitamine D (Tissandie et al, 2006)
- Modification du métabolisme du cholestérol dans le foie (Souidi et al, 2006, Racine et al, 2009)
- Modifications du métabolisme des hormones stéroïdiennes chez les rats mâles (Grignard et al, 2008)
- Impact sur le système cardiovasculaire : Diminution de la pression artérielle et augmentation de CK et CM-MB.
 - Mais pas de pathologie.
 - Lien possible avec le blocage des canaux de la pompe Na^+ / K^+ (Cecci et al., 1987).
- Impact sur l'athérosclérose (Le Gallic et al., 2015):
 - Pas d'impact du ^{137}Cs sur la formation des plaques dans un modèle pathologique et diminution du statut inflammatoire
 - Mécanisme adaptatif?

Effets biologiques observés (2)

- Pas d'effet sur le système immunitaire ni sur le système hématopoïétique
- Des modifications biologiques, mais pas de pathologie.
- Etude du métabolome dans le plasma:



Grison et al., J Rad Res, 2012

Discrimination des animaux contaminés vs. non contaminés.

Basé sur 26 métabolites dans le plasma

Suggère:

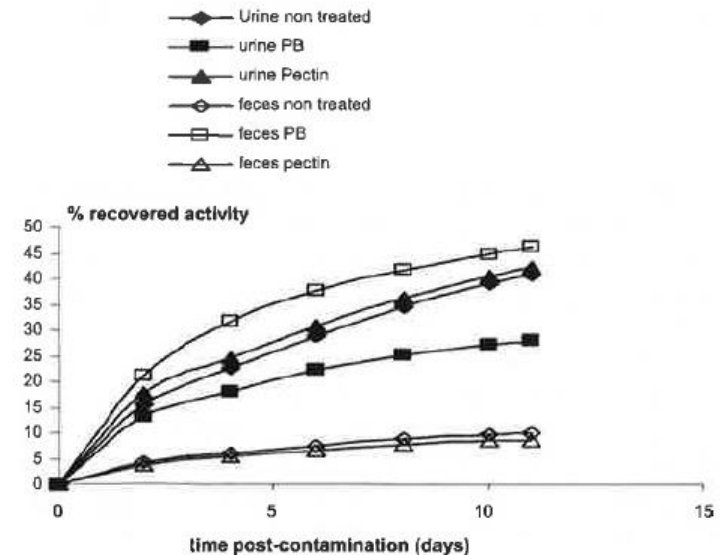
- 1- L'induction par le ^{137}Cs de modifications dans le métabolisme général. Confirme les études précédentes.
- 2- L'utilisation possible de la métabolomique comme marqueur de diagnostic
- 3- L'identification des voies métaboliques impactées par le ^{137}Cs .

Et donc... ?

- Modifications de la biologie des systèmes physiologiques
- Mais pas d'apparition de pathologies pour ces concentrations de ^{137}Cs
- Et pas forcément dans les systèmes physiologiques attendus.
- Limites de ces études:
 - Un seul radionucléide utilisé, le ^{137}Cs . Or, en situation post-accidentelle, l'exposition interne peut être multiple. Rôle des autres RN (^{90}Sr)? Effets additifs ou supra additifs? D'après la CIPR, effets purement additifs.
 - Pas d'exposition combinée interne + externe
 - Rôle possible d'autres polluants: métaux lourds, pesticides, etc...?
 - Importance des effets psychologiques sur ces différents systèmes physiologiques
- Nécessité de poursuivre les études de chronicité, mais avec des expositions réalistes.

Décorporation du ^{137}Cs

- Nombreux produits testés en particulier sur le bétail: alginates, supplément potassique, etc...
- Efficacité démontrée mais limitée.
- La pectine a été utilisée à grande échelle, mais démonstration de son manque d'efficacité.
- Actuellement un seul produit d'efficacité reconnue: le bleu de Prusse
- Bloque la réabsorption du ^{137}Cs



Le Gall et al, 2006

Conclusions

- A forte concentration, effets déterministes et stochastiques certains
- A faible concentration, et particulièrement en situation d'exposition chronique, incertitudes importantes sur les effets du ^{137}Cs
- Ces incertitudes relèvent des mêmes incertitudes que celles existant dans le débat sur les faibles doses
- Nécessité d'utiliser des expositions réalistes pour l'étude de la situation post-accidentelle: la nature additive ou supra-additive dans les expositions combinées n'a jamais été étudiée.
- Peu ou pas de connaissances sur les transporteurs du ^{137}Cs *in vivo*
- Etudes sur les décorporants du ^{137}Cs à relancer?

Merci de votre attention