



**IRSN**

La "Dose interne" est-elle un outil d'évaluation du risque et  
Comment se débarrasser de son meilleur ami

Pr.H.Métivier

*ARRAD 2007, Lausanne*



Quelle est la question?

Evidences scientifiques

Résultats possibles

Implications politiques

Comment améliorer la situation

# L'Etat actuel du Système

Les connaissances sont basées sur l'épidémiologie mais aussi sur les études de radiobiologie

Le système protège à la fois des effets déterministes et stochastiques

Les effets produits par différents types de rayonnements sont qualitativement de même nature

La LNT est utilisée pour tous les effets à long terme, elle autorise l'additivité pour le calcul de la dose efficace

Les doses sont additionnées pour évaluer le risque

Le système est applicable pour tout âge et les deux sexes

Il ne fait aucune différence entre l'aigu et le chronique

# Exposition Interne Dosimétrie

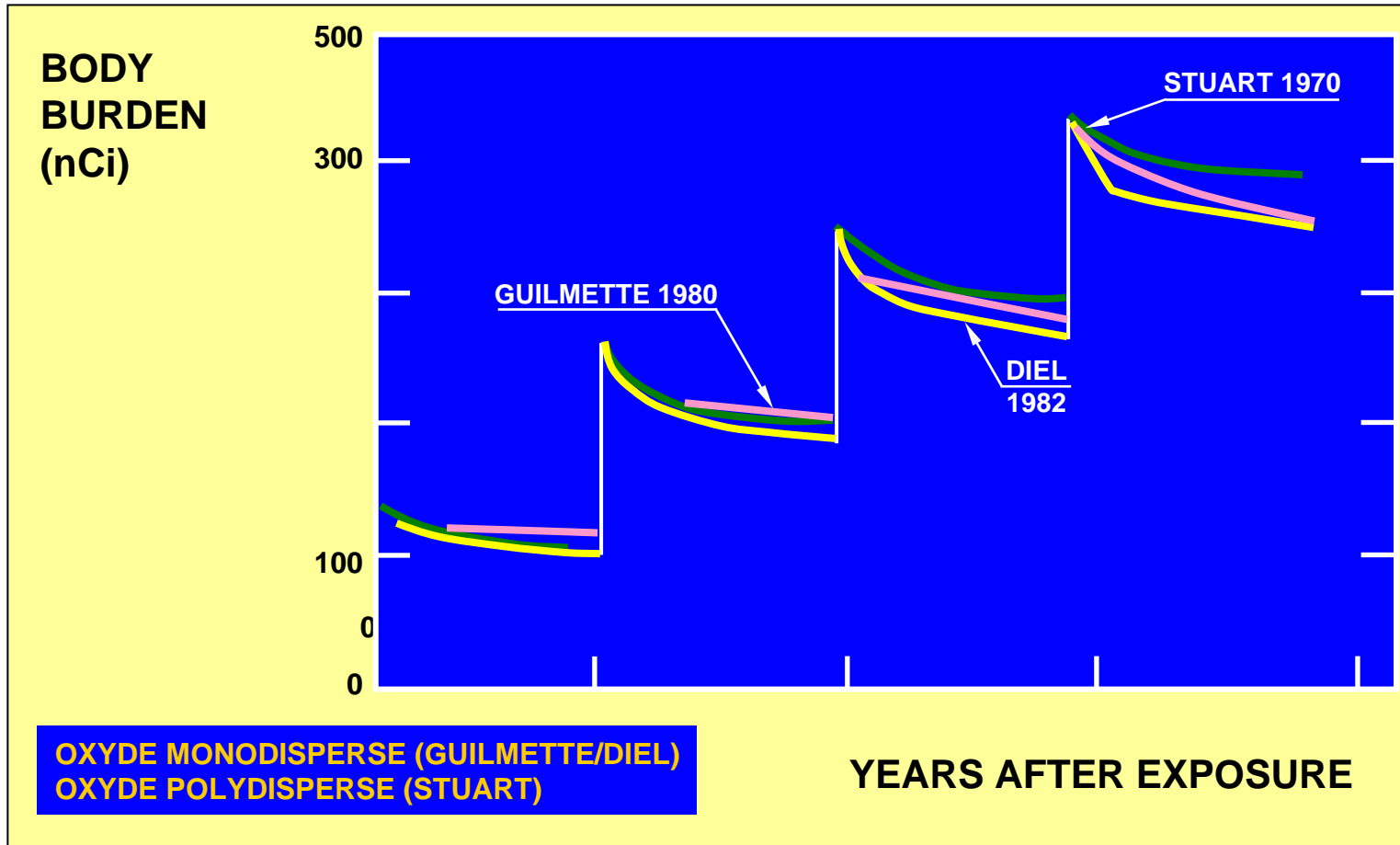
# La Chronicité est la répétition d'expositions aiguës



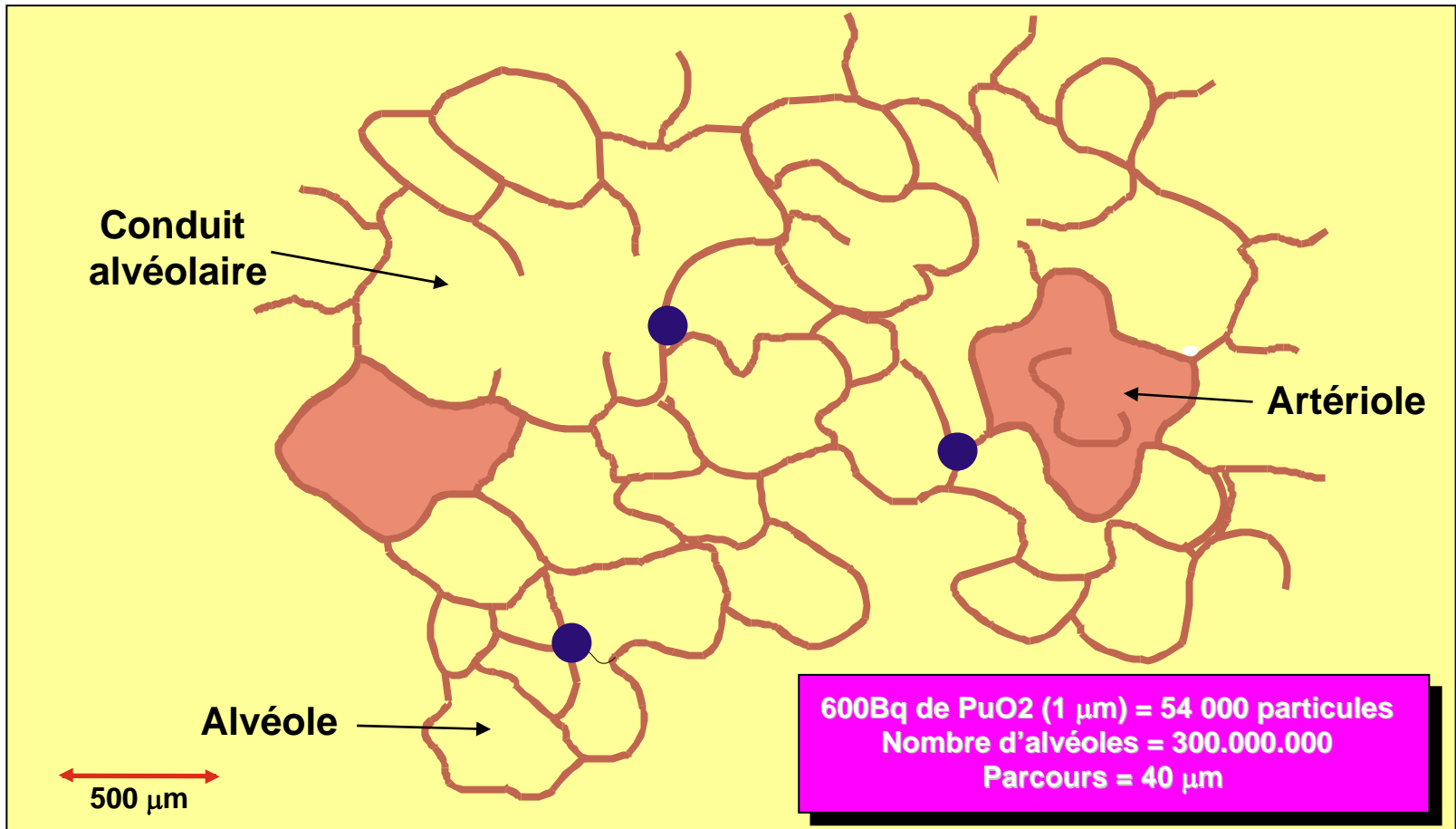
ICRP 67, (21) the doses calculated in this report in Part 1 are for acute intakes. For chronic intakes doses may be less than those calculated here where growth is substantial during the period of intake.

ICRP 69 (16) for chronic intakes, doses per unit intake could be somewhat less than those calculated here where growth is significant during the period of intake..... These coefficients can also be applied to chronic intakes for protection purposes by determining the committed doses for each year's intake and summing for intakes over all years.

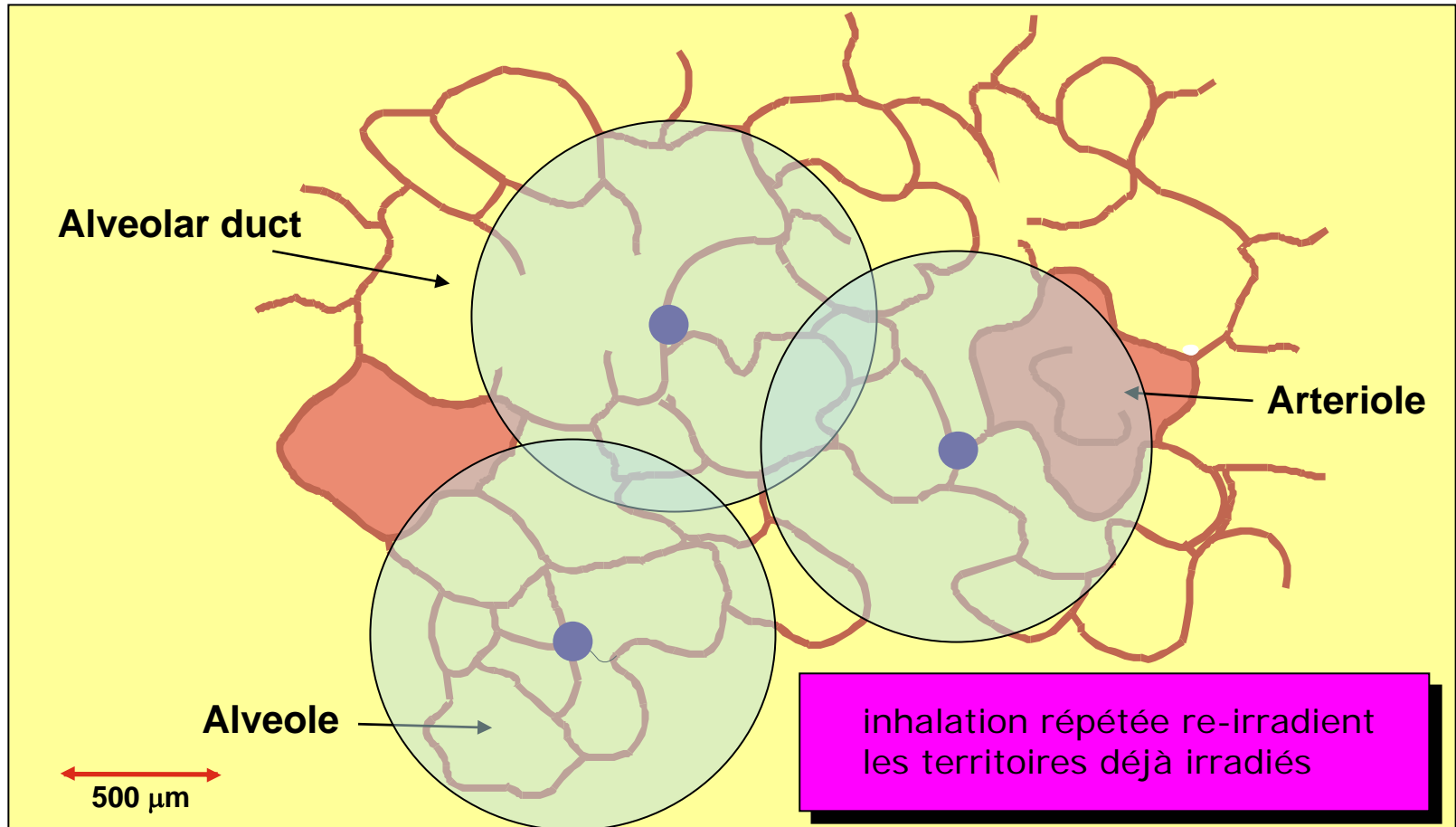
# inhalation répétée de $^{239}\text{PuO}_2$ )



# Inhalation de $^{239}\text{PuO}_2 = \text{Vrai}$



# Inhalation de $^{144}\text{CeO}_2 = \text{Faux}$



From J.C.Nénot, 1965

Désolé, c'est toujours valide

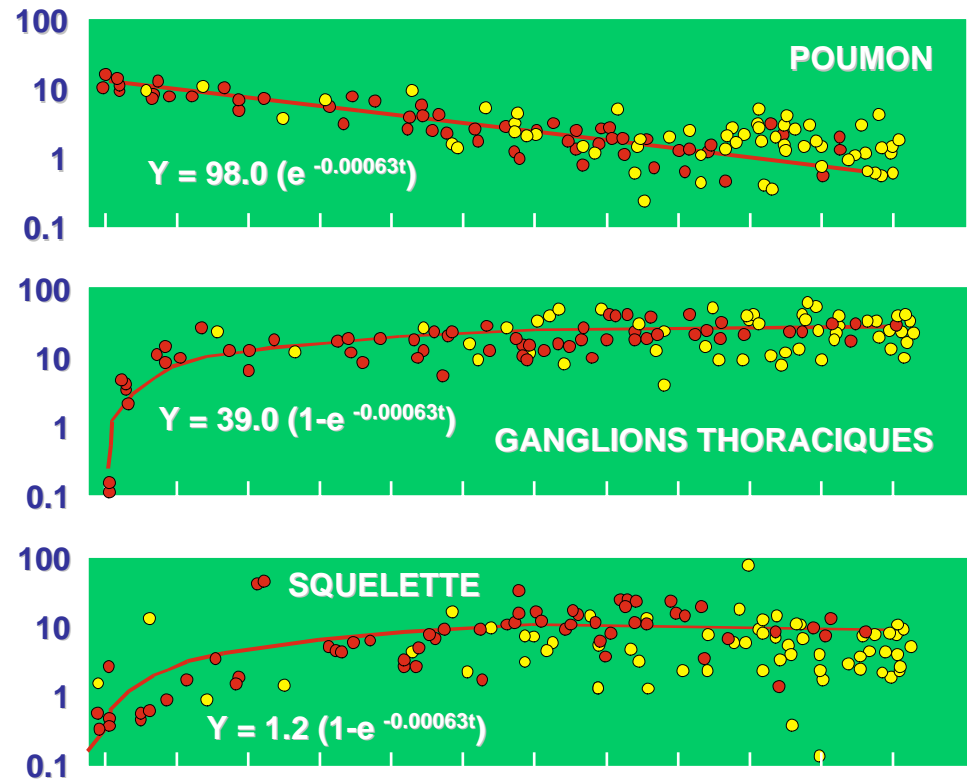


# L'Oxyde de plutonium 239

## INHALATION DE $^{239}\text{PuO}_2$ CHEZ LE CHIEN

% DE LA CHARGE  
PULMONAIRE INITIALE

- <75 nCi à la mort
- >75 nCi à la mort

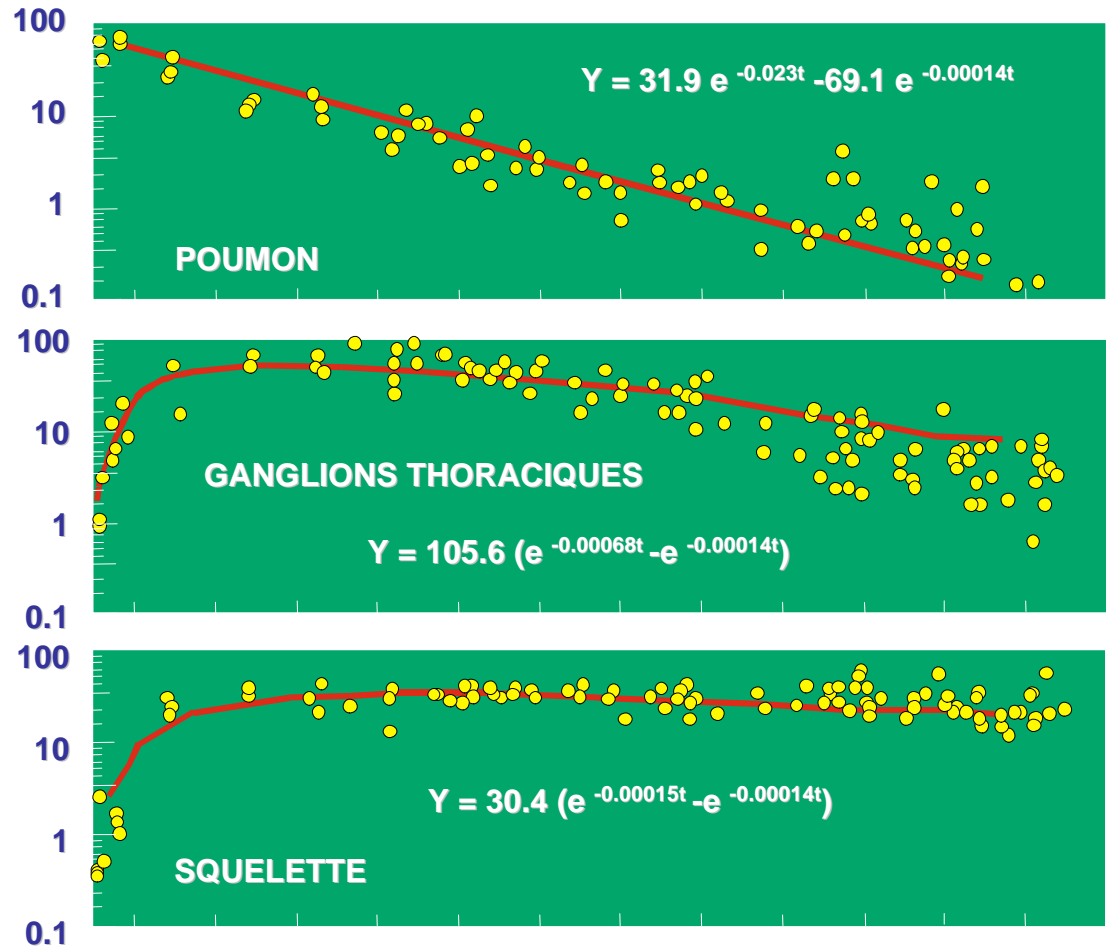


D'après J. F. PARK et al. 1990

# L'Oxyde de plutonium 238

## INHALATION DE $^{238}\text{PuO}_2$ CHEZ LE CHIEN

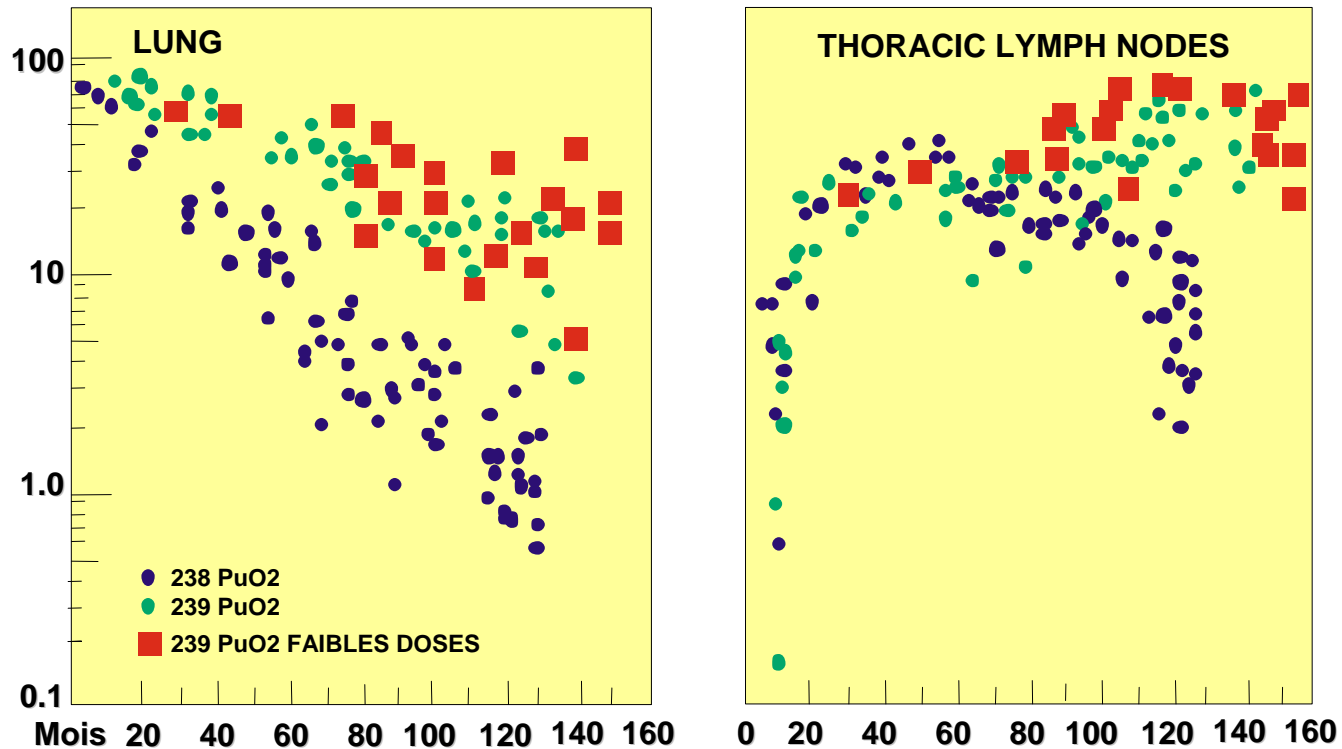
% DE LA CHARGE  
PULMONAIRE INITIALE



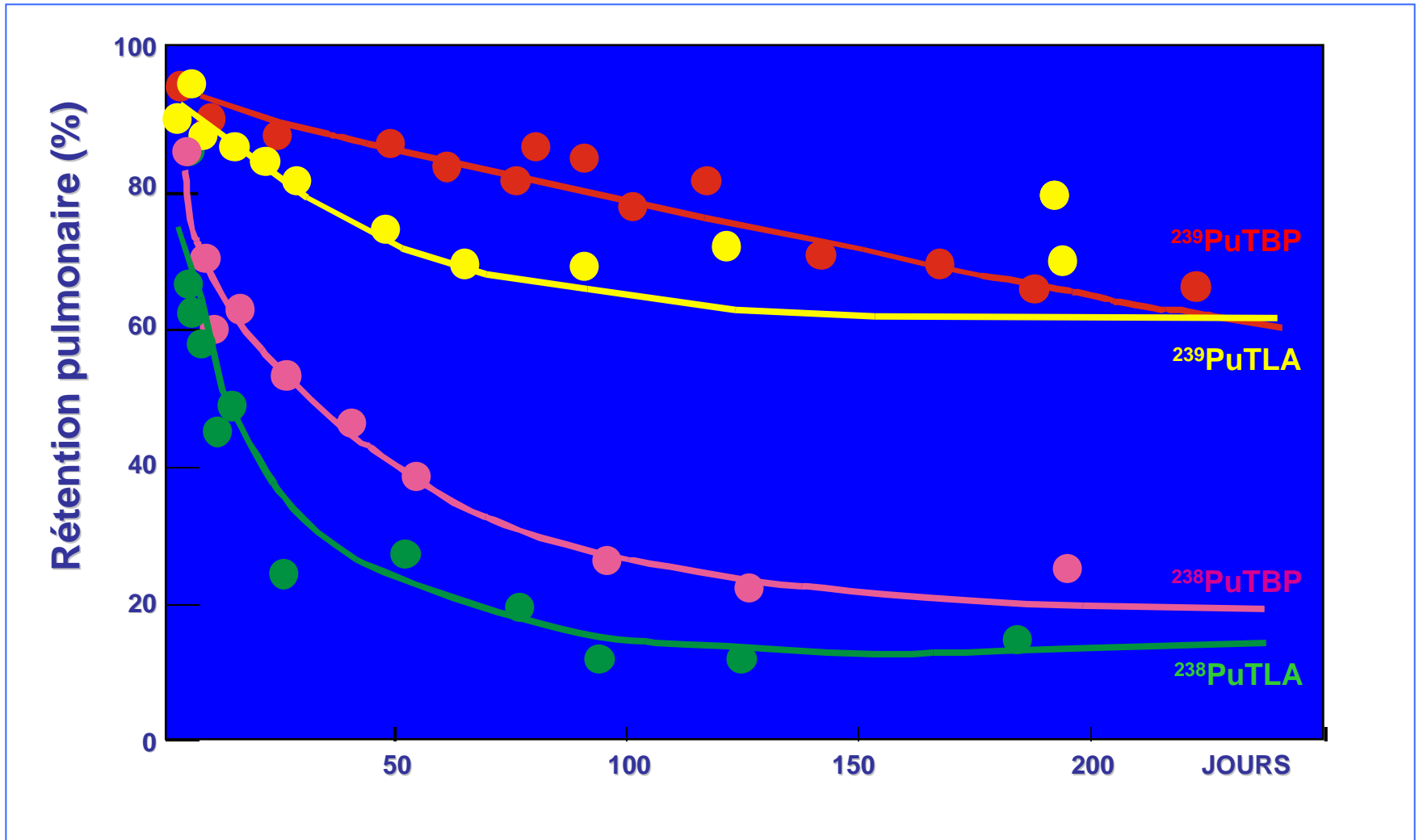
D'après J. F. PARK et al. 1991

# Une différence liée à l'activité spécifique

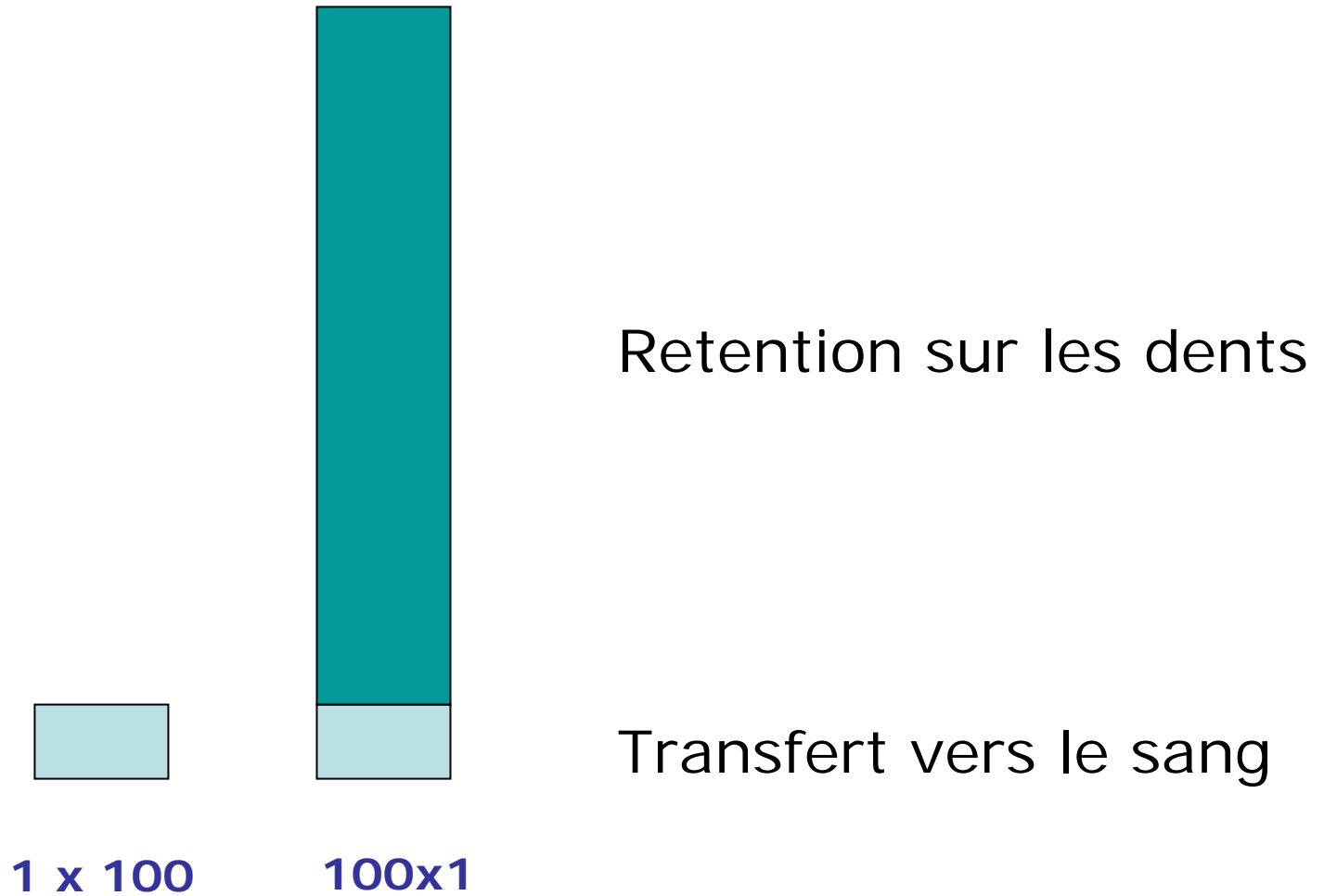
## DISTRIBUTION TISSULAIRE DU PLUTONIUM INHALE PAR LE CHIEN SOUS FORME DE PLUTONIUM 239 OU 238



# Encore un effet de masse



# Ingestion chronique de Plutonium = **FAUX**



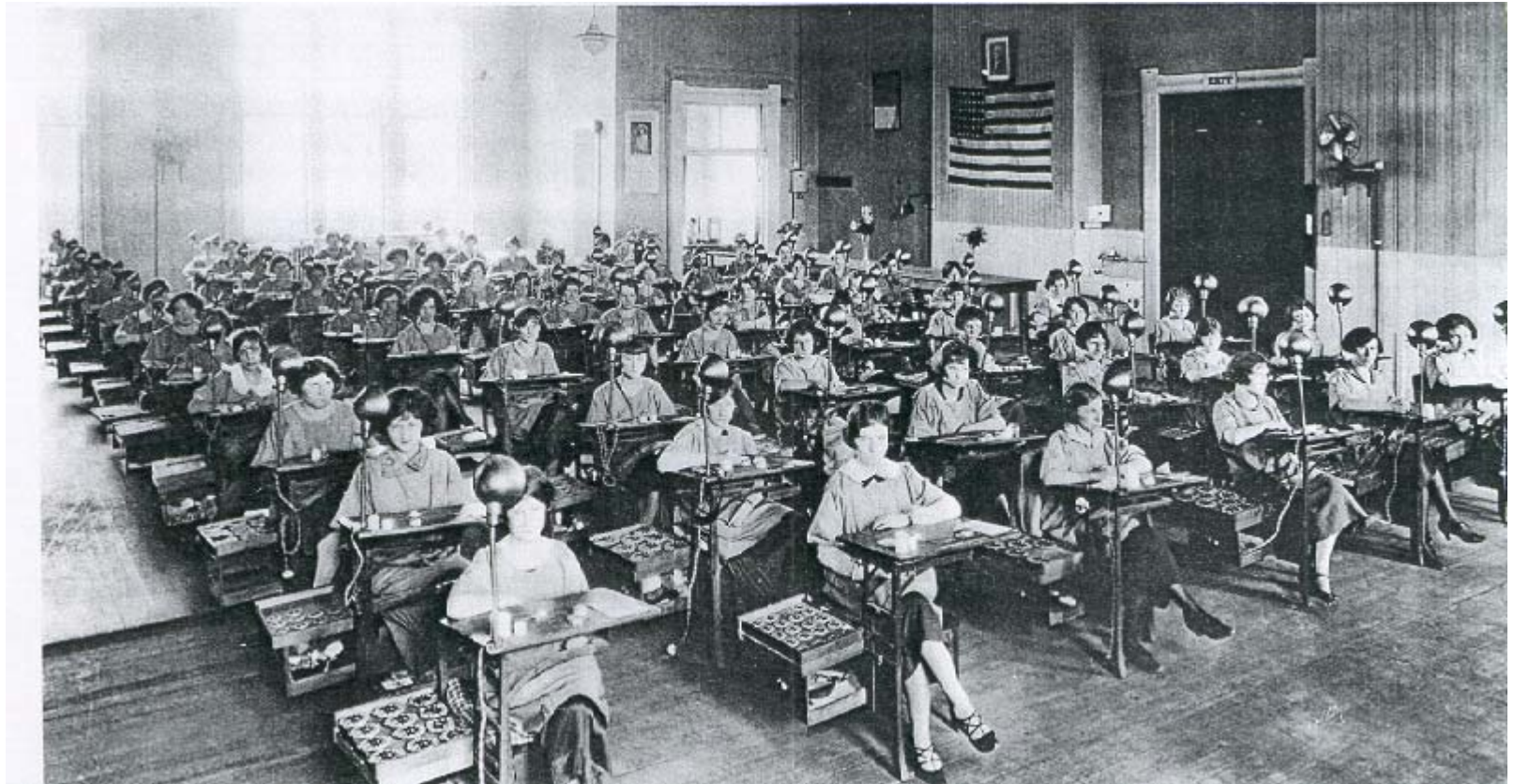
# Exposition interne et risque

# Dose vs Risque

- Effets non ciblés: Effet de proximité, instabilité génomique
- Réponse adaptative,
- Réactions tissulaires
- Effets combinés
- Expositions interne et externe
- Exposition chronique vs aigue
- Sensibilité individuelle

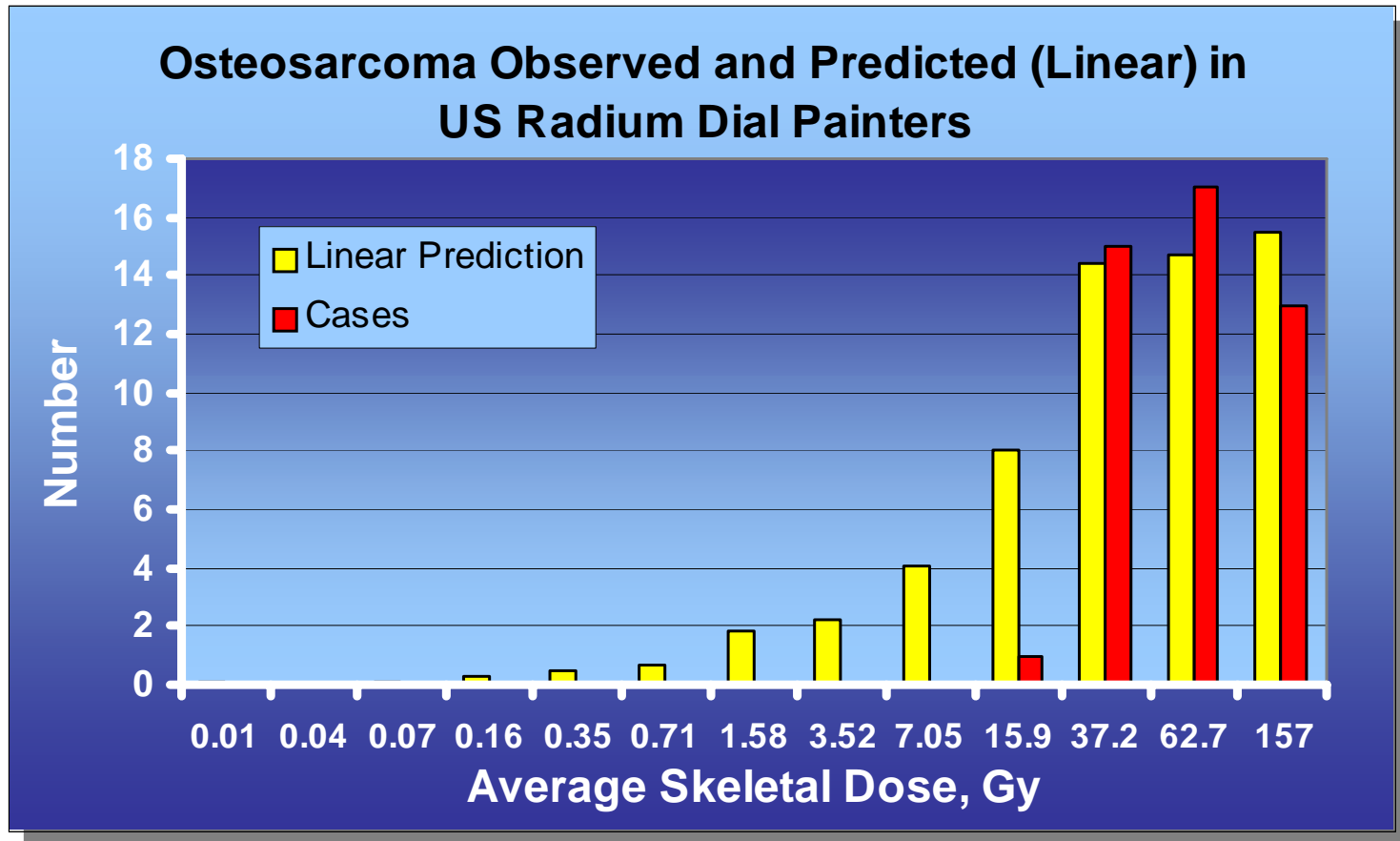
Relation entre un effet biologique et un effet sur la santé

# Dial painters

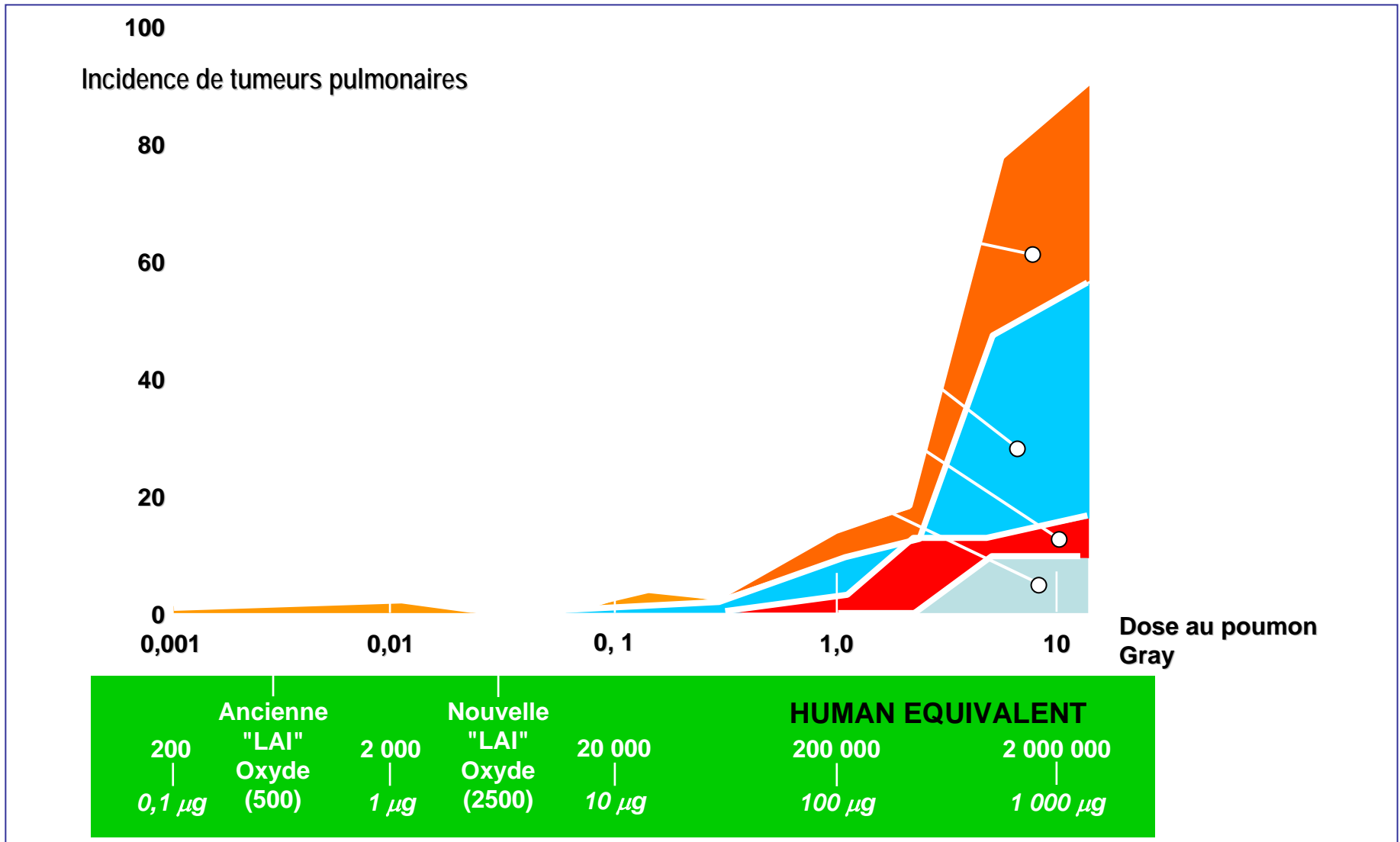




# Déficit d'Osteosarcomes

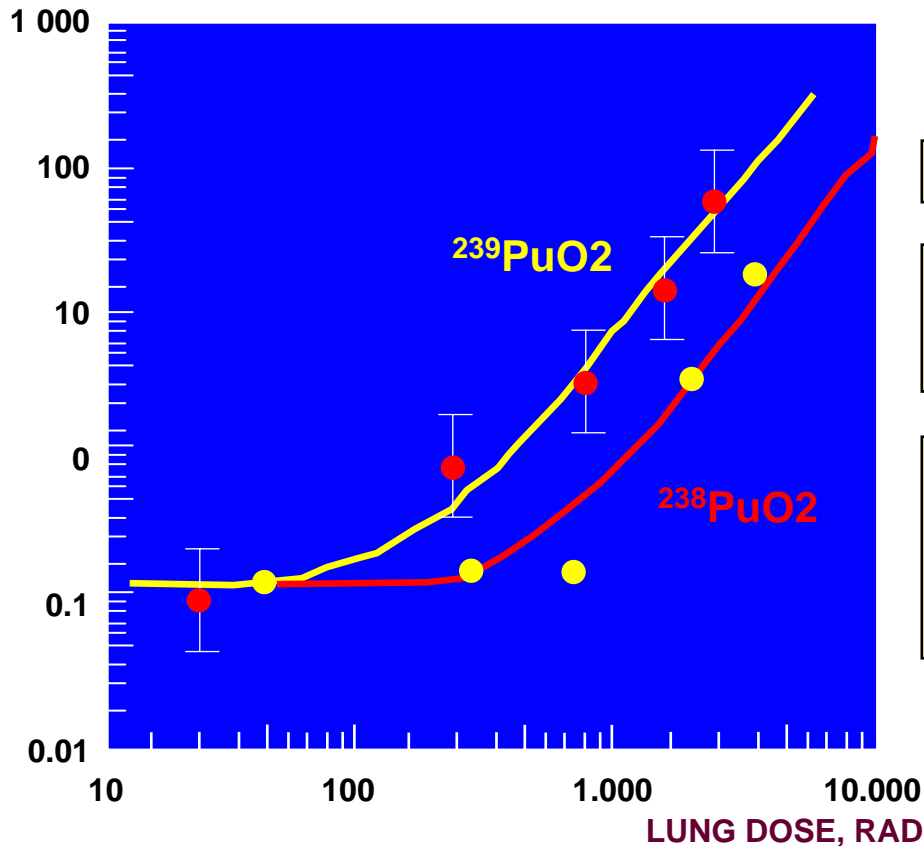


# Inhaled $^{239}\text{PuO}_2$ a threshold



From C.L. SANDERS et al.

# Confirmé chez le chien



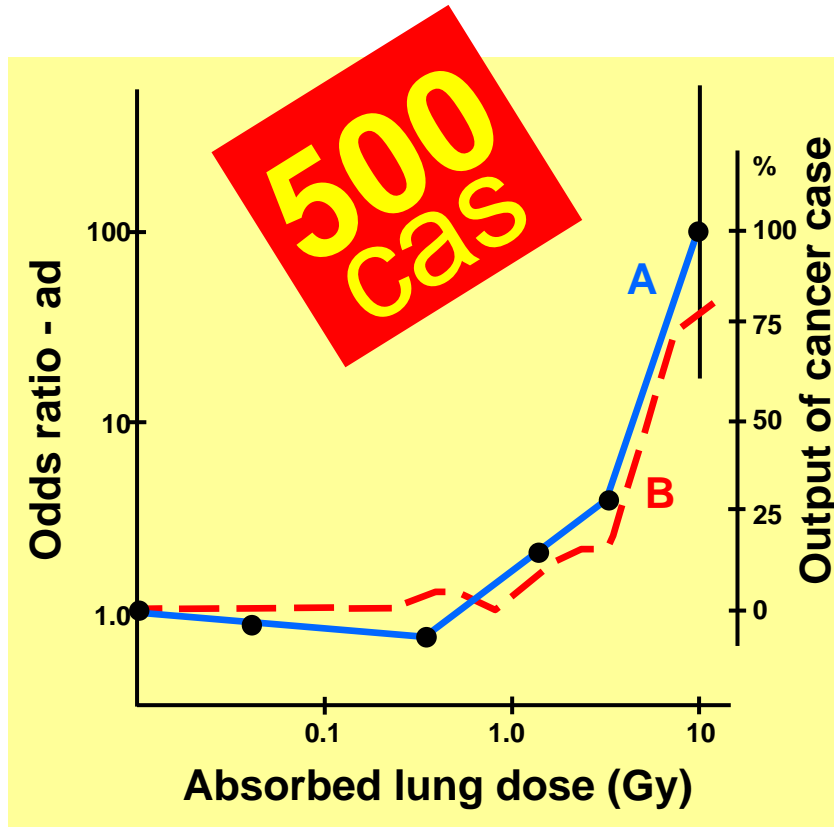
● LA REGRESSION LINEAIRE EST REJETEE

● LA REGRESSION LINEAIRE QUADRATIQUE POSSIBLE EST MOINS BONNE QUE LA REGRESSION QUADRATIQUE PURE

● LE RISQUE RESULTANT DE L'INHALATION DE  $^{239}\text{PuO}_2$  EST PLUS GRAND (57 pour  $10^4$  par Gy) QUE CELUI RESULTANT DE L'INHALATION DE  $^{238}\text{PuO}_2$  (1 pour  $10^4$  par Gy),  $p < 0.001$

D'après J.F. PARK et al. 1991

# Mayak vs Sanders



Cancers Pulmonaires après inhalation de  $^{239}\text{PuO}_2$

**A** Mayak.

**B** Résultats Experimentaux  
Chez le rat,  
Sanders - 1988

D'après Z.B. TOKARSKAYA 1997

# Taille et irradiation

**600 Bq (~ 16  $\mu$  Ci) DE  $^{239}\text{PuO}_2$**

$\varnothing$ ( $\mu\text{m}$ )	NOMBRE DE PARTICULES	ACTIVITE PAR PARTICULES (mBq)	CELLULES IRRADIEES	FRACTION DE POUMON
0.1	$5.4 \cdot 10^7$	0.01	$3 \cdot 10^7$	30
0.3	$2.0 \cdot 10^6$	0.4	$1.3 \cdot 10^6$	1
0.7	$1.8 \cdot 10^5$	3	$1.2 \cdot 10^5$	0.1
1.0	$5.4 \cdot 10^4$	11	$3.6 \cdot 10^4$	0.03

# Le point chaud!

	H	Tox
$^{244}\text{Cm nit}$	1	1
$^{238}\text{Pu O}_2$	1,5	0,7
$^{238}\text{Pu nit}$	2	0,5
$^{241}\text{Am nit}$	2,3	0,4
$^{241}\text{Am Ox}$	3	0,3
$^{239}\text{Pu nit}$	5	0,2
$^{239}\text{Pu O}_2$	5,5	0,2

# The Challenges Inhalation of $^{239}\text{PuO}_2$

Effets non ciblés; Effet de proximité,

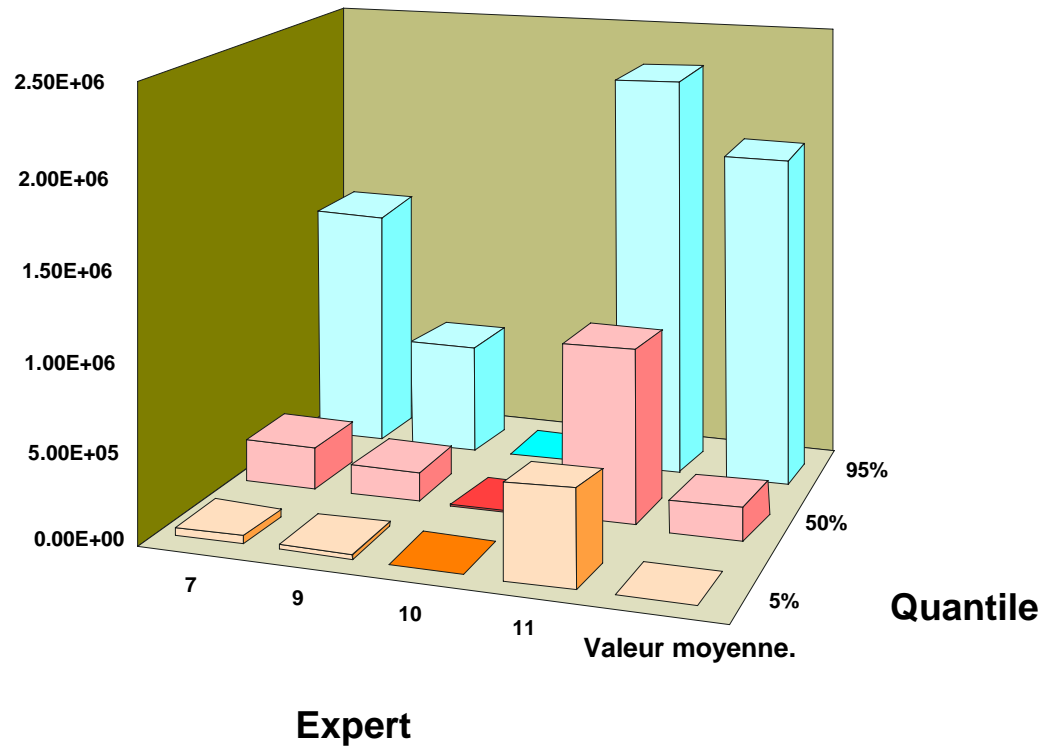
Relation entre les effets biologiques et les effets sur la santé

Low and High LET,  
Exposition chronique ou aigue, etc.

Réponse  
Supralinéaire  
Chez les cellules  
vs  
Linéaire quadratique  
ou seuil dans les  
organes

# L'approche Expert

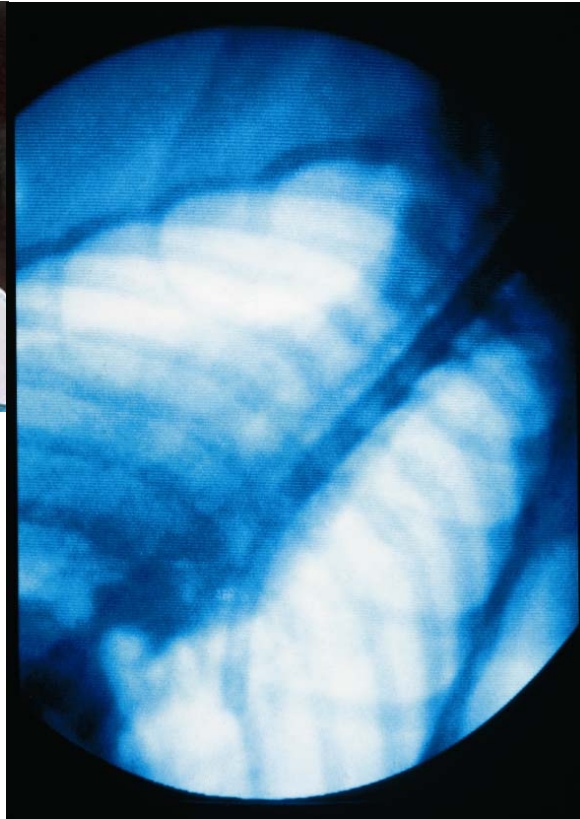
**Mortalité par  
cancers radio-induit  
pendant 40 ans (/10<sup>8</sup>)**



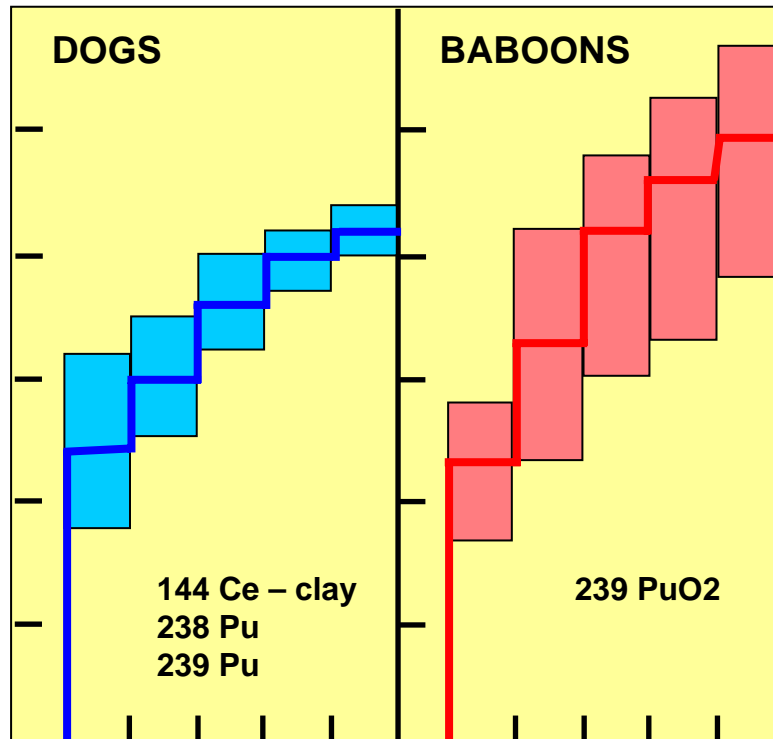
**D'après USNRC / CCE - 1997**



# Le lavage pulmonaire



# lavage pulmonaire



**La survie des animaux est  
largement plus grande que ce  
que prédit le calcul de dose**

Suite à une formation de collagène autour des particules émettrice alpha, la dose engagée n'est plus délivrée

Bénéfice du lavage pulmonaire après inhalation de  $^{239}\text{PuO}_2$

Le cas "incendie", le bénéfice de l'œdème pulmonaire

Il y a un vrai problème d'hétérogénéité de l'irradiation alpha.

# La decorporation apporte-t-elle un vrai bénéfice?

Lavage Pulmonaire: Oui, Plus que la prédiction par la dose

Injection de DTPA pour le Pu, Probablement oui, mais jamais démontré

Injection de DTPA pour Am; Oui, semble être dépendant de la dose

Radium, pas de bénéfice à long terme, voire opposé?

Incorporation de DTPA lipophile ou encapsulé : Peut être, Mais c'est probablement très toxique

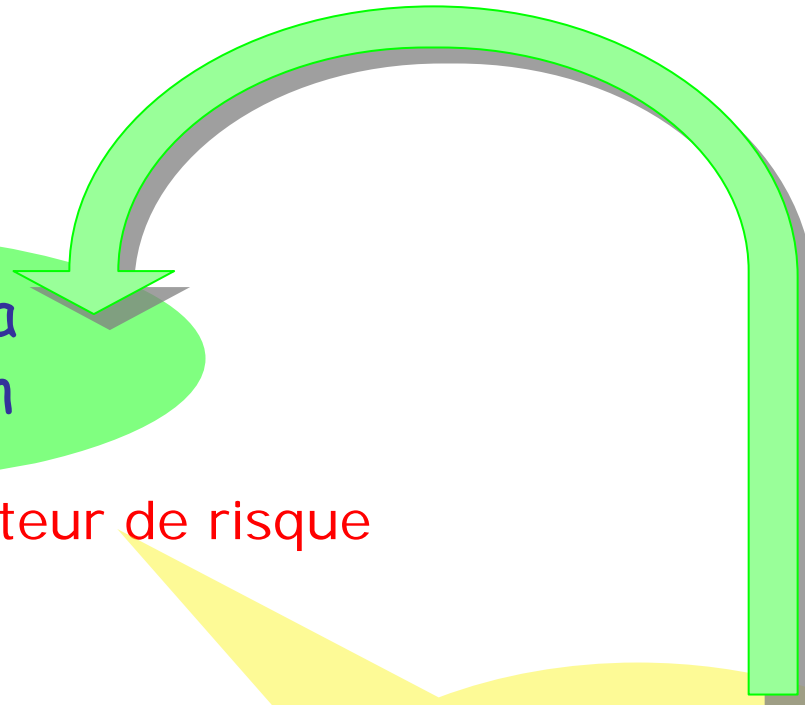
# The Challenges Inhalation of $^{239}\text{PuO}_2$

Bénéfice de la  
décorporation

Adéquation de la dose au facteur de risque

Réponse de l'organe,  
enrobage des  
particules par le  
collagène

il n'existe pas  
de relation entre la  
dose évitée par  
lavage et le temps de  
survie



Le concept de dose est il toujours valable pour les émetteurs alpha lorsqu'on observe une réaction tissulaire?



Les mécanismes de l'induction de tumeur sont-ils les mêmes pour l'exposition externe et interne ?

Plus particulièrement pour les faibles doses et faibles débits de dose

# Challenges Scientifiques

- Les modèles linéaires surestiment le risque de cancer de l'os, de cancer du foie et de la leucémie à faibles doses alpha
- Il peut exister une dose seuil au-dessous de laquelle aucun effet n'est observé dans les tissus-cibles
- Les faibles doses alpha peuvent ne pas présenter aucun risque
- Nous devons comprendre pourquoi des seuils apparents sont observés ici et pourquoi ils ne sont pas aussi évident dans la plupart des autres études



# Explications Possibles

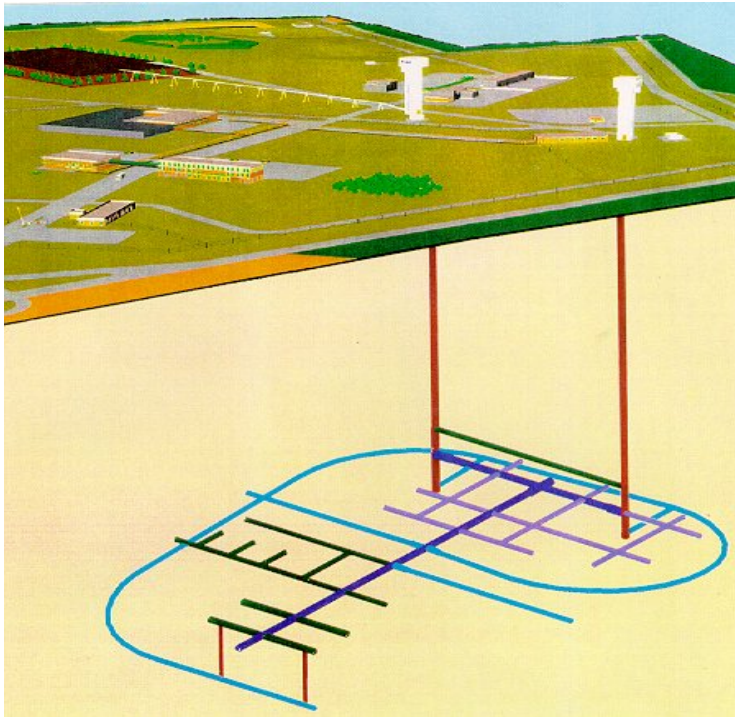
- La période de latence est trop longue à faible dose
- A toute dose au tissu moyen les High LET stimuleront le remplacement de cellules et la réparation de tissu (c.à.d. division de cellules souches)
- Quels sont les liens entre les effets déterministes et l'induction de cancers
- Bystander effects



Nous devons réconcilier les effets  
cellulaires et tissulaires...

...Sans oublier que la protection vise  
l'organe et l'individu

# Les déchets, un autre scénario



- Migration lente du stockage profond vers l'eau de surface, apport par l'alimentation
- Ingestion chronique de RN à vie longue, activité spécifique, Ne pas négliger les volumes
- Très faibles doses et faible débit de dose

Savons-nous prévoir le risque pour l'ingestion de faible doses de radionucléides à vie longue ?

La recherche industrielle avance  
la Radiotoxicologie est en panne

# Reacteurs, Generation IV

## GCFR

Mixed nitrides  
UPuC+MA  
UCO (Uranium Oxy-carbide)  
Metal alloys

## LWR/ZTuD

(Oxides, carbides)

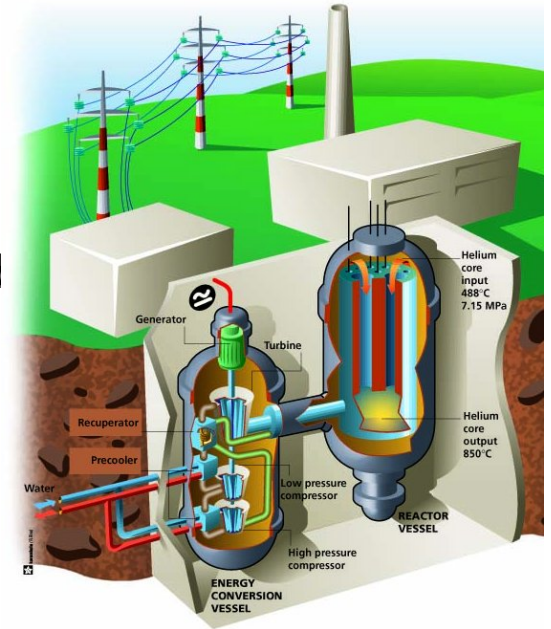
U, Th, TrU Mixed  
Th-Pu assembly  
Pu,Er,Zr fuel

## Transmutation

ThO<sub>2</sub>-UO<sub>2</sub> or YZrPuMA  
CERMET, CERCER  
(U,Zr)N - UN - (Pu,Zr)N - (Am,Zr)N  
(Pu, Am,Cm,Zr)O<sub>2</sub>

## Molten salts

PuF<sub>3</sub>, NpF<sub>3</sub>, AmF<sub>3</sub> U-Th-F, ThF<sub>4</sub>, PuF<sub>4</sub>



# Procédés

Futurix (Fuel)

Sol gel external gelation

Reprocessing

TUREX, DIDPA, DIAMEX, TRPO,  
DMDOHEMA, Calixarènes?

HMTA+Urea,

Procédé FLUOREX (UF<sub>6</sub>, PuF<sub>6</sub>,  
PuF<sub>4</sub>, CsPuF<sub>7</sub>)

PYROPEP (UF<sub>4</sub>, ThF<sub>4</sub>, PuF<sub>3</sub>,  
AmF<sub>3</sub>, Ln, Oxychlorides)

# Qu'allons nous dire à nos travailleurs?



# Toxicité aigue

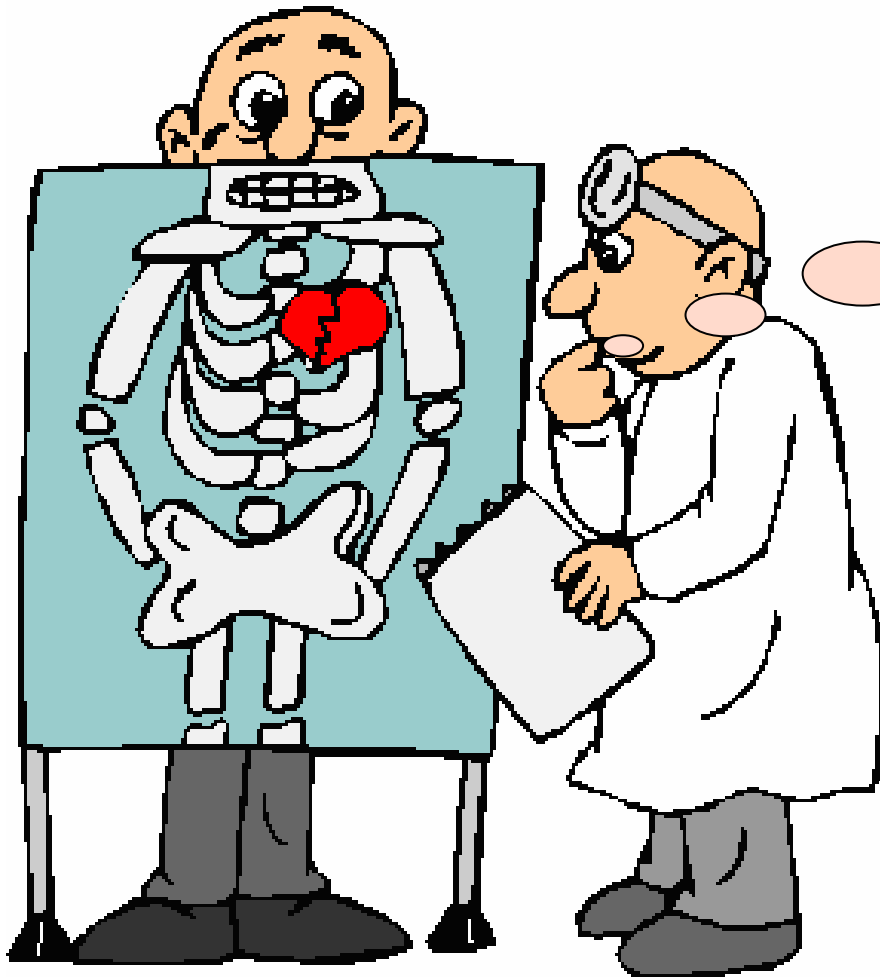
Ou comment se débarrasser  
De son meilleur ami



$^{210}\text{P}$  

P  is  n radi  actif

# Polonium 21



Il a du avaler  
Un sushi pas frais

Monsieur Alexandre Litvinenko est décédé le 23 novembre 2006, dans un hôpital de Londres, suite à une contamination par une forte dose de  $^{210}\text{Po}$  probablement intervenue le 1er novembre 2006.

# Polonium 21

Transféré à l'hôpital le 17 novembre à l'University College Hospital

- Vomissements répétés,
- Troubles du rythme cardiaque,
- Troubles rénaux,
- Chutes des cheveux en une semaine,
- Chute des globules blancs

# Polonium 21

Le polonium fut découvert par Marie Curie en 1898, elle lui donne le nom de polonium en souvenir de sa Pologne natale

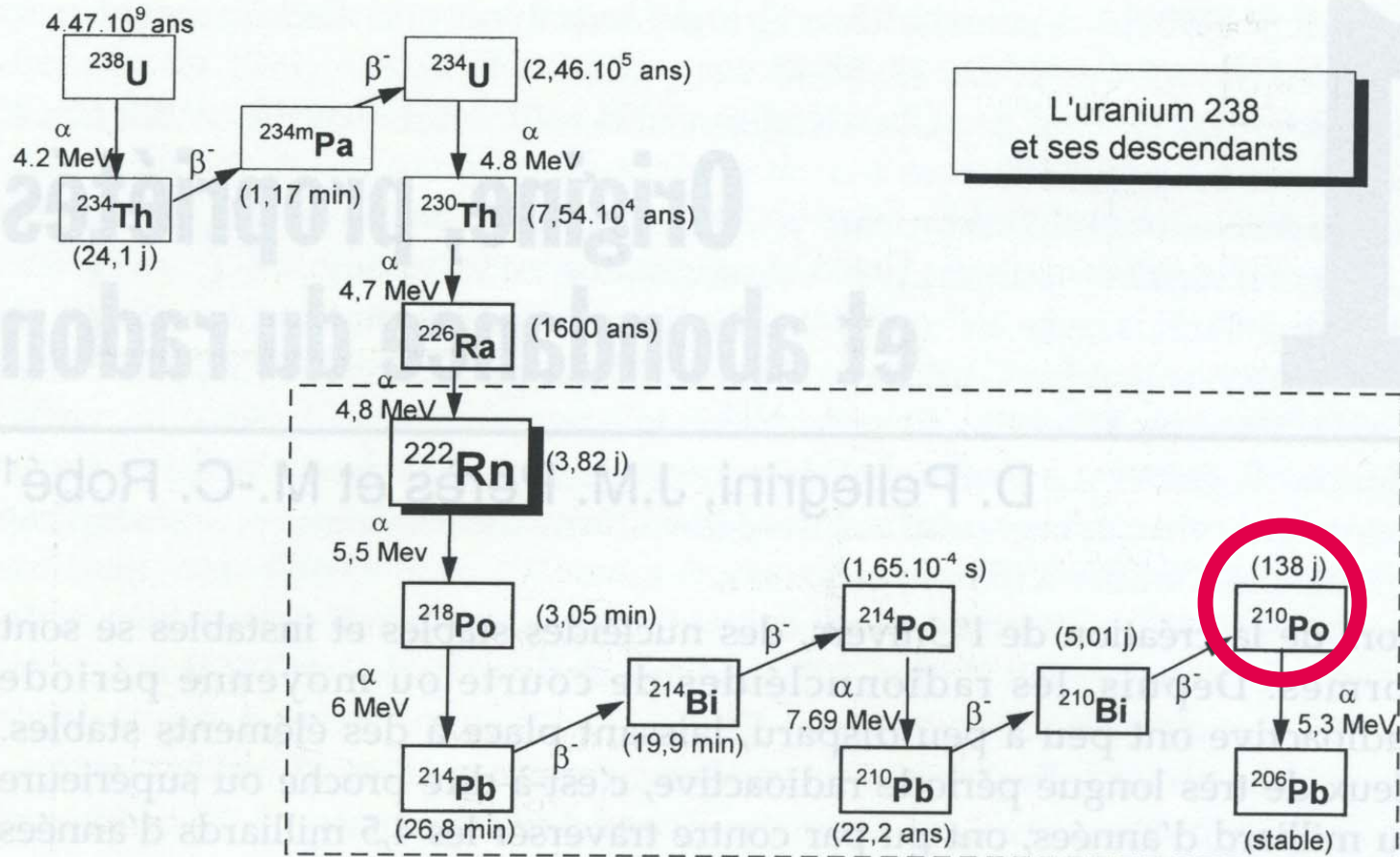
Emetteur alpha (100%) 5,3 Mev

Emetteur gamma (<1%) 803 keV

T 1/2= 138 jours

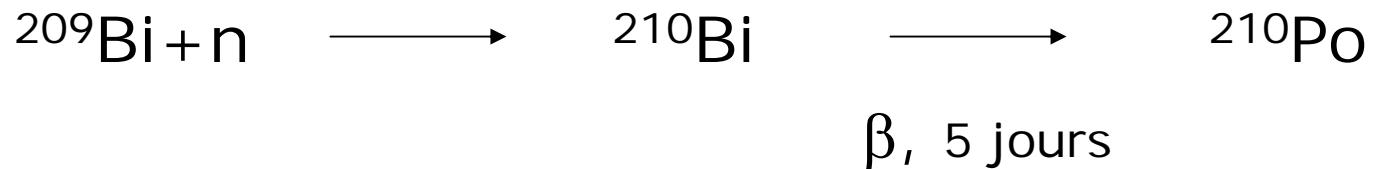
**Activité massique:  $1,66 \cdot 10^{14}$  Bq.g<sup>-1</sup>**

# Polonium 21



# Polonium 210

Peut être produit par bombardement  
neutronique du  $^{209}\text{Bi}$  dans un  
réacteur nucléaire



# Polonium 21

$^{210}\text{Po}$  est présent dans l'environnement, l'alimentation, l'eau de boisson et l'air.

- Environ  $50\text{mBq}\cdot\text{m}^{-3}$  dans l'air
- $1\text{mBq}\cdot\text{l}^{-1}$  dans les eaux de pluie
- $1\text{-}5\text{ Bq}\cdot\text{m}^{-3}$  dans les eaux marines
- $10\text{-}200\text{ Bq}\cdot\text{kg}^{-1}$  sol sec (15000 à 22000 dans les résidus miniers d'uranium)
- De  $0,1$  à  $160\text{ Bq}\cdot\text{kg}^{-1}$  végétal sec

On le trouve dans les urines des populations de 5 à 15 mBq par jour, les valeurs des fumeurs étant toujours doubles de celles des non fumeurs

# Polonium 21

Transfert gastro-intestinal  $f_1 = 0,5$

Transfert vers le sang (CIPR 67-1994)

30% dans le foie

10% dans le rein

5% dans la rate

10% dans la moelle osseuse

45% dans les autres tissus

Période biologique 50 jours

Élimination fécale = 2 fois élimination urinaire



# Polonium 21

Traitements

Chélateurs avec des groupes Thiols  
BAL , British Anti Lewisite ou 2,3-  
dimercaptopropanol

# Polonium 21

Pour 1GBq ingéré et avec un  $f_1$  de 0,1

La dose à la moelle atteint 2 Gy après 10 jours et 3 Gy après 15 jours

Les premiers jours la dose aux reins est de 2Gy/jour et de 1 Gy/jour pour le foie

# Polonium 21

Dose cumulée en Gy  
Pour une ingestion de 1 GBq,  $f_1$  de 0,1

	Moelle	Intestin	Foie	Reins	Rate	Peau	Test.
1 jour	0,2	0,04	1,1	1,9	0,7	0,1	0,2
5 jours	1,0	0,2	6,3	10	3,7	0,8	1,2
10 jours	2,0	0,5	12	18	7,1	1,8	2,6
15 jours	2,8	0,6	16	25	10	2,9	4,2
20 jours	3,6	0,8	20	30	13	4,0	5,9
25 jours	4,2	0,9	23	35	15	5,2	7,7

**DL<sub>100</sub>**

2,5-3,5

2,5-22

6-8

4,5-6

# Polonium 21

8 février 2007: Selon l'HPA/RPD 1 à 3 GBq  
peut conduire à la mort en 1 mois  
(hypothèse d'un  $f_1$  de 0,1 - la CIPR prend  
0,5)

Soit environ 6  $\mu\text{g}$

*J'avais personnellement donné le 25  
novembre 1,2  $\mu\text{g}$  avec un  $f_1$  de 0,5*

# Polonium 21

Prise en charge du public par l'HPA

**Cat 1:** <30 mBq/jour pas de calcul de dose  
>30 mBq/jour calcul de dose (supposé par inhalation)

**Cat 2:** >30 mBq:jour à < 1mSv

Cat 1 et Cat 2, conseil est donné que les doses sont sans souci (cf ICRP publication 60 bien que nous ne sommes pas en situation contrôlée, de plus ce n'est pas une dose annuelle)

**Cat 3a:** <6 mSv le risque cancer est calculé il est moins de 0,03% Ceci rivalise avec le risque de mort du cancer mortel d'environ 25% pour la population dans son ensemble. L'augmentation est très faible, il n'y a aucun souci à se faire.

**Cat 3b:** > 6 mSv, il est recommandé de faire des analyses urinaires pendant 3 mois

# Polonium 21

**Cat 1:** 480 personnes < 30 mBq/jour, probablement pas exposées

**Cat 2:** 73 personnes pas de risque mais contact probable avec du  $^{210}\text{Po}$

**Cat 3a:** <6 mSv- 30 personnes> 1mSv pas de risque mais contact probable avec  $^{210}\text{Po}$

Total 583 personnes

**Cat 3b:** > 6mSv, 13 personnes, pas de pathologie à court terme, le risque à long terme reste très faible

Un adulte de la famille et clients du *Pine Bar* et du *Millennium Hotel London Mayfair*

# Polonium 21

69 personnes hospitalière sont été contrôlées  
Négativement

Le seul sushi bar affecté a été le Itsu branch 167  
Picadilly, London; mais rien au niveau du  
personnel

7 personnes du Pine Bar du Millenium Hotel ont  
été contaminés ont été très faiblement  
contaminées

Et les autres  
plutonium, etc...



# Polonium 210

1  $\mu\text{g}$  de  $^{210}\text{Po}$  émet chaque seconde autant de particules alpha que

- 4,5 mg de  $^{226}\text{Ra}$
- 262 mg de  $^{238}\text{Pu}$
- 72 g de  $^{239}\text{Pu}$
- 3,18 kg de  $^{237}\text{Np}$
- 446 kg de  $^{238}\text{U}$

# Polonium 21

## Activité identique

- 1  $\mu\text{g}$  de  $^{210}\text{Po}$
- 4,5 mg de  $^{226}\text{Ra}$
- 446 kg de  $^{238}\text{U}$
- 262 mg de  $^{238}\text{Pu}$
- 72 g de  $^{239}\text{Pu}$
- 3,18 kg de  $^{237}\text{Np}$

## A corriger par une absorption GI de

0,5

0,2

0,2

0,001

0,001

0,001

# Toxicité chimique ou radiologique du Pu

- Avec  $^{242}\text{Pu}$  ( $T_{1/2}$  379 000 ans) la formation de radicaux hydroxyle par voie chimique serait  $10^5$  fois plus élevée que leur formation par voie radiolytique
- La toxicité chimique des isotopes  $^{238}\text{Pu}$  (86 ans) et  $^{239}\text{Pu}$  (24 000 ans) est masquée par leur toxicité radiologique

# DL<sub>50</sub> après inhalation de <sup>239</sup>PuO<sub>2</sub>

**30 JOURS                      21 MBq                      (570 μCi)**

**365 JOURS                      2.1 MBq                      (57 μCi)**

**1000 JOURS                      0.85 MBq                      (23 μCi)**

**\*1 mg <sup>239</sup>Pu = 2.27 MBq = 61.3 μCi**

**\*\*LAI = 500Bq**

# Toxique mais pas supertoxique

## TOXICITE AIGUE

Toxine botulique A	$5 \cdot 10^{-6}$ µg/kg
Toxine botulique cristallisé	$5 \cdot 10^{-9}$ µg/kg
Toxine diphtérique	$1 \cdot 10^{-4}$ µg/kg
Curare	500 µg/kg
Strychnine	500 µg/kg
<sup>210</sup> Po et quelques transuraniens.	
Plutonium (Chien)	0.3 mg/kg
Plutonium (Rat)	1,4 mg/kg
Plutonium (Souris)	1,3 mg/kg
HCN (Homme)	1 mg/kg

# Dose létale Pu

## **Inhalation**

Déposition après inhalation, tous coefficients de dépôts compris 1L/h chez le rat

Raabe et Goldman: 12 mg tueront plus de 50% des gens en 30 jours (il faut respirer pendant 1 an une atmosphère dont la concentration est de  $4,9\mu\text{g}$  par litre)

Métivier *et al*: 2 à 5 mg peuvent tuer entre 15 et 30 jours

# Dose létale Pu

## Ingestion

Compte tenu du faible passage gastrointestinal il faudrait de 100 g de  $\text{PuO}_2$  ( $f_1$  de  $1 \cdot 10^{-4}$ ) à 1000g ( $f_1$  de  $1 \cdot 10^{-5}$ )

Il faut rappeler que la masse critique en phase aqueuse est de l'ordre de 500g

# Ne surtout pas choisir le Pu

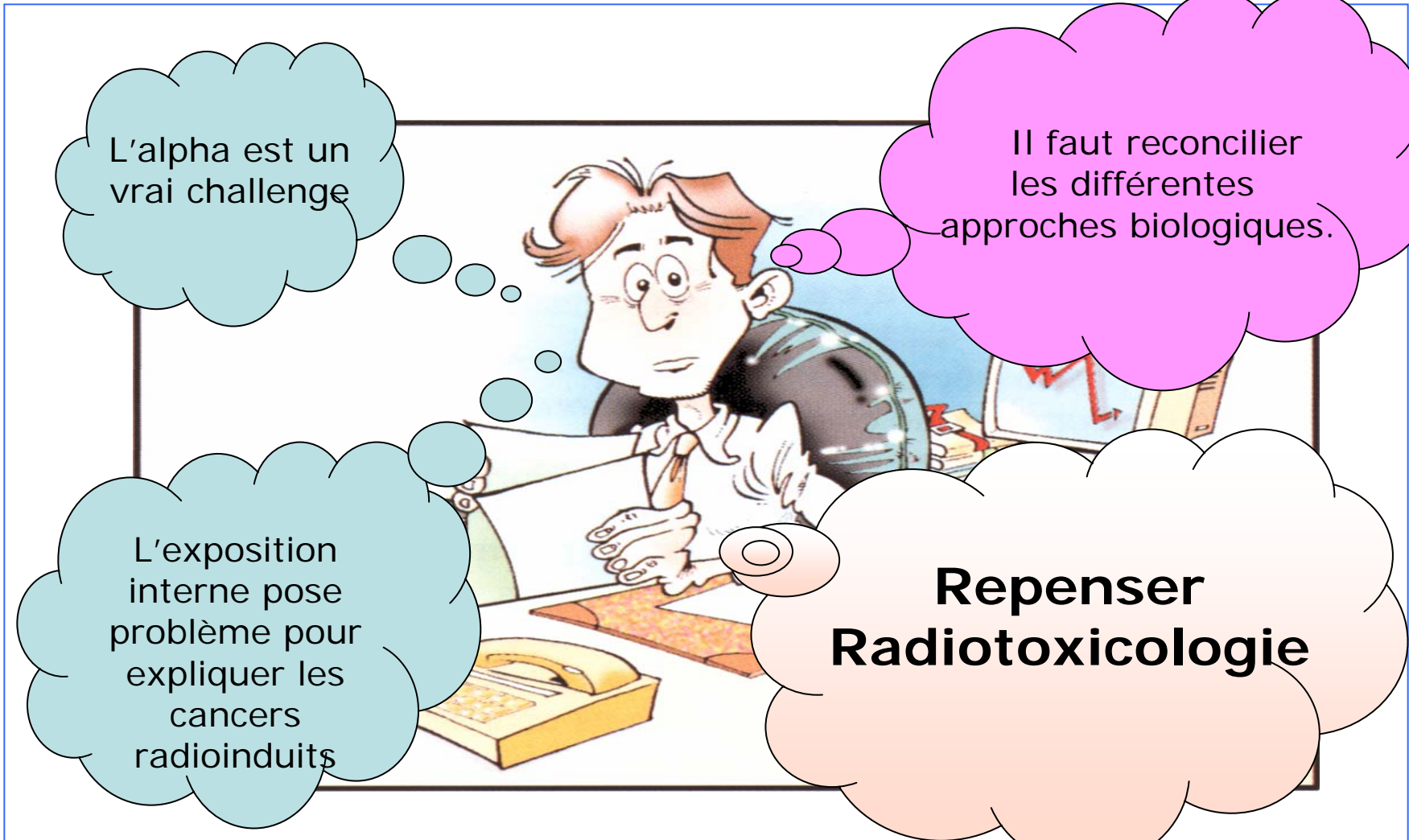
**Peut on contaminer Paris en déversant du Pu dans une station de distribution d'eau**

**NON**

- Sous forme oxyde il est filtré
- Sous forme nitrate: il précipite et est filtré
- Sous forme chélaté? DTPA?, il passera les filtres d'épuration, sera bu et éliminé à 100%



# Conclusions



L'alpha est un vrai challenge

Il faut reconcilier les différentes approches biologiques.

L'exposition interne pose problème pour expliquer les cancers radioinduits

**Repenser  
Radiotoxicologie**



Merci de votre attention