

**IRSN**

INSTITUT  
DE RADIOPROTECTION  
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

# Impact dosimétrique du TRITIUM

Alain RANNOU

Direction de la Radioprotection de  
l'Homme

Réunion publique Tritium 3 octobre 2008

# Estimation du risque associé au tritium ?

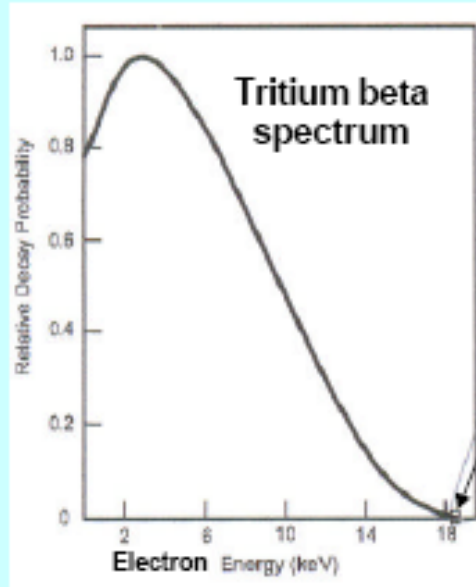
## 2 approches :

- **Epidémiologie**
- **Dosimétrie**
  - Modèles biocinétiques :
    - Tissus cibles  $T$  ?
    - Périodes de rétention ?
  - Modèles dosimétriques :
    - $D_T$
    - $H_T = \sum W_R \times D_T$
    - $E = \sum W_T \times H_T$

Approche fondée sur la connaissance de l'efficacité biologique relative du rayonnement (EBR)

# Propriétés physiques du tritium

- Isotope radioactif de l'hydrogène :  $^3\text{H}$
- Période radioactive = 12,3 ans
- Emetteur de rayonnements bêta



$E_{\text{moy}} = 18,6 \text{ keV}$

*(Parcours = 7  $\mu\text{m}$ )*

$E_{\text{moy}} = 5,7 \text{ keV}$

*(Parcours = 0,6  $\mu\text{m}$ )*

# Modèles biocinétiques du tritium

- Le tritium peut être incorporé par inhalation, par ingestion et par transfert cutané
- Le métabolisme du tritium après incorporation dépend de sa forme moléculaire :
  - Eau tritiée (HTO)
  - Hydrogène tritié (HT)
  - Tritium organiquement lié (OBT) :
    - méthane, hydrures métalliques, solvants, huiles, molécules marquées utilisées en recherche ou comme radiopharmaceutiques ...
- Le métabolisme des molécules organiques marquées dépend de la structure chimique et de la place de  $^3\text{H}$  dans la molécule
- Données issues d'études humaines chez des volontaires (gaz tritié et vapeur d'eau tritiée), d'études cliniques (molécules marquées) d'expérimentations chez l'animal (particules d'hydrure métallique), et de mesures de dissolution *in vitro*

# Modèles de la CIPR (1)

- *Il est admis que l'absorption par le sang est rapide et complète, et que le tritium est distribué de manière uniforme dans les tissus corporels*
- *La rétention dans les tissus est représentée par 2 « compartiments » correspondant respectivement au turnover de l'eau du corps et à celui du carbone*
- *Le passage de  $^3\text{H}$  dans le sang sous forme d'OBT (c'est-à-dire de  $^3\text{H}$  lié au carbone sous forme non échangeable) est environ 20 fois plus élevée après incorporation d'OBT que de HTO*

# Modèles de la CIPR (2)

- **Eau tritiée (HTO)**
  - *Après incorporation, rétention dans les tissus à 97% sous forme HTO et à 3% sous forme OBT*
- **Tritium organiquement lié (OBT)**
  - *Après incorporation, rétention dans les tissus à 50% sous forme HTO et à 50% sous forme OBT*
- **Gaz tritium (HT)**
  - *moins de 0,01% de HT se dissout dans les fluides et tissus corporels et est transformé en HTO*

## Adulte

- Fraction HTO : rétention avec une période de 10 j
- Fraction OBT : rétention avec une période de 40 j

## Jeunes :

Périodes plus courtes (ex: 3,5 j [HTO] et 15 j [OBT] chez l'enfant de 1 an)

# Modèles de la CIPR (3)

- *A incorporation égale, la dose due au tritium sous forme d'OBT est environ 2 fois plus forte que celle due au tritium sous forme d'HTO*

## Des modèles simplifiés

- **Composante de rétention à plus long terme ?**
  - *Etude de Hodgson (2005) : consommation de limandes de la baie de Cardiff par des rats conduit à une rétention selon 70% ( $T_{1/2} = 10$  j) et 30% ( $T_{1/2} = 100$  j), soit une augmentation de la dose de 40%*
  - *Révision des modèles de la CIPR en cours pour prendre en compte cette rétention à plus long terme*
- **Pas de modèles dosimétriques (et coefficient de dose correspondants) pour des formes spécifiques d'OBT (ex: Précurseurs  $^3\text{H-DNA}$ )**
  - *Récent article de D. Taylor (2008)*

D. Taylor, Radiat. Prot. Dosim., vol 128, n°3, 2008

- Revue des données de la littérature sur la biocinétique après ingestion de 11 composés organiques marqués :
  - [ $^3\text{H}$ ]-cortisol, [6- $^3\text{H}$ ]-thymidine, ...
  - représentant différents types de métabolisme allant de l'absorption complète au niveau GI et élimination rapide à une absorption négligeable et une excrétion presque totale par les selles.
  - Évaluation des paramètres de rétention et d'élimination
  - Calcul des doses aux organes et des doses efficaces
  - Comparaison au coefficient de dose par défaut de la CIPR pour l'OBT



# Suite...

- **Résultats :**

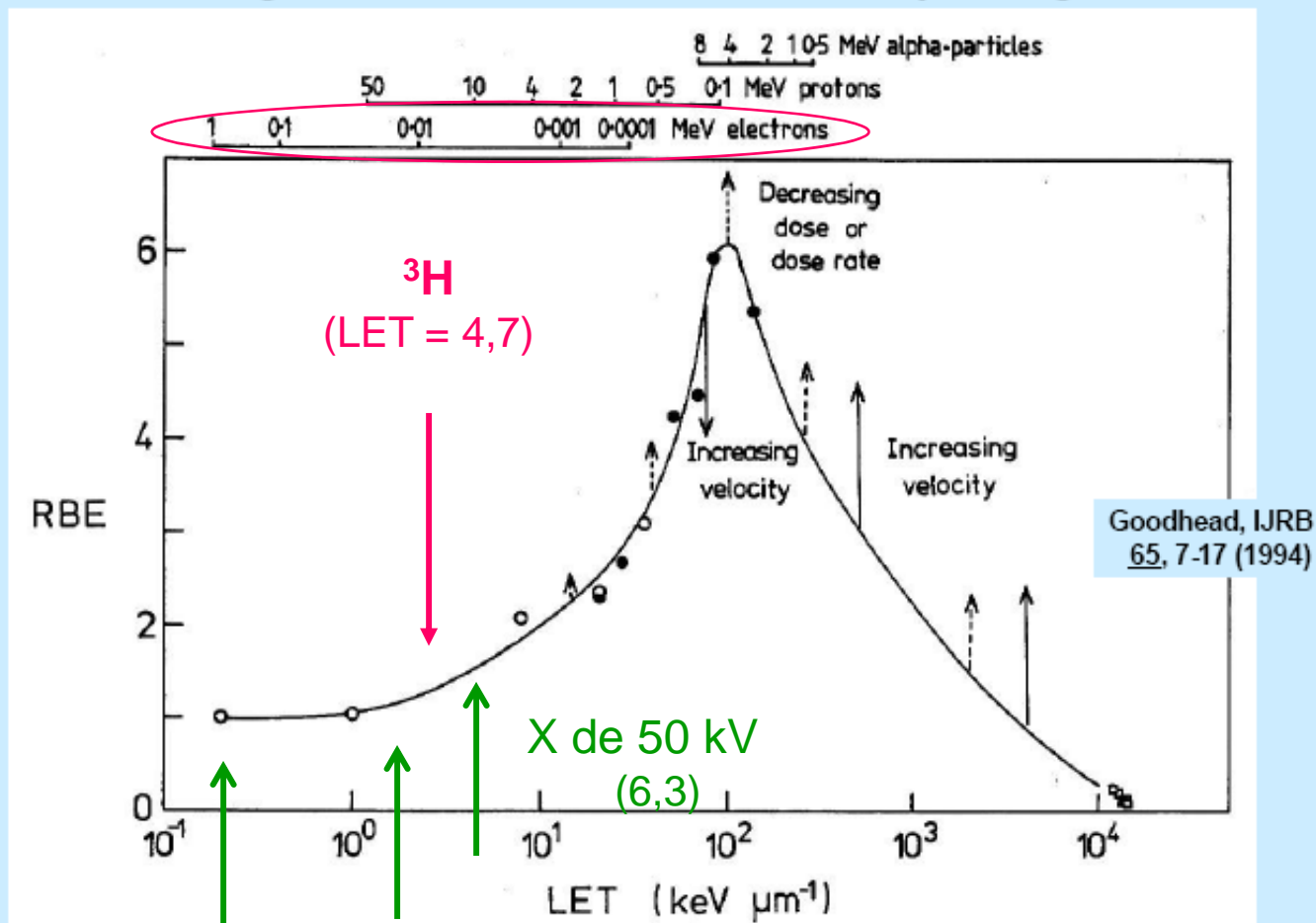
- Les doses calculées pour l'ingestion des 11 molécules marquées au tritium représentent entre 6 et 83% des doses calculées pour les mêmes molécules à partir du modèle OBT de la CIPR
- Les doses sont plus ou moins élevées selon la voie d'excrétion du tritium (urine vs. fèces)
- Les doses délivrées à certains tissus ou organes (par ex. colon, vésicule biliaire) peuvent être très supérieures à celles prédites par le modèle OBT de la CIPR (un ordre de grandeur)
- Pour toutes ces molécules, le tritium est éliminé de l'organisme avec une période inférieure à celle de 40 j du modèle CIPR.
- L'auteur considère *in fine* qu'il est peu vraisemblable que les doses calculées par le modèle CIPR pour d'autres molécules organiques marquées soient sous-estimées.



# Efficacité Biologique du Rayonnement

- **L'efficacité biologique relative (EBR) est le rapport entre la dose absorbée du rayonnement de référence et celle du rayonnement considéré qui est nécessaire pour produire les mêmes effets**
- **L'EBR dépend de multiples facteurs :**
  - Le type de rayonnement (nature et énergie)
  - La dose, le débit de dose et le fractionnement de dose
  - Le système biologique et l'effet considérés
- **La « qualité » du rayonnement est déterminée par la structure de la trace produite par le rayonnement dans les tissus biologiques**

## Relative Biological Effectiveness for Cell Inactivation by Ionizing Radiations



Le pouvoir d'arrêt des électrons augmente à mesure que leur énergie diminue → Les électrons de faible énergie ont des densités d'ionisation supérieures aux électrons de plus forte énergie et aux électrons mis en mouvement par l'interaction des photons X ou  $\gamma$  avec la matière

# Incertitudes sur l'EBR du tritium (1)

- **Beaucoup d'études sur l'EBR du tritium ont été réalisées ( $\approx 200$ ).**
  - Études *in vivo* et *in vitro*
  - Multiples « endpoints » étudiés : mort cellulaire, transformations et mutations cellulaires, développement, atteintes chromosomiques, effets cancérigènes , effets tératogènes...
  - Différents rayonnements de référence (X,  $\gamma$  de différentes énergies)
  - Différents niveaux de dose et de débits de dose
  - Essentiellement HTO, très rarement OBT
  - **EBR entre 1 et 5 selon le rayonnement de référence utilisé**
  - **Résultats difficilement interprétables en l'état**
- **Différentes analyses de ces études ont réalisées**  
(Straume et Castren, 1993 ; CIPR, 2007 ; Little et Lambert, 2008)

# Incertitudes sur l'EBR du tritium (2)

- **Etude de Little et Lambert, *Radiat. Environ Biophys*, 2008**
  - Revue de l'ensemble des études expérimentales publiées
  - Sélection des papiers publiés dans des revues à comité de lecture
  - Élimination des études non pertinentes sur le plan expérimental ou statistique
  - Estimation des EBR pour l'apparition du cancer
    - **EBR = 2,5 (2,19)\*** lorsque le rayonnement de référence est un rayonnement  $\gamma$  délivré de façon chronique
    - **EBR = 1,2 (1,17)\*** lorsque le rayonnement de référence est un rayonnement X délivré de façon chronique
  - Les auteurs concluent en émettant des réserves quant à la pertinence d'appliquer ces estimations pour l'induction du cancer aux faibles doses et débits de dose

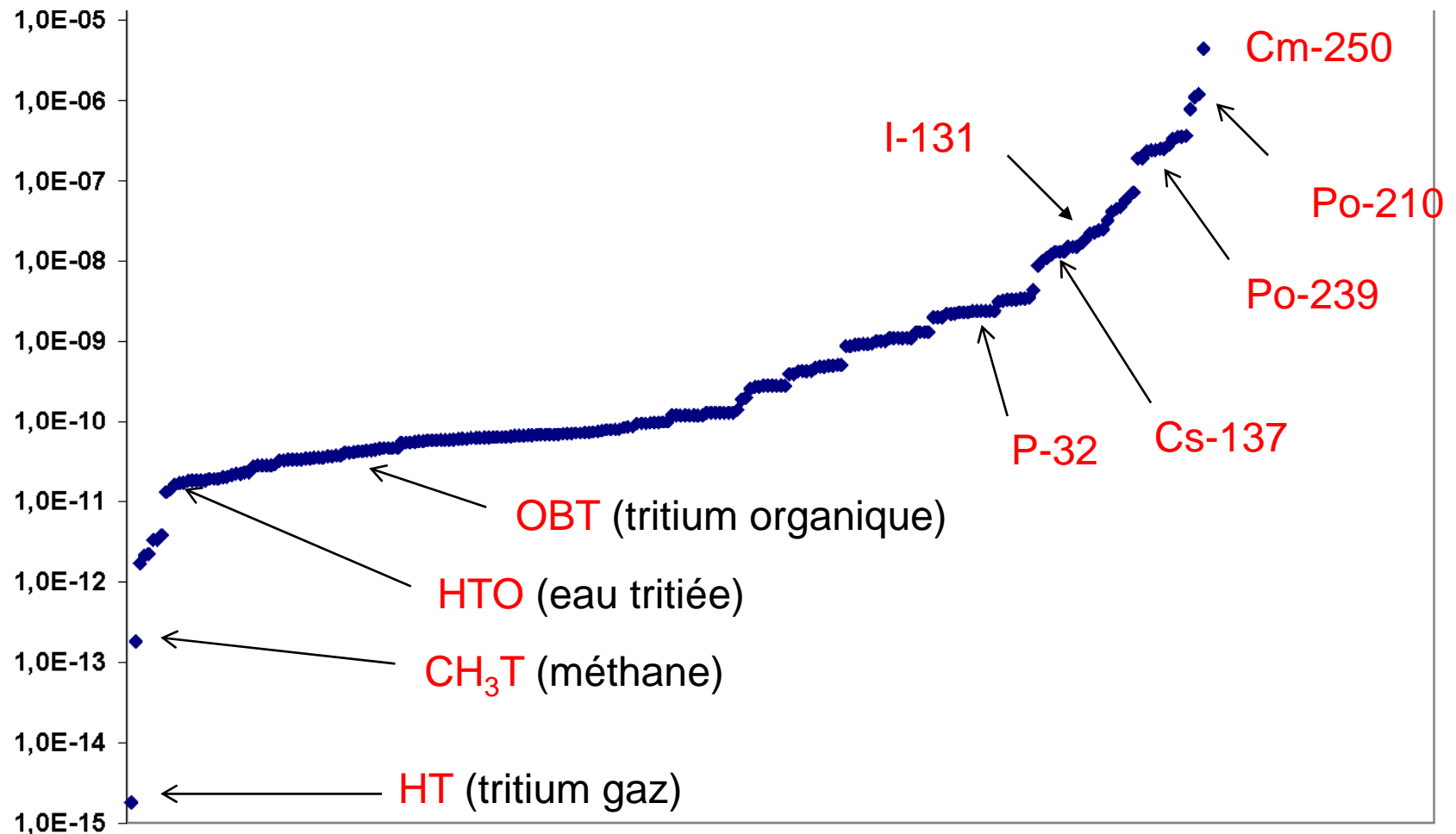
\* la 1ère valeur est obtenue à partir d'études réalisées chez l'animal, celle entre parenthèse est obtenue lors d'études *in vitro*

# CONCLUSIONS (1)

- Le tritium est un radionucléide faiblement radiotoxique
- Il se distribue de façon relativement uniforme dans tout l'organisme mais délivre des doses hétérogènes à l'échelle sub-cellulaire
- Les données disponibles montrent que l'EBR du tritium est  $>1$  et qu'une valeur de 2 serait mieux adaptée. Une révision du facteur de pondération du rayonnement ( $W_R$ ) de 1 à 2 pour le tritium devrait être considérée



# Coefficients de dose efficace des radionucléides (valeurs pour les adultes)



## CONCLUSIONS (2)

- La radiotoxicité plus élevée de l'OBT est reconnue et prise en compte dans le système de RP. Des modèles dosimétriques correspondant à des formes moléculaires spécifiques devraient toutefois être considérés
- Le concept de dose dans un tissu ou organe pose problème lorsque la distribution de dose est très hétérogène et que les cibles biologiques visées telles que l'ADN sont particulièrement sensibles (ex:  $^3\text{H}$ -thymidine)
- L'EBR de certaines de molécules tritiées incorporées sous cette forme reste mal connue
- Seule l'approche épidémiologie est susceptible d'apporter des réponses directes et de confirmer les actuelles évaluations de risque



Merci de votre attention