



# Les effets biologiques et sanitaires du tritium : questions d'actualité

S. Gazal<sup>1</sup>, C. Chenal<sup>2</sup>, J.C. Amiard<sup>3</sup> - Membres du Comité Scientifique de l'Association Nationale des comités et commissions locales d'information (ANCCLI)

<sup>1</sup> UMR CNRS 5263, CLLE, Laboratoire Travail et Cognition, Université de Toulouse 2.

<sup>2</sup> UMR CNRS 6553, ECOBIO, Equipe Radiations, Environnement, Adaptation, Université de Rennes 1.

<sup>3</sup> EA2160, MMS, Service d'Ecotoxicologie, Université de Nantes.

## 1 | Introduction

Sous l'effet d'événements collectifs aux conséquences délétères avérées ou potentielles, et dans le contexte d'une société à plusieurs titres vulnérable, les notions de risque technologique et de prévention ont émergé comme des objets sociaux et politiques majeurs.

Dans ce contexte, l'augmentation prévisible des rejets en tritium par l'industrie nucléaire civile suscite des interrogations et une demande pressante d'information, au niveau notamment de leur impact sanitaire.

Pour essayer de répondre à cette demande, il convient d'interroger les données relatives à l'impact biologique et sanitaire du tritium et de faire apparaître l'ensemble des questions qui sont susceptibles de se poser à son sujet.

Nous évoquerons dans un premier temps les concepts, données et connaissances qui fondent aujourd'hui la radioprotection et singulièrement la radioprotection du tritium, et dans un second temps nous en soulignerons les limites.

Les effets sanitaires d'une exposition aux rayonnements ionisants sont classés selon trois critères : le moment de leur apparition (effets précoces/tardifs), la cible du dommage (le sujet irradié/sa descendance) et leur caractère aléatoire ou déterministe<sup>1</sup>. Les effets considérés aujourd'hui comme aléatoires sont les cancers et les effets héréditaires, les autres types d'effets étant considérés comme déterministes. Ils sont censés apparaître après des expositions dont le niveau est inférieur aux niveaux d'apparition des effets déterministes, le principe étant retenu d'une relation linéaire sans seuil.

Outre la définition d'une limite de dose efficace engagée, la radioprotection individuelle reposera donc d'une part sur l'évaluation d'une relation dose efficace engagée / effets aléatoires, et d'autre part sur la définition de coefficients de dose efficace engagée (pour la contamination interne, de doses par unités d'incorporation = DPUI).

Les effets étudiés sont les effets cliniques, mais également les effets biologiques précoces subis par le noyau ou par d'autres constituants

de la cellule (membrane...) et qui, par-delà la mort cellulaire, peuvent être à l'origine d'effets cliniques notamment aléatoires (cancers, effets héréditaires). Quatre types d'approche sont susceptibles d'être mis en œuvre pour identifier et quantifier ces effets.

Quelles sont les données et connaissances disponibles concernant une contamination par le tritium ?

## 2 | Les données disponibles concernant la relation dose-effet et la définition des DPUI du tritium

### 2.1 | Les données disponibles en épidémiologie humaine et en expérimentation animale

Plusieurs études épidémiologiques, qui portent essentiellement sur les travailleurs et plus rarement sur les populations riveraines d'installations nucléaires (donc exposés de manière chronique à de faibles doses et de faibles débits de dose de tritium) font apparaître une sur incidence ou une surmortalité de/par différents types de cancers (prostate, rectum, voies urinaires, leucémies). Mais elles présentent pour la plupart des biais méthodologiques importants (absence de dosimétrie tritium, expositions multiples, puissance statistique de l'étude, effet du travailleur sain...) qui ne permettent pas d'imputer ces observations à l'exposition au tritium. Néanmoins, l'excès de risque relatif de cancer ou de leucémie est selon Zablotska *et al.* (2004) plus élevé lorsque la dosimétrie prise en compte intègre la dosimétrie tritium que lorsque tel n'est pas le cas. De même, les décès par leucémie seraient plus nombreux chez les enfants de la ville canadienne de Pickering après la mise en service du réacteur du même nom (AECSB, 1991a).

Les études expérimentales conduites sur l'animal sont mieux documentées. Elles ont mis en évidence une sur incidence et/ou la

<sup>1</sup> Les effets aléatoires sont caractérisés par le fait que leur probabilité augmente avec la dose reçue, mais non leur gravité, qu'ils apparaissent chez certains sujets irradiés mais non chez tous et que ce sont des effets sans seuil. Les effets déterministes apparaissent chez tous les sujets irradiés à partir d'un certain seuil et leur gravité augmente avec la dose reçue.

promotion, en général dose dépendantes, des leucémies et de tous les types de cancers après une contamination par le tritium (Myers et Johnson, 1990 ; Johnson *et al.*, 1995 ; Török *et al.*, 1979 ; Gragtmans *et al.*, 1984 ; Mewissen et Rust, 1973 ; Balonov *et al.*, 1993 ; Yamamoto *et al.*, 1995), ainsi que des effets sur la descendance de parents exposés au tritium avant la conception : mortalité embryonnaire et périnatale, réduction de la taille des portées, réduction pondérale, malformations congénitales, mortalité néonatale (Carsten *et al.*, 1977 ; Mewissen et Ugarte, 1979), Mewissen *et al.* (1987) suggérant pour leur part l'apparition de tumeurs.

## 2|2| Les effets cellulaires précoces et l'approche microdosimétrique

D'assez nombreuses études *in vivo* (e.g. Jha *et al.*, 2005) ou *in vitro* (e.g. Kamiguchi *et al.* 1990a,b) ont porté sur les effets cellulaires précoces (micronoyaux, cassures simple/double brin, mutations létales dominantes...) d'une contamination par l'eau tritiée, plus rarement par du tritium organiquement lié (e.g. Balonov *et al.* 1993). L'efficacité biologique du tritium apparaît extrêmement variable selon les composés et les effets étudiés (12 fois plus pour la thymidine tritiée que pour d'autres composés (Balonov *et al.* 1993), 2 à 10<sup>4</sup> fois pour la thymidine tritiée selon les composés étudiés (Paquet et Métivier, 2008)).

L'approche microdosimétrique quant à elle permet d'affiner l'évaluation de la dose et de mieux connaître la nature des dommages sur les structures sensibles du noyau cellulaire, autorisant ainsi une évaluation plus réaliste du facteur de pondération  $w_r$  aujourd'hui considéré comme égal à 1 par la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) (ICRP, 2007a).

Ces études ne permettent naturellement pas d'extrapoler à des effets sanitaires.

## 2|3| L'évaluation de l'efficacité biologique relative

L'évaluation de l'efficacité biologique relative enfin permet d'estimer l'efficacité biologique du tritium par comparaison avec l'efficacité biologique d'autres types de rayonnements telle qu'elle a été établie chez les populations exposées aux bombardements d'Hiroshima et Nagasaki. En ce qui concerne l'administration d'eau tritiée à faible dose et faible débit de dose, une synthèse de nombreuses données conclut à un coefficient d'efficacité de 1,2 et 2,5 par rapport aux rayons X et gamma respectivement pour l'apparition d'effets aléatoires tardifs (tumeurs) (Little et Lambert, 2008). Ce coefficient serait de 1 à 2 pour les effets cellulaires précoces (survie cellulaire, micronoyaux, aberrations chromosomiques, conversion de gènes, mutations) (Dupont *et al.*, 1996).

Par delà les limites déjà soulignées, la démarche exposée précédemment soulève de nombreuses interrogations, certaines spécifiques au tritium, d'autres d'ordre général.

Ces interrogations portent sur quatre points : les formes du tritium étudiées, l'évaluation de la dose effective engagée, les effets sanitaires étudiés et l'évaluation de l'efficacité biologique relative.

## 3| Questions d'actualité

### 3|1| Les formes du tritium étudiées

Les études disponibles concernent en majorité la contamination par l'eau tritiée. Les composés métalliques et certains composés organiques sont par contre peu documentés. La forme liée aux molécules biologiques l'est insuffisamment, s'agissant notamment de son effet sur le fœtus.

Bien que témoignant d'une grande variabilité, les résultats disponibles font apparaître une toxicité de la forme liée OBT supérieure à celle de l'eau tritiée : dose engagée au foie deux fois plus élevée après ingestion de nourriture tritiée qu'après consommation d'eau tritiée (Takeda,

1991), mutations, effet sur la mortalité et la division cellulaires, atteintes cérébrales chez les rongeurs exposés avec une efficacité biologique relative des formes OBT/HTO = 3 (Balonov *et al.*, 1993 ; Wang *et al.*, 1999 ; Hamby et Palmer, 2001 ; Richardson *et al.*, 2003), efficacité sous-estimée d'un facteur 12 dans le cas de la nourriture « grain » (De Vol et Powel, 2004), toxicité augmentée d'un facteur 10 à 10<sup>4</sup> chez les rongeurs quand le tritium est lié à certaines molécules biologiques (Lambert et Clifton, 1967, 1968 ; Streffer *et al.*, 1977 ; Rytömaa *et al.*, 1979 ; Yamada et Yuwaka, 1984, Müller *et al.*, 1986). En cas de contamination aiguë par du tritium lié, les risques à court terme seraient selon Lebaron-Jacobs et Flury-Hérard (2007) 2 à 3 fois plus élevés.

En ce qui concerne les études portant sur l'eau tritiée, il convient en outre de tenir compte de situations particulières où son temps de séjour dans l'organisme et par conséquent ses effets biologiques sont plus importants que ce qui est habituellement retenu. C'est ainsi le cas de l'accumulation de tritium sous forme d'eau tritiée dans l'espace extra cellulaire de l'ADN (Health Protection Agency, 2007).

### 3|2| L'évaluation de la dose efficace engagée

Cette question comporte plusieurs aspects, qui ne sont d'ailleurs pas sans lien avec le point précédent.

La dose engagée dépend tout d'abord des caractéristiques de l'exposition. Les études expérimentales disponibles portent en grande partie sur des expositions à de fortes doses de tritium. Pourtant, l'impact d'une exposition chronique pourrait être supérieur d'un facteur 2 à celui d'une exposition aiguë à la même dose de tritium, qu'il s'agisse d'eau tritiée ou de tritium organiquement lié (Lebaron-Jacobs et Flury-Hérard, 2007). Cette estimation est à mettre en perspective avec le facteur d'efficacité relative de 0,5 retenu à cet égard par la CIPR. Elle reviendrait donc à conclure à une sous-estimation d'un facteur 4 de l'efficacité d'une exposition à faible dose et faible débit de dose. En marge de ces évaluations, la question est posée de la forme de la courbe dose-effet aux faibles et très faibles doses. Concernant par exemple la survie de certaines lignées de cellules de rongeurs exposées à des doses croissantes de thymidine tritiée, Sainteny *et al.* (2008) font ainsi état d'un effet délétère proportionnellement beaucoup plus important aux très faibles doses (courbe biphasique). De telles observations ont au demeurant été réalisées par de nombreux chercheurs avec d'autres matrices et d'autres radioéléments ou d'autres types de rayonnements (e.g. Zaka *et al.*, 2002). En outre, l'effet n'est pas connu d'une exposition cumulée sur toute une vie, de surcroît de manière variable au cours du temps comme c'est le cas pour les travailleurs du nucléaire ou les populations vivant autour des sites nucléaires. Enfin, le contexte dans lequel la dose est délivrée mérite également d'être pris en considération (unités de concentration en tritium dans le milieu et discrimination isotopique par exemple).

Par ailleurs, l'évaluation de la dose efficace engagée repose sur des modèles biocinétiques qui postulent le principe d'une répartition homogène de la dose reçue et sur des données relatives aux effets d'une irradiation externe, alors que le tritium organiquement lié n'est pas uniformément réparti dans l'organisme et que la contamination est le seul mode d'exposition au tritium. Les études portant sur la distribution et le temps de séjour du tritium dans les organes et les tissus sont peu nombreux. Hisamatsu *et al.* (1992) font ainsi état de fortes concentrations de tritium dans les tissus osseux de la cage thoracique de sujets japonais comparées à celles que l'on trouve dans d'autres tissus, et d'une grande variabilité de sa période biologique (57 ans et moins de 6 ans pour les cartilages des côtes et le sternum respectivement). Divers auteurs considèrent aujourd'hui que le temps de séjour du tritium dans l'organisme doit être réévalué. Lebaron-Jacobs et Flury-Hérard (2007) distinguent ainsi : une période biologique de 10 jours pour plus de 92 % du tritium ; des périodes biologiques moyennes, variables en fonction de l'âge, de 0,75 à 22 jours en fonction des sous-compartiments pour moins de 3 % du tritium ; une période biologique moyenne d'environ 450 jours pour moins de 1 % du tritium. Néanmoins la question de la période biologique du tritium organiquement lié nécessite d'être approfondie en lien avec sa distribution et sa rémanence dans les organes et les tissus.

Enfin, ces modèles postulent un apport quotidien en tritium composé en majorité d'eau tritiée (ICRP, 1989). Or diverses études font apparaître un rapport OBT/HTO différent voire inverse dans l'alimentation (Bogen *et al.*, 1979, Clemente *et al.*, 1979). Au demeurant, cette question renvoie à celle de la bioaccumulation du tritium le long des chaînes trophiques.

### 3|3| Les effets sanitaires étudiés

Concernant les effets cliniques, et par-delà le manque de données épidémiologiques déjà souligné, il convient de s'interroger sur la définition des effets aléatoires retenue par la Commission Internationale de Protection Radiologique (ICRP, 2007b) : cancers et effets génétiques apparaissant sur les deux premières générations. Dans le prolongement de travaux tels que ceux de Preston *et al.* (2003) et Wong *et al.* (1993), ou encore de Hamilton *et al.* (1987) et Ron *et al.* (1989), il conviendrait de l'élargir aux effets autres que les cancers et les effets héréditaires. Quant aux effets héréditaires radioinduits, la question se pose de la pertinence de leur limitation aux deux premières générations (UNSCEAR, 2001 ; Smeesters, 2006).

De même, la question des effets déterministes après exposition au tritium est chez l'homme peu documentée et porte essentiellement sur des travailleurs exposés à de très fortes doses (perturbations ou destruction cellulaires) (Milacic, 2004 ; Seelentag, 1973). Les études relatives aux effets sur le fœtus qui ont été réalisées dans l'environnement du réacteur de Pickering déjà cité font apparaître des corrélations significatives entre mortalité néonatale d'une part, anomalies du système nerveux d'autre part et rejets en tritium, ainsi qu'une augmentation significative du syndrome de Down (AECB, 1989, 1991b). Ces études souffrent néanmoins de divers biais méthodologiques.

Les effets du tritium sur l'animal sont mieux documentés. Plusieurs études ont ainsi mis en évidence l'affinité du tritium pour les gamètes et/ou ses effets à faible dose sur la fertilité (Pietrzak-Flis *et al.* 1982 ; Dobson et Kwan, 1977 ; Dobson, 1979 ; Török *et al.*, 1979), son affinité et sa toxicité pour le cerveau notamment à faible dose (Wang *et al.*, 1999 ; Bhatia, 2005 ; Zamenhof et van Martens, 1979 ; Török *et al.*, 1979 ; Hamby et Palmer, 2001 ; Richardson et Dunford, 2003), sa toxicité pour les systèmes vasculaire, cardiovasculaire, respiratoire ainsi que pour le squelette (Zamenhof et van Martens, 1979 ; Satow *et al.* 1987 ; Lee *et al.* 1988). Le caractère dose dépendant des effets est établi dans certaines de ces études.

Plus généralement, les effets cellulaires non ciblés (effet de voisinage, instabilité génomique transmissible) doivent être étudiés. Geraschchenko et Howell (2004, 2005) ont ainsi montré une prolifération de cellules situées à proximité de cellules marquées par le tritium. Persaud *et al.* (2007) signalent quant à eux des mutations au voisinage de cellules ayant reçu de faibles doses de particules bêta de faible énergie. La survenue d'altérations biologiques diverses (remaniements chromosomiques, mutations, réduction de la survie cellulaire, ...) après plusieurs divisions successives de la cellule irradiée, ou instabilité génomique transmissible, a quant à elle été montrée chez l'animal après exposition à de faibles doses de rayonnement (Dubrova *et al.*, 2000 ; Little, 2002). Bien qu'encore peu exploré, ce phénomène est proposé par certains auteurs pour expliquer les effets observés d'une exposition à de faibles doses de tritium. L'existence et les conditions d'apparition d'une éventuelle réponse adaptative mérite également d'être étudiée, à la suite notamment des travaux de Olivieri *et al.* (1992).

Enfin, il convient de s'assurer du caractère limité de l'effet chimique de phénomènes tels que la transmutation du tritium en hélium dans la molécule organique (Krasin *et al.*, 1976 ; Carsten 1979 ; Feinendegen et Bond, 1971) ou l'énergie de recul produite par la désintégration de celui-ci (NRCP, 1979).

## 3|4| L'évaluation de l'effet : l'efficacité biologique relative



Si la cytotoxicité des rayonnements est plus importante à de faibles énergies qu'à des énergies plus importantes (Ujeno, 1983 ; Frankenberg *et al.*, 2002 ...), cela peut être encore plus vrai à faible dose et faible débit de dose (Dobson, 1979 ; Dobson et Kwan, 1977 ; Ujeno, 1983 ; Sainteny *et al.*, 2008). Trabalka et Kocher (2007) font des constatations analogues concernant l'induction de cancers. Or cette variable n'est pas prise en compte dans l'évaluation de l'efficacité biologique relative (EBR) du tritium. De plus, les énergies des rayonnements gamma utilisés pour déterminer cette EBR sont plus faibles que celles des rayonnements gamma qui ont été délivrés aux populations japonaises lors des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki (Young et Kerr, 1995). Ces observations conduisent à s'interroger sur une éventuelle sous-estimation de l'efficacité relative du tritium.

## 4| Conclusion

S'agissant de contamination interne, la radioprotection individuelle repose notamment sur trois notions essentielles : la limite de dose efficace engagée, l'estimation du risque par unité de dose engagée et les coefficients de dose par unité d'incorporation (DPUI), ces derniers s'adossant sur diverses notions telles le facteur de pondération radiologique  $w_R$  ou le coefficient de sensibilité relative des tissus et organes  $w_T$ . En ce qui concerne le tritium, les DPUI sont parmi les moins élevées et présentent des amplitudes importantes (jusqu'à cinq ordres de grandeur).

Néanmoins, l'étayage de ces DPUI pose problème à plusieurs niveaux. Tout d'abord, elles ne reposent pas sur des données épidémiologiques humaines. Ensuite, toutes les formes du tritium n'ont pas été étudiées (formes métalliques, certains composés organiques) ou l'ont été insuffisamment (formes liées aux molécules biologiques, voire eau tritiée), qu'il s'agisse d'expérimentation animale ou d'études cellulaires. Par-delà cette remarque, les modèles utilisés pour l'évaluation de la dose engagée sont sujets à débat, et ce à plusieurs titres : caractéristiques de l'exposition prises en compte, principe de l'irradiation externe et son corollaire le postulat d'une exposition uniforme de l'organisme, apport quotidien en différentes formes de tritium. Alors même que l'exposition au tritium se produit par contamination, en général à faible dose et faible débit de dose, que les rares études disponibles font état de concentrations différentielles du tritium dans les organes et tissus et qu'elles soulignent le caractère relatif des estimations de l'apport quotidien des différentes formes de tritium. Par ailleurs, le spectre des effets étudiés est limité. Enfin, l'évaluation de la toxicité du tritium au moyen de l'évaluation de son efficacité relative conduirait aujourd'hui à une sous-estimation de cette toxicité.

Même si les études réalisées avec des faibles doses sont insuffisantes, les résultats disponibles vont dans le sens d'une toxicité du tritium plus importante que la toxicité retenue par les instances de radioprotection. Toutes les formes de tritium ne sont cependant pas également concernées. Si la forme gaz semble peu agressive, l'eau libre tritiée semble l'être davantage que la forme gaz, et les formes liées, présentes dans tous les organismes vivants (et donc également dans l'alimentation), encore davantage. Certaines données conduisent à supposer que l'effet d'une exposition chronique à de l'eau tritiée serait sous-estimée d'un facteur 4,

et que l'effet d'une exposition chronique à du tritium organiquement lié serait supérieur d'un facteur 4 à 6 à celui d'une exposition aiguë à de l'eau tritiée. Néanmoins, les données disponibles sont très insuffisantes, et l'évaluation des incertitudes quant à l'estimation des DPUI controversée (CERRIE, 2004).

Des organismes tels que le CERI (2003), le CERRIE (2004) ou AGIR (HPA, 2007) nuancent fortement pour leur part les recommandations de la CIPR, et préconisent la mise en oeuvre d'études épidémiologiques, ainsi que le développement de la recherche selon trois axes (effets sanitaires, biocinétique et efficacité biologique relative) pour les différentes formes de tritium. Enfin, dans une perspective de prévention et quelle que soit la perspective adoptée aujourd'hui en radioprotection, il conviendrait de définir, à titre indicatif, des limites dérivées de contamination des aliments et des milieux. Mais une telle démarche supposerait qu'une réponse a été apportée aux interrogations relatives à la biocinétique du tritium chez l'homme et dans l'environnement.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**AECB (1989).** Childhood Leukemia around Canadian Nuclear Facilities -Phase 1. A Report prepared by the Ontario Cancer Treatment and Research Foundation. Ottawa, Canada.

**AECB (1991a).** Childhood Leukemia around Canadian Nuclear Facilities - Phase II-Final Report. A Report prepared by the Ontario Cancer Treatment and Research Foundation. AECB-INFO-0300-2. Ottawa, Canada.

**AECB (1991b).** Tritium Releases from the Pickering Nuclear Generating Station and Birth Defects and Infant Mortality in Nearby Communities 1971-1988, Atomic Energy Control Board, Report INFO-0401. Ottawa, Canada.

**Balonov MI, Muskinova KN, Mushkacheva GS (1993).** Tritium radiobiological effects in mammals : Review of experiments of the last decade in Russia. *Health Phys*, 65 : 713-726.

**Bhatia AL (2005).** Radiation risk: technological perspective and public perception of tritium toxicity in the environment. Proceedings of the 9th International Conference on Environmental Science and Technology. Rhodes Island, Greece, 1-3 september 2005.

**Bogen DC, Welford GA, White CG (1979).** Tritium distribution in man and his environment. (IAEA – SM 232/75), AEIA. OCDE, AEN, Behaviour of tritium in the environment, San Francisco, 16-20 octobre 1978, Vienne, AIEA.

**Carsten AL (1979).** Tritium in the environment : isotopic effects and transmutation. In *Advances in Radiation Biology*, 8, 419-458 (Lett JT, Adler H, eds). New York, Academic Press.

**Carsten AL, Commerford SL, Cronkite EP (1977).** The genetic and late somatic effects of chronic tritium ingestion in mice. *Curr Top Radiat Res*, 12 : 212-224.

**CERI (2003).** Etudes des effets sanitaires de l'exposition aux faibles doses de radiations ionisantes à des fins de radioprotection. Recommandations 2003 du Comité Européen sur le Risque de l'Irradiation. Edition Frison Roche.

**CERRIE Report. (2004).** Report of the Committee Examining Radiation Risks of Internal Emitters. National, Radiological Protection Board, Chilton, 148 p. <http://www.cerrie.org>.

**Clemente GF, Belloni P, DiPietro S, Santori G, Santorani GP (1979).** Tritium and plutonium content in the Italian diet and transfer to man. In IAEA. Biological Implications of Radionuclides from Nuclear Industries. Vol II : 257-264.

**De Vol TA, Powell BA (2004).** Theoretical organically bound tritium dose estimates. *Health Phys*, 86 : 183-186

**Dobson RL (1979).** The toxicity of tritium. Proceedings of the Symposium Behaviour of Tritium in the Environment. San Francisco, 16-20 octobre 1978, Vienne, AIEA, 1979, pp. 203-213.

**Dobson RL, Kwan TC (1977).** The tritium RBE at low level exposure – Variation with dose, dose rate and exposure duration. *Curr. Top. Radiat. Res. Quat.* 12 : 44-62.

**Dubrova YE, Plumb M, Brown J, Boulton E, Goodhead D, Jeffreys AJ (2000).** Induction of minisatellite mutations in the mouse germline by low-dose chronic exposure to gamma-radiation and fission neutrons. *Mut Res.* 453 : 17-24.

**Duport P, Flury-Hérard A, Rabin E (1996).** Effets biologiques et risques liés au tritium. In Belot Y, Roy M, Métivier H (Dir.) Le tritium, de l'environnement à l'homme. *Les Editions de Physique*, 1996, 190 p.

**Feinendegen LE, Bond VP (1971).** Transmutation versus beta irradiation in the pathological effects of tritium decay. In Tritium (Moghissi A.A, Carter M.W., eds). Nevada, *Messenger Graphics*, 221-231.

**Frankenberg D, Frankenberg-Schwager M, Garg I, Pralle E, Uthe D, Geve B, Severin E, Göhde W (2002).** Mutation induction and neoplastic transformation in human and human hamster-hybrid cells: dependence on photon energy and its modulation in the low dose range. *J Radiol Prot*, A17-A20.

**Geraschchenko BI, Howell RW (2004).** Proliferative response of bystander cells adjacent to cells with incorporated radioactivity. *Cytometry*, 60A : 155-164.

**Geraschchenko BI, Howell RW (2005).** Bystander cell proliferation is modulated by the number of adjacent cells that were exposed to ionizing radiation. *Cytometry*, 66A : 62-70.

**Gragtmans NJ, Myers DK, Johnson JR, Jones AR, Johnson LD (1984)** Occurrence of Mammary Tumors in Rats after Exposure to Tritium Beta Rays and 200-kVp X rays. *Rad Res*, 99 : 636-650.

**Hamby DM, Palmer TS (2001).** Analysis of an internal kinetic model for free and bound tritium. *Health Phys*, 81 : 426-437.

**Hamilton TH, van Belle G, LoGeerfo JP (1987)** Thyroid Neoplasia in Marshall Islanders Exposed to Nuclear Fallout. *Jama*. 258 : 629-636.

**Health Protection Agency (2007).** Review of Risks from Tritium. Report of the independent Advisory Group on Ionising Radiation. Documents of the Health Protection Agency, Radiation, *Chemical and Environment Hazards*, November 2007, 90 p.

**Hisamatsu S, Ohimura T, Takizawa Y, Katsumata T, Inoue Y, Itoh M, Ueno K, Sakanoue M (1992).** Tritium level in Japanese diet and human tissue. *J Radioanal Nucl Chem*, 156 : 89-102.

**ICRP (1989).** Age-dependant Doses to members of the public from intakes of radionuclides. Publication 56. Part 1. Pergamon Press, Oxford.

**ICRP (2007a).** Draft Guidance Document. Bioassay Data Interpretation. [www.icrp.org/news\\_guidance.asp](http://www.icrp.org/news_guidance.asp). Cité par Health Protection Agency (2007). Review of Risks from Tritium. Report of the independent Advisory Group on Ionising Radiation. Documents of the Health Protection Agency. Radiation, Chemical and Environmental Hazards.

**ICRP (2007b).** Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Publication 103. Elsevier Science Ltd. Oxford.

**Jha AN, Dogra Y, Turner A, Millward GE (2005).** Impact of low doses of tritium on the marine mussel, *Mytilus edulis*: Genotoxic effects and tissue-specific bioconcentration. *Mut. Res.*, 586 : 47-57.

**Johnson JR, Myers DK, Jackson JS, Dunford DW, Gragtmans NJ, Wyatt HM, Jones AR, Recy DH (1995).** Relative Biological Effectiveness of tritium for Induction of Myeloid Leukemia in CBA/H Mice. *Rad Res*, 144 : 82-89.

**Kamiguchi Y, Tateno H, Mikamo K (1990a).** Dose-response relationship for the induction of structural chromosome aberration in human spermatozoa after in vitro exposure to tritium  $\beta$ -rays. *Mut Res*, 228 : 125-131.

**Kamiguchi Y, Tateno H, Mikamo K (1990b).** Types of structural chromosome aberrations and their incidences in human spermatozoa X-irradiated in vitro. *Mut Res*, 228 : 133-140.

**Krasin F, Person S, Ley RD, Hutchinson F (1976).** Local effect for ( $^3\text{H}$ ) cytosine decays. *J Mol Biol*, 105 : 445

**Lambert BE, Clifton RJ (1968).** Radiation doses resulting from the ingestion of tritiated thymidine by the rat. *Health Phys*, 15 : 3-9.

- Lebaron-Jacobs L, Flüry-Herard A (2007).** Les effets sur la santé du tritium. Point des connaissances sur le Tritium organiquement lié (OBT). CSSIN du 31 mai 2007, 4 p.
- Lee JY, Satow Y, Sawada S (1988).** The teratogenic effects of tritiated water and the tritium simulator on rat embryos. *J. Radiat Res*, 29 : 61.
- Little JB (2002).** Radiatio-induced genomic instability and bystander effets : implications for radiation protection. *Radioprotection*, 37 : 251-282.
- Little MP, Lambert BE (2008).** Systematic review of experimental studies on the relative biological effectiveness of tritium. *Radiat Environ Biophys*, 47, 71-93.
- Mewissen DJ (1987).** Stochastic effects of multigeneration exposure of male mouse germinal cell line to low level tritium. *Intern J Radiat Biol*, April 1987.
- Mewissen DJ, Furedi M, Ugarte A, Rust JH (1977).** Comparative incorporation of tritium from tritiated water versus tritiated thymidine, uridine or leucine. *Curr Top Radiat Res*, 12 : 225-254.
- Mewissen DJ, Ugarte AS (1979).** Cumulative genetic effects from exposure of male mice to tritium for ten generations. Biological Implications of radionuclides released from nuclear industries. Proceedings of the Symposium Biological Implications of Radionuclides Released from Nuclear Industries. Vol I. IAEA. Vienna. 26-30 march 1979, pp. 215-230.
- Milacic S (2004).** Changes in leukocytes caused by tritium contamination. *Health Phys*, 86, 457-459.
- Müller WU, Streffer C, Molls M, Glück L (1986)** Radiotoxicity of <sup>3</sup>H-thymidine and <sup>3</sup>H-arginine in pr-implantation mouse embryos in vitro. *Radiat Prot Dos*, 16 : 155-158.
- Myers DK, Johnson JR (1990).** RBE for Induction of Myeloid Leukemia in CBA/H Mice. Ottawa, Canada : Atomic Energy Control Board. Info-0360.
- NCRP (1979).** National Council on Radiation Protection and Measurements, «Tritium in the Environment», NCRP Report No. 62, Bethesda, MD, 1979.
- Olivieri G, Bodycote J, Wolff S (1992).** Adaptative response of human lymphocytes to low concentrations of radioactive thymidine. *Science*, 594-597, cité par Duport P., Flüry-Hérard A., Rabin E. (1996). Effets biologiques et risques liés au tritium. In : Belot Y., Roy M., Métivier H. (Dir.) Le tritium, de l'environnement à l'homme. Les Editions de Physique, 1996, 190 p.
- Paquet F, Métivier H (2008).** Les Risques lies aux expositions au tritium sont-ils sous-évalués ?. *Radioprotection*, 43 : 193-201.
- Persaud R, Zhou H, Hei TK, Hall EJ (2007).** Demonstration of a radiation-induced bystander effect for low dose low LET  $\beta$ -particles. *Radiat. Environ. Biophys.*, 46 : 395-400.
- Pietrzak-Flis Z, Radwan I, Major Z, Kowalska M (1982).** Tritium Incorporation in rats chronically exposed to tritiated food or tritiated water for three successive generations. *J Radiat Res*, 22 : 434-442.
- Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K (2003).** Studies of Mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 13: Solid Cancer and Noncancer Disease Mortality: 1950-1997. *Rad Res*, 160 : 381-407.
- Richardson RB, Dunford DW (2003).** A biochemical based model for the dosimetry of dietary organically bound tritium-part 2: Dosimetric evaluation. *Health Phys*, 85 : 539-52.
- Ron E, Modan B, Preston D, Alfandary E, Stovall M, Boice JD (1989).** Thyroid Neoplasia following Low-Dose Radiation in Childhood. *Rad Res*, 120 : 516-531.
- Rytömaa T, Salveto J, Toivonen H (1979).** Radiotoxicity of tritium-labelled molecules. Proceedings of the Symposium Biological Implications of Radionuclides Released from Nuclear Industries. Vol I. IAEA. Vienna. 26-30 march 1979, pp. 239-250.
- Sainteny Y, Roche S, Meynard D, Lpez BS (2008)** Homologous recombination is involved in the Repair response oh Mammalian Cells to Low Doses of Tritium. *Rad Res*. 170 (2) : 172-183.
- Satow Y, Lee JY, Sawada S, Nakamura N (1987).** Teratogenicity of tritium on rats embryos. *Cong.Anom*, 27 : 23-29.
- Seelentag W (1973).** Two cases of tritium fatality. In (Moghissi A.A., Carter M.W., Eds) Tritium. *Messenger Graphics*, 267-280.
- Smeesters P (2006).** New data on radiation-induced genetic risk and prenatal exposures : ethical aspects and regulatory implications. Proceedings of the International Scientific Seminar Ionizing radiation, genetic and embryonic risk: Chernobyl data and new insight organized. FANC-AFC with SCK.CEN. Brussels 21 April 2006. 8 pages.
- Streffer C, Van Beuningen D, Elias S (1977).** Comparative effects of tritiated water and thymidine on the preimplanted mouse embryos in vitro. *Curr Top Radiat Res Quat*, 12 : 182-193.
- Takeda H (1991).** Incorporation and distribution of tritium in rats after chronic exposure to various tritiated compounds. *Int J Radiat Biol*, 59 : 843-853.
- Török P, Schmahl W, Meyer I, Kistner G (1979).** Effects of a single injection of tritiated water during organogeny on the prenatal and postnatal development of mice. Proceedings of the Symposium Biological Implications of Radionuclides Released from Nuclear Industries. Vol I. IAEA. Vienna. 26-30 march 1979, pp. 241-254.
- Trabalka JR, Kocher DC (2007).** Energy dependence of dose and dose-rate effectiveness factor for low-let radiations: potential importance to estimation of cancer risks and relationship to biological effectiveness. *Health Phys*, 93 : 17-27.
- Ujeno Y (1983).** Relative biological effectiveness (RBE) of tritium beta rays in relation to dose rate. *Health Phys*, 45 : 789-
- UNSCEAR, Comite Scientifique des Nations Unies sur les Effets des Rayonnements Ionisants (1991).** Heritable Effects of Ionizing Radiation, New York, 2001.
- Wang B, Takeda H, Gao WM, Zhou XY, Odaka T, Ohyama H, Yamada T, Hayata I (1999).** Induction of apoptosis by beta irradiation from tritium compounds in mouse embryonic brain cells. *Health Phys*, 77 : 16-23.
- Wong FL, Yamada M, Sasaki H, Kodama K, Akiba S, Shi-maoka K, Hosoda Y (1993).** Noncancer disease incidence in the atomic bomb survivors 1958-1986. RERF TR 1-92. *Rad Res*, 135 : 418-430.
- Yamada T, Yuwaka O (1984).** Changes in sensitivity of mouse embryos during the pronuclear and the 2-cell- stage. Eulep Symposium, CCE, Luxembourg.
- Yamamoto O, Seyama T, Jo T, Terato H, Saito T, Kinomura A (1995).** Oral administration of tritiated water (HTO) in mouse, II. Tumour development. *Int J Radiat Biol*, 68 : 47-54.
- Young R, Kerr G (1995).** Reassessment of the atomic radiation dosimetry for Hiroshima and Nagasaki : Report of the *joint US-Japan working group*, Radiation Effects Research Foundation. Hiroshima.
- Zablobaska L. B., Ashmore J.P., Howe G. R. (2004).** Analysis of mortality among Canadian nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation. *Radiat Res*, 161 : 633-641.
- Zaka R, Chenal C, Misset MT. (2002).** Study of external low irradiation dose effects on induction of chromosome aberrations in *Pisum sativum* root tip meristem. *Mut Res.*, 517 : 87-99.
- Zamenhof S, van Marthens E (1979).** The effects of chronic ingestion of tritiated water on prenatal brain development. *Radiat Res*, 77 : 117-127.