Le laboratoire de dosimétrie biologique des irradiations du Service de santé des armées : une nouvelle capacité pour la prise en charge des irradiés

F. Désangles, M. Valente, P. Martigne, J. Pateux, G. Cosler, M. Drouet, F. Hérodin

Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA), Département effets biologiques des rayonnements, Laboratoire de dosimétrie biologique des irradiations, BP 73 – 91223 Brétigny-sur-Orge Cedex.

Article reçu le 3 décembre 2014, accepté le 4 mai 2015.

Résumé

Afin de disposer de moyens propres en cas de crise nucléaire ou radiologique, le Service de santé des armées a créé, au sein l'Institut de recherche biomédicale des armées, le laboratoire de dosimétrie biologique des irradiations. Ce laboratoire effectue, après un événement nucléaire ou radiologique, accidentel ou malveillant, une estimation de la dose de rayonnements ionisants reçue par les victimes dans une optique de tri, puis de prise en charge médicale adaptée. Il utilise pour cela les techniques chromosomiques recommandées par l'Agence internationale de l'énergie atomique. Il complète les capacités du Service de protection radiologique des armées, spécialisé dans la dosimétrie physique. Le positionnement du Laboratoire de dosimétrie biologique des irradiations à l'Institut de recherche biomédicale des armées lui permet de faire évoluer et d'améliorer sa capacité d'expertise et l'ouvre à des projets de recherche collaboratifs. Il s'implique dans des réseaux internationaux d'inter-comparaisons en dosimétrie chromosomique.

Mots-clés : Chromosomes. Dosimétrie biologique. Effets des radiations ionisantes. Radiations ionisantes. Triage.

Abstract

RADIATION BIOLOGICAL DOSIMETRY LABORATORY OF THE FRENCH MILITARY HEALTH SERVICE.

The French Military Health Service created the Radiation Biological Dosimetry Laboratory, within the Army Biomedical Research Institute, so as to have its own resources in the event of a nuclear or radiological incident. In an emergency context of this nature, whether it is accidental or malevolent, the laboratory is to perform dose estimations for the triage of ionizing radiation exposure victims and provide them with the appropriate medical care. This biological dosimetry expertise completes the physical dosimetry capabilities of the Army Radiological Protection Service. The Radiation Biological Dosimetry Laboratory uses the chromosomal techniques recommended by the International Atomic Energy Agency and is involved in inter-comparisons of both national and international dosimetry networks. Furthermore, being located inside a research institute makes it possible for the lab to take part in different research projects and to keep improving its expertise.

Keywords: Biological dosimetry. Chromosomes. Ionizing radiation. Radiation effects. Triage.

Introduction

La gestion des risques sanitaires Nucléaire et Radiologique (NR), qu'ils soient d'origine terroriste, accidentelle ou liés à des conflits de haute intensité, est une préoccupation majeure pour le Service de santé des armées (SSA) qui doit d'abord répondre à sa mission institutionnelle au profit des Forces armées mais également être en mesure, pour renforcer la résilience nationale, de participer au soutien des populations civiles en assurant ainsi sa mission duale (1, 2).

La chaîne de la prise en charge des victimes irradiées répond dans un premier temps au dogme de « l'urgence médico chirurgicale prime » qui reste aujourd'hui encore pleinement valide. Ensuite, l'évaluation des dommages radio-induits constitue une étape médicale fondamentale qui repose sur un trépied – dosimétrie clinique, biologique et physique – dont la réalisation s'étale dans le temps et vise à répondre à plusieurs objectifs.

F. DÉSANGLES, ASC, chercheur. M. VALENTE, ASC, chercheur. P. MARTIGNE, MC, chercheur. J. PATEUX, TPC, technicien. G. COSLER, TPC, technicien. M. DROUET, MC, chef du département EBR. F. HÉRODIN, ICT, chercheur.

Correspondance : Monsieur F. DÉSANGLES, IRBA, Département EBR-LDBI, BP73 – 91223 Brétigny-sur-Orge Cedex.

E-mail : francoisdesangles@hotmail.com

La dosimétrie clinique apporte des éléments de triage rapide puis d'aide à la prise en charge thérapeutique (3). Les analyses rétrospectives biologique et physique s'intègrent (4) dans la prévention des conséquences tardives voire la gestion médicolégale des dossiers patients. Il faut souligner que lorsque les détails de l'événement sont mal connus et la dosimétrie physique absente, la dosimétrie biologique est alors le seul moyen de quantifier la dose reçue par un individu.

Au sein du SSA, l'expertise en dosimétrie physique est confiée au Service de protection radiologique des armées (SPRA) (5). La dosimétrie biologique était jusqu'à présent du ressort exclusif de l'Institut de radioprotection et sûreté nucléaire (IRSN). L'évolution du contexte international a amené il y a plusieurs années à engager une réflexion sur les limites capacitaires de cet institut qui a abouti à la création, au sein de l'Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA), d'une entité strictement militaire, le Laboratoire de dosimétrie biologique des irradiations (LDBI). Établi en 2008 dans un cadre collaboratif avec l'IRSN, le LDBI a intégré plusieurs réseaux internationaux de dosimétrie biologique afin de proposer un haut niveau d'expertise à la collectivité militaire ce qui permet de combler une carence dans la chaîne de traitement des irradiés au service des Forces et d'être en mesure de participer à la prise en charge de victimes en cas d'événement majeur. Dans un domaine technique en pleine évolution, il a également inscrit dans ses objectifs des activités de recherche.

Place de la dosimétrie biologique : une dosimétrie individuelle pour une prise en charge médicale adaptée

Dosimétrie biologique : du triage secondaire au suivi à long terme

La première dosimétrie sur le lieu de l'accident d'irradiation, est la dosimétrie individuelle clinique qui est suivie d'une dosimétrie physique quand cela est possible. Dans un contexte d'accident collectif elle permet le premier tri des victimes. Le concept médical « classique » de diagnostic individuel est associé dans ces circonstances à une notion de triage qui permet de gérer un afflux important de victimes grâce à une stratification en groupes. Cette stratégie de l'urgence fait en France l'objet d'un consensus dit « de l'abbaye des Vaux de Cernay » (6). Il s'agit de repérer rapidement les victimes susceptibles d'avoir été exposées à des doses élevées (plus de 1 Gy corps entier) afin de mettre en œuvre une prise en charge médicale spécifique (les grades dits II et III bénéficient d'un traitement par cytokines). Le système européen METREPOL (7) fondé sur la graduation des dommages subis par les quatre tissus cibles hématologique, neurologique, cutanée et gasto-intestinal précise en particulier la prise en charge du syndrome hématologique (cytokines pour le grade H3, transplantation de cellules-souches et progéniteurs hématopoïétiques pour H4). Cette stratégie vise également à préserver les capacités sanitaires hospitalières disponibles en écartant les victimes dont la gravité ne justifie pas une hospitalisation urgente mais qui devront bénéficier d'une surveillance dans les mois ou années à venir. L'utilisation des signes cliniques précoces est importante dans cette phase et son pouvoir discriminant peut être jugé acceptable en phase de crise, on notera cependant que l'évaluation de la granulopéniew et lymphopénie reste fondamentale dans les diagnostiques précoces (8).

La dosimétrie biologique proprement dite est le dernier maillon de la chaîne de prise en charge médicale individuelle post-irradiation. Elle n'est disponible qu'après un délai d'au moins trois jours car elle repose actuellement sur l'analyse cytogénétique des lymphocytes du sang circulant après une culture cellulaire (9). Elle n'autorise donc qu'une évaluation secondaire après celle opérée par les équipes d'urgences à partir de la dosimétrie clinique. Cette technique de référence a quelques limites liées à des facteurs comme les expositions non uniformes, l'incorporation de radionucléides ou les prélèvements sanguins effectués tardivement après les 48 premières heures.

Réalisée de façon rétrospective l'examen cytogénétique peut par ailleurs permettre de rassurer des victimes en réalité non irradiées ou assurer un diagnostic de confirmation très retardé, même de plusieurs mois, qui peut être utile pour orienter vers un suivi à long terme des victimes au décours de la phase thérapeutique (10).

Les techniques de dosimétrie biologique

Évaluer directement les anomalies moléculaires chez une personne qui a été exposée à des radiations ionisantes permet de déterminer des niveaux de radiations effectivement reçues par l'organisme ; le choix du marqueur biologique est déterminant pour la qualité de l'évaluation.

L'étude des lésions de l'ADN est le principe de référence. L'ADN, une molécule stable qui gère l'existence de la cellule, mais qui en est également sa « mémoire » ; ainsi, évaluer les dommages radio-induits de l'ADN dans des cellules du sang circulant, permet d'évaluer rétrospectivement le niveau d'exposition de tout l'organisme. Historiquement, c'est par l'observation des chromosomes que les biologistes ont eu accès à l'ADN, et aujourd'hui encore, malgré les avancées de la biologie moléculaire, la cytogénétique reste un examen de référence ou « *gold standard* » en dosimétrie. Elle étudie l'ensemble des chromosomes, donc le génome entier, et propose ainsi une approche globale originale des dommages radio-induits en comptant des cassures de l'ADN grâce aux anomalies chromosomiques qui en découlent ; cette technique simple reste la plus reproductible dans le temps des mesures de dosimétries biologiques.

Pour les expositions datant de moins de trois mois, la technique de référence internationale est celle du comptage des chromosomes remaniés en dicentriques (dic).

D'autres images de remaniements chromosomiques sont observables en cas d'irradiation mais ce sont les dic qui permettent l'évaluation de la dose reçue la plus fiable et la plus reproductible. Il s'agit d'une fusion entre deux chromosomes cassés qui aboutit à la création d'un chromosome unique ayant deux centromères (fig. 1). Ces images chromosomiques sont pratiquement spécifiques des irradiations. Ces chromosomes atypiques disparaissant après quelques mois, ils sont un bon marqueur d'une irradiation récente mais ne sont pas utilisables en dosimétrie rétrospective.

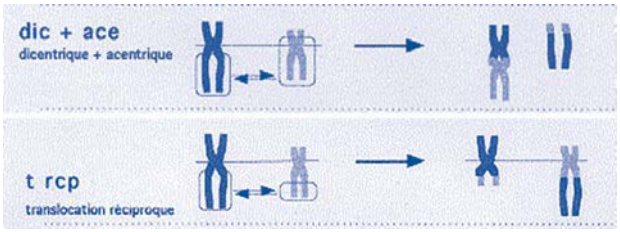


Figure 1. Schéma explicatif du mécanisme chromosomique des réparations erronées aboutissant à des chromosomes dicentriques ou transloqués. (Courtesy JL Huret url : http://atlasgeneticsoncology.org/)

Le protocole de mise en évidence des dic est relativement simple, la coloration se fait par le colorant du noyau dit de Giemsa, classique en cytologie (fig. 2). La difficulté de cette technique pour un laboratoire spécialisé réside seulement dans l'interprétation de certaines images atypiques. Son défaut est l'étape préalable indispensable d'une culture cellulaire de 48 heures afin d'obtenir des cellules en division dans lesquelles les 46 chromosomes sont observables au microscope optique sous formes individualisées et non comme l'amas de chromatine visible dans les cellules au repos. Pour cela, certains lymphocytes T du sang sont stimulés à l'aide d'une lectine, la phytohémagglutinine. Ce temps de culture de deux jours étant incompressible, c'est un handicap pour une participation à un tri rapide des populations récemment exposées pour lesquelles des choix thérapeutiques sont urgents et spécifiques.

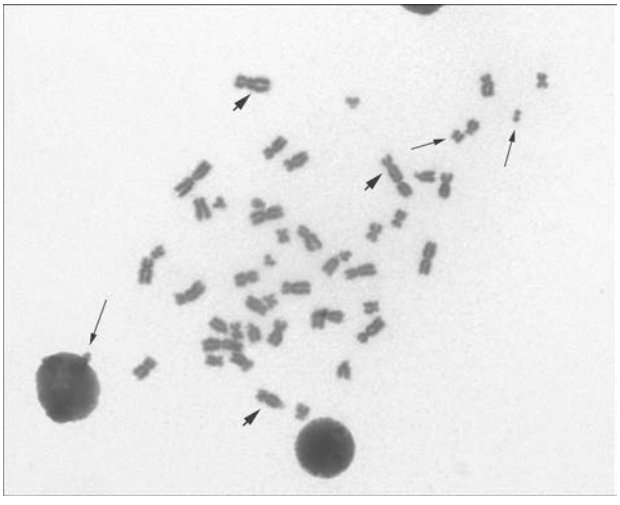


Figure 2. Chromosomes dicentriques (dic) marqués par une flèche large, fragments acentriques associés marqués d'une flèche étroite, dans une métaphase colorée par le Giemsa.

Dans les cas d'expositions plus anciennes, passé le délai de trois mois, la technique de recherche des translocations par hybridation *in-situ* révélée en fluorescence (FISH) est préférable car ces anomalies sont plus pérennes que les dic. Il s'agit d'hybrider (d'associer deux séquences d'ADN complémentaires), dans les métaphases *in-situ*, un ensemble de sondes moléculaires (fragments d'ADN) synthétisées pour s'accrocher spécifiquement sur toute la longueur d'une paire de chromosomes homologues. Toutes ces sondes sont colorées d'un même fluorochrome pour un chromosome donné ; c'est la technique dite du « *painting* » qui permet de « peindre », sur toute sa longueur, une paire chromosomique d'une couleur unique et ainsi de repérer les translocations (les échanges entre chromosomes) sous forme de chromosomes bicolores (fig. 3) (11). Il est possible en ne « peignant » que 2 ou 3 paires de chromosomes, et en colorant de façon non spécifique les autres chromosomes, d'évaluer la fréquence moyenne des translocations par métaphase. Il suffit de connaître la fraction d'ADN que les chromosomes peints représentent dans le génome entier et d'analyser un nombre suffisant de mitoses (12).

Des marqueurs moléculaires de la réparation de l'ADN (H2AX, ATM) (13, 14) ou d'apoptose (TP53) (15) sont actuellement à l'étude. La reproductibilité de ces mesures les rend cependant difficiles à mettre en œuvre, dans un contexte de dosimétrie opérationnelle.

En dehors de l'approche cytogénétique, il est également possible d'étudier la souffrance d'organes ciblés par le suivi des variations du taux de protéines tissu-spécifiques qui peuvent être quantifiées dans le sang circulant (citrulline pour l'intestin, transaminases pour le foie, FLT3-ligand pour la moelle osseuse) et servir ainsi, dans un contexte d'accident radionucléaire,

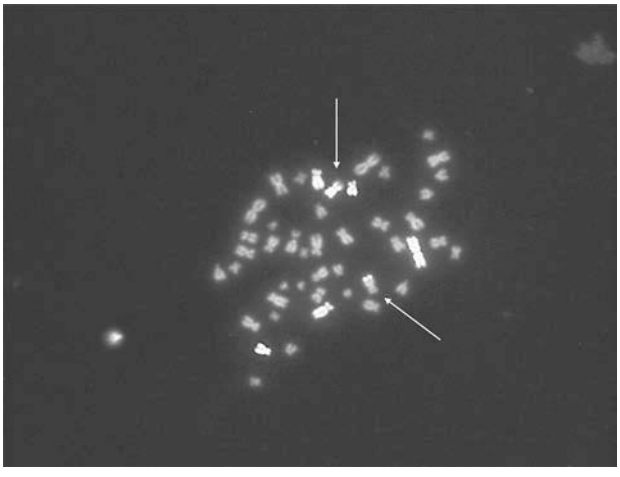


Figure 3. Technique FISH de « *painting* » ; les paires chromosomiques numéros 2, 4 et 12 sont marquées par des fluorochromes spécifiques, elles apparaissent brillantes sur la photo ; les autres chromosomes sont marqués d'un contre-colorant non spécifique, mat sur la photo. Translocation entre deux chromosomes (flèches) qui apparaissent composites brillants-mats.

de marqueur d'exposition. Une approche multifactorielle tenant compte du décours des réactions des différents organes peut être utilisée dans le cadre d'irradiations globales (15, 16) ou partielles (17). La nécessaire modélisation dans le temps et l'absence actuelle de consensus sont des freins à l'utilisation de ces mesures en cas de crise.

Le laboratoire de dosimétrie biologique des armées

Positionnement

L'IRBA est l'établissement du SSA chargé de procéder ou de faire procéder à des recherches et à des expertises dans le domaine biomédical de défense (18, 19). À ce titre, un département est dévolu à l'étude des Effets biologiques des rayonnements ionisants et non ionisants (département EBR) qui a pour mission les expertises dans le domaine radionucléaire et le développement de nouvelles approches prophylactiques, diagnostiques et thérapeutiques (2). Le LDBI y est intégré à l'unité de radiobiologie, il est le référent du SSA en bio-dosimétrie pour des bilans d'expositions touchant le personnel militaire. Sur le plan opérationnel, il met ses capacités de bio-dosimétrie à disposition du SPRA, dont il complète ce type d'analyses par dosimétrie physique. Dans le domaine recherche, le LDBI est pleinement associé aux travaux du Département, notamment pour les modèles animaux développés par l'équipe (17). Au plan international, le LDBI a pu participer à la recherche de nouvelles méthodes dosimétriques, en collaboration avec des instituts militaires de radiobiologie alliés, notamment états-unien et allemand (20, 21).

Lors des accidents, qualifiés par l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN), « d'accident de grande ampleur », c'est-à-dire impliquant plus de dix irradiés, les capacités de cytogénétique de l'IRSN pourraient être saturées. Dans ce cas, « les règles habituellement utilisées en médecine de catastrophe sont appliquées » (1) ; une cellule du SSA pouvant participer au triage par bio-dosimétrie des victimes irradiées sera alors activée (2). Le LDBI doit pouvoir venir en appui du laboratoire de dosimétrie biologique de l'IRSN qui est le laboratoire de référence national ; il est certifié ISO (Organisation Internationale de Normalisation) et a obtenu en 2008 une accréditation COFRAC (Comité Français d'Accréditation) pour sa technique de cytogénétique de référence. Le LDBI bénéficie d'un tutorat à travers un protocole de collaboration technique avec ce laboratoire dans le cadre d'un projet commun intitulé « Optimisation de la capacité d'évaluation bio-dosimétrique des irradiés ». Ce programme contribue à l'harmonisation des techniques pour quantifier la dose reçue et à l'amélioration de la capacité nationale de dosimétrie biologique, en augmentant le nombre d'individus qu'il est possible d'évaluer en urgence et en réduisant les délais de rendus de ces examens.

La coopération IRBA-IRSN facilite le développement du LDBI et permet notamment :

– à un chercheur de l'IRBA d'acquérir des compétences et des techniques de travail mises en œuvre au sein de l'IRSN ;

– de développer rapidement les techniques qui sont valorisables au LDBI ;

– de promouvoir l'intégration du système qualité et la norme ISO.

Le LDBI participe depuis quelques années aux réseaux de dosimétrie biologique des laboratoires nationaux (IRSN), européens (RENEB – *Realizing the European Network of Biodosimetry*) (22) et internationaux (OTAN, BioDoseNet – OMS) (23, 24), afin de faire évoluer les outils permettant l'automatisation et la reproductibilité de ce type analyses.

Les moyens

Le LDBI dispose de ses moyens propres, en personnel et en matériel. Deux scientifiques chercheurs permanents maintiennent la cellule opérationnelle, forment les intervenants activables en cas de crise et font évoluer les techniques. Un chercheur médecin ainsi que deux techniciens participent à temps partiel aux travaux de recherche de l'équipe ; deux chercheurs du département EBR sont susceptibles de venir en renfort en cas de crise majeure. Le LDBI est activable sous quelques heures *via* le portail de permanence 24h/24h de l'IRBA. Les personnels de renforts peuvent être réaffectés en interne dans un délai de 48 à 72 heures. Deux laboratoires sont attribués au LDBI sur le site de Brétigny-sur-Orge. Le premier est équipé pour les cultures cellulaires et les préparations microscopiques avec deux ensembles de matériels distincts dédiés soit à l'expérimentation animale, soit aux expertises humaines. En cas de crise, un automate peut réaliser une partie de ces opérations et permet aux personnels de se consacrer à l'interprétation des examens en urgence. Le second laboratoire regroupe quatre photo-microscopes automatisés associés à quatre automates d'analyse d'images travaillant en réseau, avec un système central de sauvegarde (fig. 4).

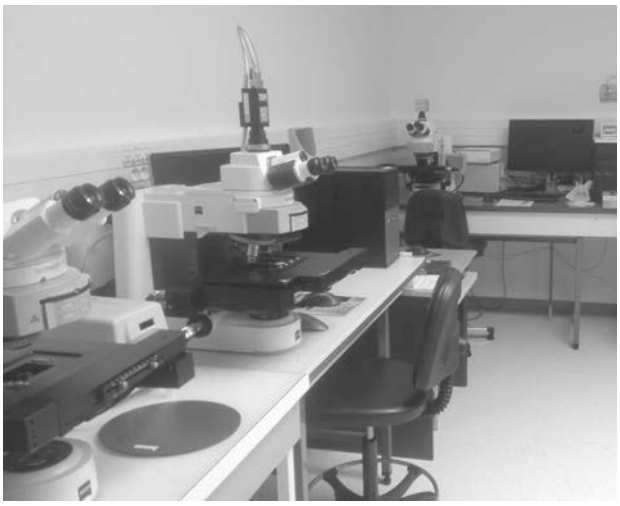


Figure 4. Le laboratoire d'analyse du LDBI : les photo-microscopes associés aux automates de saisies et d'analyses d'images.

Au plan technique, le LDBI a choisi de développer deux techniques différentes de dosimétrie chromosomique afin de répondre spécifiquement à deux types de questions : les évaluations d'expositions récentes pour lesquelles une expertise urgente est nécessaire ; les évaluations rétrospectives dans le cadre d'expertises sur réquisition de la Direction centrale du SSA.

Le LDBI : mission d'expertise

Comme nous l'avons indiqué précédemment la dosimétrie par cytogénétique représente actuellement le « *gold standard* » international de la bio-dosimétrie. Le dernier document de référence de l'IAEA fait consensus pour cet examen, ce qui permet l'indispensable uniformisation des pratiques. Cette technique initiée dès la fin des années 60 (25) reste un examen d'autant plus intéressant en radiobiologie que les efforts de standardisation internationale sont maintenus (26), ouvrant des possibilités de comparaisons entre laboratoires. L'augmentation du taux d'anomalies chromosomiques observables après irradiation étant reproductible, l'évaluation dosimétrique est fondée sur l'utilisation d'une courbe dose/effet étalon, obtenue expérimentalement au préalable par chaque laboratoire selon les normes internationales de la spécialité (27).

Le LDBI s'est conformé à ces exigences, sa courbe de référence est renforcée et incrémentée régulièrement. Ce préalable technique permet au LDBI de participer à des efforts de standardisation à travers des exercices coopératifs nationaux et internationaux : intercomparaison – convention IRSN 2014 (non publié) ; OTAN 2011 (28). La reconnaissance de la qualité technique passe par le respect de la norme internationale dite ISO 9001 pour un « Système de management de la qualité » (29). Les nouveaux laboratoires de l'IRBA sur le site de Brétigny-sur-Orge sont conçus pour répondre à ces exigences ; ils permettent de réaliser des expertises dans le respect des normes ISO 19238 et ISO 21243 (27, 30) qui définissent les « critères de performance pour les laboratoires pratiquant la dosimétrie biologique » et « le tri par cytogénétique en cas d'accident radiologique ou nucléaire affectant un grand nombre de personnes ». La finalisation de ces actions de mise en place techniques et pratiques sera une demande de certification à ces normes ISO.

Le LDBI : la mission de recherche

Le LDBI a engagé plusieurs projets de recherche appliquée, dont certains avec des partenaires extérieurs au SSA, qui visent à améliorer les pratiques de dosimétrie interventionnelle et à participer à leur mise en place dans les protocoles internationaux. Un des objectifs du LDBI est de diminuer le temps de culture pour améliorer le service rendu. Une variante technique de culture cellulaire dite de « *Premature Chromosome Condensation* » est actuellement testée. La présence de facteurs de croissance, permet de provoquer la condensation en pseudo-chromosomes de l'ADN des cellules sanguines humaines à analyser en 3 heures seulement et non plus en 48 heures, ce qui peut être déterminant en cas de crise (26). Concernant l'approche par FISH, pour la dosimétrie rétrospective, les anomalies détectées ne sont malheureusement pas spécifiques des seules expositions à des radiations ionisantes et plus encore, ces anomalies se retrouvent à un taux faible chez des individus non exposés issus de la population générale. Cette technique de dosimétrie nécessite donc au préalable d'établir de façon la plus rigoureuse possible le seuil de la fréquence des translocations observables au-delà duquel une exposition accidentelle significative à un génotoxique peut être suspectée. Ce travail fait actuellement l'objet d'un des protocoles de recherche de l'équipe en partenariat avec le CTSA.

Grâce à son intégration au sein du département EBR de l'IRBA, le LDBI peut également être associé à des études globalisées. Ainsi des modèles « primate non humain » d'exposition partielle, simulant les situations accidentelles, ont été développés dans le département ; ils permettent le suivi de façon prolongée de nombreux biomarqueurs. La cytogénétique a été un des marqueurs bio-dosimétrique de cette étude où toutes les étapes de la réaction à l'irradiation ont pu être testées (31, 32). La pertinence chez l'humain de ces biomarqueurs de dose/dommage va faire prochainement l'objet d'une étude clinique.

Conclusion

L'évolution de la menace NR qui a fait suite à la fin de la guerre froide a conduit le SSA à créer un laboratoire de dosimétrie biologique des irradiations au sein de l'IRBA. Il est chargé, en coopération étroite avec le SPRA, d'assurer la continuité opérationnelle au profit des forces face au risque NR, en soutien du Trauma Center de l'HIA Percy (*Role 4* OTAN) (33). La dosimétrie biologique repose actuellement sur la technique de cytogénétique classique par dénombrement des chromosomes dicentriques dans les lymphocytes du sang circulant. Cette technique est disponible actuellement au sein du SSA mais n'est pas projetable et nécessite un délai incompressible de 72 heures ; elle ne répond donc qu'imparfaitement aux besoins opérationnels. L'adoption prochaine par l'OTAN d'un nouveau standard de traitement précoce du syndrome hématologique par injection dans les 24 premières heures d'un facteur de croissance hématopoïétique, le « Granulocyte – *Colony Stimulating Factor* », va rendre souhaitable le déploiement au plus près des combattants d'outils dosimétriques de nouvelle génération faciles à mettre en œuvre et permettant des tests rapides. Ces éléments sont inclus dans la réflexion actuelle de l'OTAN autour des « cellules médicales d'investigation d'incident radiologique ». C'est dans ce contexte que le SSA dispose désormais d'un outil de dosimétrie biologique évolutif assumant dès aujourd'hui sa mission avec des techniques de référence mais également capable d'affronter les mutations technologiques à venir grâce à son axe recherche.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Code de la Défense, v.6 mai 2017 Aide aux personnels extérieurs au ministère de la Défense articles R. 3233-1 à R.3233-4. Partie réglementaire, Partie III, Livre II les forces Armées, Titre III Les Services de soutien et d'administration, Section 1 Le Service de santé des armées.
2. Instruction N° 115/DEF/DCSSA/AST/TEC/MDA. Relative à l'intervention du Service de santé des armées en cas d'accident à caractère radiologique en temps de paix. Du 14 janvier 2008. In BOC N°14 du 11 avril 2008, texte 6.
3. Buisson Y, Cavallo JD, Kowalski JJ, Renaudeau C, Tréguier JY. Conduite à tenir face à un accident radiologique. In Les risques NRBC, savoir pour agir. Montrouge : Édition Xavier Montauban ; 2004. 221-33.
4. Autorité de sûreté nucléaire (ASN). Prise en charge en cas d'irradiation. In Guide national : Interventions médicales en cas d'évènement nucléaire ou radiologique. url https://professionnels.asn.fr/Installations-nucleaires/Guides-de-l-ASN-domaine-des-dechets-radioactifs-et-du-demantelement/Guide-national-d-intervention-medicale-en-cas-d-evenement-nucleaire-ou-radiologique. Version v3.6 du 6/01/2014. (consulté le 20 avril 2017).
5. Service de protection radiologique des armées « SPRA » Dossier. Médecine et Armées 2014; 42:389-442.
6. Consensus des Vaulx de Cerney. http://www.irsn.fr/FR connaissances/ Installations_nucleaires/Les-accidents-nucleaires/accident-tchernobyl-1986/recherches-apres tchernobyl/Documents/irsn_tchernobyl_consensus-VaulxdeCernay-2003.pdf. (consulté le 20 avril 2017).
7. Friesecke I, Beyrer K, Fliedner TM; METREPOL team. Medical treatment protocols for radiation accident victims as a basis for a computerised guidance system. How to cope with radiation accidents: the medical management. Br J Radiol. 2001;74 (878):121-2.
8. Fliedner TM, Graessle D, Meineke V, Dörr H. Pathophysiological principles underlying the blood cell concentration responses used to assess the severity of effect after accidental whole-body radiation exposure: an essential basis for an evidence-based clinical triage. Exp Hematol. 2007;35 (4 Suppl 1):8-16.
9. International atomic energency agency. Dosimétrie Cytogénétique : Analyse des dicentriques. In Applications à la préparation et à la conduite des interventions d'urgence radiologique IAEA-EPR 2011. Vienne: Ed AIEA ; 2013:53-63.
10. Bonassi S, Norppa H, Ceppi M, Strömberg U, Vermeulen R, Znaor A, et al. Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22 358 subjects in 11 countries. Carcinogenesis. 2008; 29(6):1178-83.
11. Lucas JN, Deng W. Views on issues in radiation biodosimetry based on chromosome translocations measured by FISH. Radiat Prot Dosim. 2000, 88: 77-86.
12. International Atomic Energency Agency. Dosimétrie Cytogénétique : Analyse des translocations. In Applications à la préparation et à la conduite des interventions d'urgence radiologique IAEA-EPR 2011. Vienne: Ed AIEA 2013:81-95.
13. Roch-Lefèvre S, Mandina T, Voisin P, Gaëtan G, Mesa JE, Valente M, et al. Quantification of gamma-H2AX foci in human lymphocytes: a method for biological dosimetry after ionizing radiation exposure. Radiat Res 2010; 174: 185-94.
14. Lee HJ, Lan L, Peng G, Chang WC, Hsu MC, Wang YN, et al. Tyrosine 370 phosphorylation of ATM positively regulates DNA damage response. Cell Res 2015; 25(2):225-36.
15. Lu TP, Hsu YY, Lai LC, Tsai MH, Chuang EY. Identification of gene expression biomarkers for predicting radiation exposure. Sci Rep. 2014;4:6293.
16. Lucas J, Dressmann H K, Suchindran S, Nakamura M, Chao N J, Himburg H et al. A translatable predictor of human radiatio exposure. Plos ONE, 2014;9: e107897.
17. Hérodin F, Richard S, Grenier N, Arvers P, Gérome P, Baugé S, et al. Assessment of total- and partial-body irradiation in a baboon model: preliminary results of a kinetic study including clinical, physical, and biological parameters. Health Phys. 2012; 103:143-9.
18. Décision n° 179 du 12 janvier 2009 portant création de l'Institut de recherche biomédicale des armées de Brétigny-sur-Orge. Décision n° 2055/DEF/DCSSA/OSP/ORG. BO des Armées. Édition Chronologique n° 29 du 16 juillet 2010.
19. Arrêté du 1er juin 2011 fixant les attributions, l'organisation et le fonctionnement de l'Institut de recherche biomédicale des armées. Instruction n° 509095/DEF/DCSSA/HR/REC. BO des Armées. Édition Chronologique n° 26 du 15 mai 2014.
20. Rothkamm K, Beinke C, Romm H, Badie C, Balagurunathan Y, Barnard S, et al. Comparison of established and emerging biodosimetry assays. Radiat Res. 2013 Aug;180(2):111-9.
21. Port M, Hérodin F, Valente M, Drouet M, Lamkowski A, Majewski M, et al. Gene expression signature for early prediction of late occurring pancytopenia in irradiated baboons. Ann Hematol. 2017 May;96 (5):859-70.
22. Ainsbury E, Badie C, Barnard S, Manning G, Moquet J, Abend M, et al. Integration of new biological and physical retrospective dosimetry methods into EU emergency response plans – joint RENEB and EURADOS inter- laboratory comparisons. Int J Rad Biol 2016; 20:1-10.
23. Dörr H, Abend M, Blakely WF, Bolduc DL, Boozer D, Costeira T, et al. Using Clinical Signs and Symptoms for Medical Management of Radiation Casualties – 2015 NATO Exercise. Radiat Res. 2017 Mar;187(3):273-86.
24. Maznyk NA, Wilkins RC, Carr Z, Lloyd DC. The capacity capabilities and needs of the WHO BioDoseNet member laboratories. Radiat Prot Dosimetry 2012; 151(4):611-20.
25. Bender MA. Somatic chromosomal aberrations. Use in the evaluation of human radiation exposures. Arch Environ Health. 1968 Apr; 16 (4):556-64.
26. Agence Internationale de l'Énergie Atomique. Dosimétrie Cytogénétique : Applications à la préparation et à la conduite des interventions d'urgence radiologique. IAEA-EPR 2011.Ed : AIEA, Vienne 2013.
27. Organisation internationale de normalisation : Radioprotection – Critères de performance pour les laboratoires pratiquant le tri par cytogénétique en cas d'accident radiologique ou nucléaire affectant un grand nombre de personnes – Principes généraux et application aux dicentriques, ISO 21243:2008, ISO, Genève (2008). URL : www.iso.org (consulté le 17 avril 2017).
28. Beinke C, Barnard S, Boulay-Greene H, De Amicis A, De Sanctis S, Herodin F, et al. Laboratory intercomparison of the dicentric chromosome analysis assay. Radiat Res. 2013; 180 (2): 129-37.
29. Organisation internationale de normalisation : Système de management de la qualité. ISO 9001: 2015, ISO, Genève (2015). URL: www.iso.org (consulté le 17 avril 2017).
30. Organisation Internationale de Normalisation : Radioprotection - Critères de performance pour les laboratoires de service pratiquant la dosimétrie biologique par cytogénétique. ISO 19238:2014. URL: www.iso.org (consulté le 17 avril 2017).
31. Hérodin F, Valente M, Abend M. Useful radiation dose biomarkers for early identification of partial-body exposures. Health Phys. 2014;106(6):750-4
32. Valente M, Denis J, Grenier N, Arvers P, Foucher B, Desangles F, et al. Revisiting Biomarkers of Total-Body and Partial-Body Exposure in a Baboon Model of Irradiation. PLoS One. 2015 15;10(7):e0132194.
33. Senior NATO Logisticians' Conference Secretariat. Chap 16 Medical Support. (11-14) Role Support. In NATO: Logistics Handbook. October 1997 Third Edition. Url: www.nato.int/docu/login.en/1997/lo-1610.htm (consulté le 4 mai 2017).