Article original

Le Laboratoire de Dosimétrie Biologique des Irradiations

Un laboratoire de dosimétrie biologique au service des Forces

L. BOBYK[(1)], M. VALENTE[(2)]

(1,2) Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Département des Effets Biologiques des Rayonnements, Laboratoire de Dosimétrie Biologique des Irradiations, Brétigny-sur-Orge

Auteur correspondant : laure.bobyk@def.gouv.fr

Open access DOI
10.17184/eac.8637

Reçu
le 9 janvier 2023

Accepté
le 20 décembre 2023

Publié
le 5 juin 2024

Conflit d'intérêt
Les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt.

Résumé :
Dans le contexte international actuel, l'éventualité d'une exposition aux rayonnements ionisants dans le cadre d'un acte malveillant sur une centrale nucléaire ou même une frappe nucléaire n'est pas négligeable. Au sein de l'Institut de recherche biomédicale des armées, le laboratoire de dosimétrie biologique des irradiations a pour mission de maintenir un niveau d'expertise en dosimétrie biologique et de développer des projets de recherche visant à améliorer le diagnostic d'une exposition aux rayonnements ionisants. La dosimétrie biologique par cytogénétique est la technique de référence pour estimer, à partir d'un prélèvement sanguin, la dose à laquelle la personne a été exposée. Les projets de recherche développés par le laboratoire ont pour objectif d'affiner cette estimation de dose mais également de diminuer le délai de rendu des résultats de dosimétrie biologique. L'intelligence artificielle en permettant une automatisation de la détection des aberrations chromosomiques induites par les rayonnements ionisants est un atout non négligeable. Par ailleurs, la configuration de l'exposition est à considérer, car en théâtre d'opération, reconstituer la configuration d'irradiation pour chaque individu peut se révéler complexe. Or, il est important de le prendre en compte pour la prise en charge médicale. Dans le contexte d'accident ou d'acte de malveillance, l'association de l'exposition aux rayonnements ionisants à une blessure est envisageable. Cette blessure a une influence à la fois sur les biomarqueurs d'irradiation, mais également sur la capacité de l'individu à se remettre de ces expositions concomitantes. Enfin, l'impact du statut de vulnérabilité ou de stress post-traumatique avant l'exposition aux rayonnements ionisants

est également un facteur à considérer et constitue un projet de recherche du laboratoire.

Mots-clés : Aberration chromosomique. Cytogénétique. Dosimétrie biologique. Rayonnement ionisant. Médecine d'armée.

Abstract:
THE BIOLOGICAL DOSIMETRY LABORATORY: A BIOLOGICAL DOSIMETRY LABORATORY FOR THE ARMED FORCES
In the current international context, the possibility of exposure to ionizing radiation as a result of a malicious act on a nuclear plant or even a nuclear strike cannot be ignored. At the French armed forces biomedical research institute, the biological dosimetry laboratory maintains a level of expertise in biological dosimetry and develops research projects aimed at improving the diagnosis of ionizing radiation exposure.
Biological dosimetry is the preferred technique to estimate the dose to which a person has been exposed from a blood sample. The laboratory's research projects aim to improve dose estimation accuracy and reduce the time needed to obtain biological dosimetry data. Artificial Intelligence represents a strong asset as it allows an automatic detection of chromosomal aberrations induced by ionizing radiation. Furthermore, the exposure configuration must be taken into account. Indeed recreating the irradiation configuration for each individual on the operation theater can prove complex but remains crucial for medical management. It is also important to consider that individuals may suffer injuries in addition to radiation exposure. Such injuries can affect radiation biomarkers and an individual's ability to recover from concomitant exposures. Lastly, the laboratory is also conducting research on the impact of vulnerability or post-traumatic stress status prior to exposure to ionizing radiation.

Keywords: Biological dosimetry. Chromosomal aberration. Cytogenetic. Ionizing radiation. Military medicine.

Introduction

Les risques Nucléaires et Radiologiques (NR), qu'ils soient d'origine conflictuelle, terroriste (armes nucléaires improvisées, dispersion de radioéléments ou de sources) ou accidentelle (accidents d'armes ou de centrales nucléaires), représentent une préoccupation majeure de notre société contemporaine.

La gestion d'un incident NR impliquant un grand nombre de personnes requiert des moyens de crise qui sont prévus par le plan gouvernemental Piratome. Les victimes

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucleaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

d'un tel événement sont rapidement extraites de la « zone chaude » et une première évaluation clinique est réalisée par les équipes de secours, comme lors d'un accident de masse conventionnel. En toutes circonstances, l'urgence médicochirurgicale doit primer sur le risque NR.

Une fois cette première étape de l'urgence médicale passée, la connaissance de la dose et de la cartographie d'exposition est importante pour la prise en charge médicale ultérieure. Lors d'une exposition aux rayonnements ionisants, l'énergie déposée dans les tissus des victimes engendre des cassures de l'ADN. Les cellules réparent rapidement ces dommages, mais une partie des modifications de l'ADN est mal réparée.
De plus, si les dommages sont trop importants ou ne peuvent pas être réparés, les cellules meurent. Les effets déterministes, qui surviennent rapidement après l'exposition, sont le résultat de cette mort cellulaire. Ils correspondent au syndrome aigu d'irradiation qui a un seuil d'apparition de 1 Gy (même si certains effets peuvent apparaître dès 100 mGy). Par ailleurs, la rapidité d'apparition et la gravité du syndrome aigu d'irradiation augmentent avec la dose. La deuxième phase de triage aura pour priorité d'assurer l'utilisation optimale des quantités limitées de traitements disponibles.
Sur la base des données historiques et des travaux de la collaboration Multibiodose (1), l'Union européenne utilise trois niveaux de triage différents pour hiérarchiser les traitements médicaux, à savoir : < 1 Gy (aucun soin immédiat requis) ; 1-2 Gy (des soins de suivi peuvent être nécessaires) ; > 2 Gy (des soins modérés à urgents peuvent être nécessaires).

Les personnes impliquées mais peu ou pas exposées pourront alors être invitées à rentrer chez elles, bénéficiant éventuellement d'un suivi ultérieur. En effet, même en l'absence d'effets déterministes pour des expositions plus faibles, la connaissance de la dose est importante pour estimer l'augmentation du risque de cancer et de mutations génétiques (effets stochastiques).

La dosimétrie est alors un outil crucial pour la gestion des incidents NR. Elle peut être réalisée de différentes manières, en fonction des disponibilités et des circonstances.

La dosimétrie clinique individuelle est souvent la première à être mise en place sur le lieu de l'accident ou de l'attaque. Elle se base sur les symptômes cliniques de la victime, tels que les nausées, les vomissements, les brûlures cutanées et autres, pour estimer la dose reçue.
Ensuite, la dosimétrie physique peut être, si possible, utilisée. Elle repose sur une reconstitution de l'exposition et/ou l'utilisation de dosimètres, des instruments permettant de mesurer directement la dose de radiation. Ces dosimètres peuvent être portables ou installés sur des objets, tels que des véhicules ou des bâtiments.
Enfin, la dosimétrie biologique est le dernier maillon de la chaîne dans la prise en charge médicale post-irradiation. La dosimétrie biologique est une méthode d'évaluation des doses reçues, qui est nécessaire quand la dosimétrie physique ne peut pas être réalisée. C'est notamment le cas lors d'actes terroristes, d'accidents nucléaires ou de frappe nucléaire pour lesquels une partie considérable des individus ne porteront pas de dosimètre. Dans ces situations, la dosimétrie biologique permet d'estimer la dose reçue par chaque individu et contribue à la décision de la prise en charge médicale. Elle consiste à analyser les modifications de l'ADN des cellules sanguines ou des tissus exposés résultant de l'effet des radiations ionisantes. Cette technique permet

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucleaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

une estimation plus précise de la dose reçue, même plusieurs jours ou semaines après l'exposition.

Le Laboratoire de dosimétrie biologique des irradiations (LDBI) de l'Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA) est implanté à Brétigny-sur-Orge.
En complément de l'activité d'expertise en dosimétrie physique du Service de protection radiologique des armées (SPRA), ce laboratoire maintient une expertise en dosimétrie biologique pour assurer une réponse en cas d'incident NR. Au sein des Forces, le laboratoire est donc activable à tout moment, aussi bien pour préciser une dose d'exposition que pour une levée de doute. Dans le cas d'un évènement à large échelle, ces moyens seront vitaux pour augmenter la capacité de réponse de la Nation, en s'ajoutant aux laboratoires de dosimétrie de référence civils de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN). Afin de conserver un niveau d'expertise élevé, le LDBI participe annuellement à des comparaisons interlaboratoires d'estimation de dose organisées par des réseaux de dosimétrie biologique comme le réseau *Realizing European Network in Biodosimetry* (RENEB) (2,3).

1 L'expertise en dosimétrie biologique par cytogénétique

1.1 Rayonnements ionisants et aberrations chromosomiques

Les rayonnements ionisants ont suffisamment d'énergie pour induire des cassures double-brin dans l'ADN. La réparation de ces dommages est difficile et susceptible de se faire avec des erreurs, notamment des aberrations chromosomiques. Deux types d'aberrations chromosomiques analysées en dosimétrie biologique sont les chromosomes dicentriques et les translocations chromosomiques. Dans les deux cas, la réparation a uni du matériel génétique provenant de chromosomes différents.

Les chromosomes dicentriques ont, par définition, deux « centromères » et sont généralement accompagnés de fragments acentriques (figure 1). Ils sont particulièrement spécifiques aux expositions à des rayonnements ionisants et leur fréquence est corrélée avec la dose reçue. Cependant, la quantité de chromosomes dicentriques dans le sang n'est pas stable dans le temps : la division des cellules de la moelle osseuse est avortée en présence de chromosomes dicentriques, ce qui empêche le renouvellement des lymphocytes portant cette aberration.

Les translocations chromosomiques (figure 2) sont des mutations moins spécifiques des expositions aux rayonnements ionisants, mais plus stables dans le temps car elles peuvent être transmises aux nouveaux lymphocytes. Son dénombrement est préconisé pour l'estimation de dose si l'exposition supposée date de plus de trois mois.
Toutefois, l'estimation de dose devra être pondérée en fonction de tous les autres types d'expositions (produisant des translocations) que l'individu a pu subir dans sa vie.

1.2 Techniques de dosimétrie cytogénétique

Les techniques de référence en dosimétrie biologique sont basées sur la cytogénétique, notamment par la quantification d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes sanguins périphériques. Ces cellules doivent alors être stimulées pour se diviser, puis être bloquées en métaphase pour que l'ADN se compacte sous forme de chromosomes bien individualisés. Après le prélèvement sanguin, la culture cellulaire néces-

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucleaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

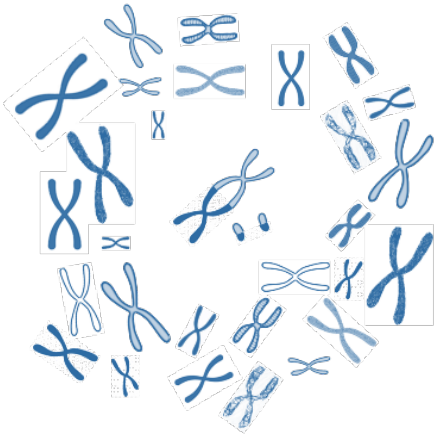


FIG. 1 : Chromosome dicentrique et fragments acentriques (au centre) ©Marco Valente / IRBA

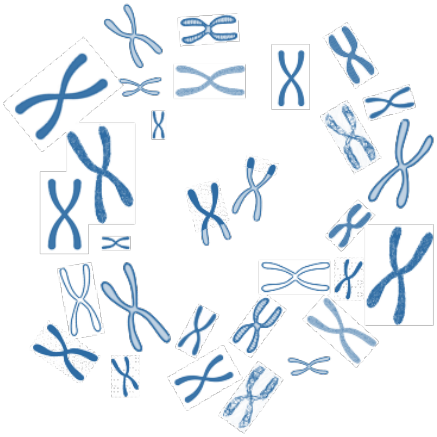


FIG. 2 : Translocation chromosomique (au centre) ©Marco Valente / IRBA

saire à l'obtention d'un nombre suffisant de cellules en métaphase est au minimum de 48 heures. Après fixation, les cellules sont placées sur des lames de microscopie pour être colorées. La technique de coloration, l'acquisition des images au microscope et le dénombrement qui suivent, varient selon le type d'aberration recherchée.

L'analyse des translocations chromosomiques suit le même protocole que l'analyse des chromosomes dicentriques, à l'exception d'une étape supplémentaire : l'hybridation fluorescente *in situ* (FISH). Cette étape consiste à hybrider (associer deux séquences d'ADN complémentaires) les chromosomes en métaphases à des sondes (fragments d'ADN) fluorescentes. Chaque paire de chromosomes présente alors une couleur unique. Les translocations étant un échange de brins d'ADN entre deux chromosomes, elles apparaissent sous forme de chromosomes bicolores (figure 2). Ces protocoles suivent les recommandations de l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) (4).

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucleaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

Ces deux techniques de dosimétrie cytogénétique sont chacune adaptée pour répondre à deux situations distinctes. L'analyse des chromosomes dicentriques intervient dans le cadre d'une exposition récente pour lesquelles une expertise urgente est nécessaire, tandis que le dénombrement des translocations chromosomiques répond à une évaluation rétrospective.

2 Recherche en dosimétrie cytogénétique : amélioration/perfectionnement des techniques

2.1 Automatisation de la détection des aberrations chromosomiques par l'intelligence artificielle

Le temps de rendu des résultats d'analyses est important notamment dans un contexte de tri suite à un accident radiologique ou nucléaire. Si les deux jours de culture de lymphocytes nécessaires à la cytogénétique restent incompressibles, l'amélioration du rendement pourra toutefois se faire pour les étapes suivantes. L'acquisition des images d'aberrations chromosomiques dans les métaphases est déjà automatisée dans beaucoup de laboratoires de dosimétrie biologique. Cependant, la détection des aberrations n'est pour le moment que semi-automatisée nécessitant une vérification par un opérateur expérimenté. Le projet « intelligence artificielle pour la détection des aberrations chromosomiques en dosimétrie (INCREASED) » s'inscrit dans cette problématique de gain de temps d'analyse. Ce projet, financé par l'ANR ASTRID, est porté par l'IRSN et réalisé en collaboration avec l'Institut national de recherche en sciences et technologies du numérique (INRIA) de Rennes et le LDBI. L'objectif est de développer un outil de détection automatique des aberrations chromosomiques basé sur une approche moderne d'Intelligence artificielle (IA), en utilisant les algorithmes les plus récents et les plus puissants de l'IA en matière de détection et d'identification biologique. La version test d'un logiciel informatique de dosimétrie biologique opérationnel doté d'une interface « user-friendly » utilisable par des non spécialistes pourrait également être développée. Cette expertise augmentée en dosimétrie biologique offrirait également la perspective d'une surveillance sanitaire des professionnels exposés à des agents génotoxiques en milieu militaire ou civil.

2.2 Taux de translocations chromosomiques résiduelles sur cohorte militaire

Pour la dosimétrie d'expositions anciennes (de plus de trois mois), il faut prendre en compte que les translocations chromosomiques observables utilisant la technique de FISH se retrouvent à un taux faible chez tous les individus issus de la population générale. En effet, ces translocations stables ne sont pas spécifiques uniquement des rayonnements ionisants et leur taux augmente avec l'âge, notamment à cause des rayonnements d'origine naturelle. Il est donc nécessaire, surtout s'il est suspecté que les doses reçues sont faibles, de comparer la fréquence des translocations chromosomiques observée chez un individu à celle d'un groupe de témoins ayant des facteurs de risques de cassures chromosomiques semblables.

Pour la population des Forces, les Opérations extérieures (OPEX) peuvent être considérées comme des environnements potentiellement à risque. Des zones industrielles dévastées avec des émanations de vapeurs toxiques, des centres hospitaliers détruits, ainsi que des composantes d'armes divers, constituent un environnement qui peut in-

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucleaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

fluer sur le taux de cassures chromosomiques. Afin de déterminer si la participation à plusieurs opérations extérieures entraîne une augmentation du nombre de cassures chromosomiques supérieure à la population générale, l'étude suivante est menée.

Deux groupes ont été constitués : les militaires partis plus de trois mois pour des missions à l'étranger (OPEX) et ceux restés sur le territoire national (nOPEX).
Le but est d'évaluer si globalement les conditions rencontrées dans les théâtres de conflits pouvaient générer un taux de cassures chromosomiques augmenté en comparant les taux de cassures chromosomiques OPEX *vs* nOPEX.

Cette étude réalisée en collaboration avec le Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA) a utilisé des lymphocytes écartés lors de la constitution des poches de sang. Aucune différence significative n'a été observée entre la cohorte OPEX et la cohorte nOPEX.

3 Configuration de l'irradiation : distinction entre exposition partielle et totale

Dans un contexte de situation d'urgence radiologique ou nucléaire, la détermination de la dose individuelle est importante pour la prise en charge médicale, mais la cartographie de l'irradiation est également à considérer. En effet, lors des situations d'irradiation accidentelles ou malveillantes, la présence de murs, poteaux ou autres peuvent faire écran à l'irradiation et l'individu peut être exposé de façon partielle. Cette information de la cartographie de l'irradiation est importante car, si une partie de la moelle osseuse a été protégée de l'irradiation, alors la reprise de l'hématopoïèse sera plus rapide et plus efficace et la prise en charge sera différente par rapport à un individu qui subit une irradiation corps entier. La dosimétrie cytogénétique et plus particulièrement l'analyse de la distribution des chromosomes dicentriques par cellule permet de rendre compte de l'hétérogénéité de l'exposition, mais cette technique est chronophage et sophistiquée, donc peu adaptée à une situation d'urgence. La nécessité de définir des biomarqueurs qui permettent cette distinction entre irradiation totale dite « corps entier » et irradiation partielle est à l'origine de deux projets de recherche qui ont été menés au laboratoire.

3.1 Étude préclinique

Afin de déterminer les biomarqueurs permettant de distinguer une irradiation totale d'une irradiation partielle, une étude préclinique sur les babouins a été menée.
Les babouins ont été irradiés avec plusieurs configurations ; en corps entier ou avec seulement certaines parties du corps exposées. Des prélèvements sanguins et urinaires effectués avant et jusqu'à 200 jours après irradiation ont permis l'analyse de paramètres hématologiques et biochimiques.

Dans la phase prodormale (six heures à sept jours post-irradiation), le dosage des biomarqueurs suivants permet de discriminer une irradiation totale d'une irradiation partielle : aspartate amino-transférase, créatine kinase, lactase déshydrogénase, urée, Flt3-ligand, fer, protéine C-réactive, neutrophile et rapport neutrophile sur lymphocyte. Lors de la phase du syndrome aigu d'irradiation (10 à 28 jours post-irradiation), la distinction est observée pour : Flt3-ligand, fer, plaquettes, hémoglobine, monocytes, neutrophiles et rapport neutrophile sur lymphocyte (5).

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucleaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

3.2 Étude clinique

La validation de ces biomarqueurs a été réalisée lors d'une étude clinique menée en collaboration avec le CHU de Saint-Étienne. Deux groupes de patients de radiothérapie ont été considérés. Un premier groupe atteint d'hémopathies malignes (exemple : leucémie) et traité par une irradiation corps entier à raison de deux fractions de 2 Gy pendant trois jours. Un second groupe de patients atteints de métastases osseuses du bassin et traité par une irradiation localisée avec une fraction quotidienne de 4 Gy pendant cinq jours. Des prélèvements sanguins réalisés avant et jusqu'à trois jours après la première irradiation ont permis de quantifier l'évolution de différents biomarqueurs après les deux géométries d'irradiation. Certains biomarqueurs biochimiques et hématologiques ont été validés bien que la cinétique observée se soit révélée légèrement différente par rapport à celle observée chez les babouins, notamment les monocytes, le rapport neutrophile lymphocyte ainsi que Flt3-ligand. D'autres biomarqueurs semblent être d'intérêt, mais le faible effectif des patients du deuxième groupe et l'éventuel impact de la chimiothérapie précédant la radiothérapie n'a pas permis de les valider de façon définitive. Des études complémentaires sont nécessaires.

4 Facteurs concomitants à l'irradiation : effets sur les biomarqueurs ?

4.1 Lésion concomitante

En théâtre d'opération, les forces opérationnelles exposées aux rayonnements ionisants peuvent également, de façon concomitante, être victimes de blessures. La présence de ces lésions radio-combinées peuvent exacerber les conséquences médicales de l'irradiation et impacter les biomarqueurs d'exposition. Un modèle rongeur d'exposition aux rayonnements ionisants concomitante à une lésion musculaire a été développé au sein du département en collaboration avec l'unité de radiobiologie de l'IRBA. Les différents groupes d'animaux sont exposés à une irradiation seule, à une lésion musculaire ou à une irradiation suivie par une lésion musculaire. Les irradiations corps entiers (dose létale 20 % à 30 jours DL20/30) sont réalisées à l'IRBA avec une source de ^{60}Co, tandis que la lésion musculaire est induite par une injection de notexine (composé extrait du venin de serpent et induisant une nécrose musculaire tout en préservant la micro-vascularisation) dans le muscle de la patte. Ce projet permettra de déterminer si la présence d'une lésion musculaire concomitante à l'irradiation engendre une modification des différents biomarqueurs de diagnostic d'exposition à l'irradiation. La prise en compte d'une éventuelle modification permettra d'affiner le diagnostic et donc une meilleure prise en charge clinique.

4.2 État de stress ou de vulnérabilité

Le Trouble de stress post traumatique (TSPT) est une pathologie classique de l'exposition au combat ou à des stress intenses. Il est précédé par un état infraclinique dit de « vulnérabilité ». Le potentiel effet confondant de cette vulnérabilité (voire même du phénotype TSPT) sur les biomarqueurs diagnostiques d'une exposition aux rayonnements ionisants sera évalué à travers un projet mené en collaboration avec les équipes de neurophysiologie du stress et de radiobiologie de l'IRBA. Un modèle rongeur avec des animaux vulnérables au TSPT et des animaux présentant déjà un phénotype TSPT seront irradiés afin de déterminer si la réponse des biomarqueurs

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucleaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

d'exposition aux rayonnements ionisants sont modifiés. Des travaux d'autres équipes montrent que des individus ayant subi des stress intenses accumulent plus de dommages à l'ADN et sont plus susceptibles de développer un cancer (6). Il est possible que les individus voient leur radiosensibilité accrue. Une autre possibilité intéressante à explorer sera de vérifier s'ils accumulent significativement plus d'aberrations chromosomiques radio-induites. Dans ce cas, les résultats de la dosimétrie biologique basée sur la cytogénétique de ces personnes devront être adaptés.

Conclusion

Le LDBI est un laboratoire d'expertise et de recherche constitué de deux chercheurs et d'un technicien. Au sein du département des effets biologiques des rayonnements, il entretient une capacité en dosimétrie biologique pour le SSA, en réseau avec plusieurs laboratoires de dosimétrie biologique, en France et à l'étranger. Cette expertise évolue grâce à des projets de recherche que le LDBI développe en collaboration avec d'autres équipes pour une prise en charge médicale plus adaptée. Une partie des projets de recherche ont pour but d'améliorer l'estimation de dose, pour la rendre plus rapide et plus adaptée au style de vie des individus. Au-delà de la dose, l'équipe s'intéresse à plusieurs marqueurs d'exposition dans le but de personnaliser davantage le diagnostic et pronostic, prenant en compte l'hétérogénéité d'irradiation, les blessures concomitantes et la vulnérabilité au stress des victimes.

Financements

Les travaux sont financés par des biomedef.

Contributions des auteurs

Laure Bobyk et Marco Valente ont contribué à la rédaction de cette publication.

Approbation éthique et consentement à la participation

Sans objet car pas de résultats scientifiques

Remerciements à la linguiste relectrice : France Lepez.

Références bibliographiques

1. Jaworska A, Ainsbury EA, Fattibene P, Lindholm C, Oestreicher U, Rothkamm K, *et al.* Operational guidance for radiation emergency response organisations in Europe for using biodosimetric tools developed in eu multibiodose project. Radiat Prot Dosimetry. Radiat Prot Dosimetry. 2015 ;164(1-2) :165-9.

2. Gregoire E, Barquinero JF, Gruel G, Benadjaoud M, Martinez JS, Beinke C, *et al.* RENEB Inter-Laboratory comparison 2017 : limits and pitfalls of ILCs. Int J Radiat Biol. Int J Radiat Biol ; 2021 ;97(7) :888-905.

3. Endesfelder D, Oestreicher U, Kulka U, Ainsbury EA, Moquet J, Barnard S, *et al.* RENEB/EURADOS field exercise 2019 : robust dose estimation under outdoor conditions based on the dicentric chromosome assay. Int J Radiat Biol. Int J Radiat Biol ; 2021 ;97(9) :1181-98.

4. AGENCY IAE. Cytogenetic Dosimetry : Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies. Cytogenet Dosim Appl Prep Response to Radiat Emergencies. 2011 ;1.

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucleaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

5. 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. PLoS One. 2015 ;10(7).
6. Chiriac VF, Baban A, Dumitrascu DL. Psychological stress and breast cancer incidence : a systematic review. Clujul Med. 2018 ;91(1) :18-26.

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nuclaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427