

10

Dosimétrie biologique

La dosimétrie biologique consiste à estimer la dose reçue par un individu lors d'une exposition, principalement accidentelle, aux rayonnements ionisants à l'aide d'un indicateur biologique. Cette estimation est cruciale en cas d'incertitude sur l'évènement et en l'absence de dosimétrie physique. Elle repose sur l'utilisation d'une courbe dose-effet entre les doses reçues et les indicateurs biologiques étudiés. Elle complète la dosimétrie clinique qui est réalisée dans les premières heures et les premiers jours post-exposition et qui consiste à enregistrer différents signes cliniques et leur évolution après l'exposition : numérations quotidiennes de différents types de cellules circulant dans le sang périphérique, fonctionnement du système nerveux central, alopecie, vomissements, diarrhées (Vorobiev, 1997). Ces observations débutées sur le lieu de l'accident sont informatives sur la gamme de doses d'exposition et apportent des premières informations pour le triage (< 1 Gy, 1-2 Gy, 2-6 Gy, 6-8 Gy, 8-30 Gy, > 30 Gy) et la prise en charge thérapeutique. La dosimétrie biologique est couramment utilisée ; elle permet de préciser la dose d'exposition et offre ainsi une aide à la décision pour la prise en charge et l'estimation des risques à long terme.

Techniques de dosimétrie biologique

Il existe de nombreux indicateurs biologiques de l'exposition aux radiations ionisantes, tels que les mutations (Langlois et coll., 1993 ; Leonhardt et coll., 1997 ; Lin et Weiss, 2001), l'expression génique (Paul et Amundson 2008), la cytogénétique (IAEA, 2011), les protéines telles que γ -H2AX (un marqueur de la réparation de l'ADN) (Viau et coll., 2015), les intermédiaires métaboliques (Patterson et coll., 2008) et ceux résultant d'une approche protéomique (Matsuoka et coll., 2007 ; Pernot et coll., 2012 ; Hall et coll., 2017).

Les biomarqueurs cytogénétiques sont considérés comme les plus sensibles et les plus fiables parmi les divers indicateurs biologiques utilisés pour quantifier la dose de rayonnement absorbée. Le rayonnement absorbé par les

cellules exposées peut induire des cassures de brins d'ADN, qui sont ensuite prises en charge et réparées par les systèmes de réparation de l'ADN de la cellule. Des cassures mal réparées peuvent entraîner l'apparition de structures chromosomiques anormales, les aberrations chromosomiques (stables et instables). Différents types de chromosomes anormaux peuvent être identifiés et dénombrés ; leur nombre est lié à la dose de rayonnement reçue, ce qui fournit une relation dose-effet fiable.

Focus sur les tests cytogénétiques

Test du chromosome dicentrique

L'aberration la plus courante est le chromosome dicentrique (DC). Il s'agit d'un chromosome à deux centromères qui se forme lorsque deux segments chromosomiques, chacun avec un centromère, fusionnent bout à bout, avec jonction ou non de leurs fragments acentriques. Les chromosomes dicentriques sont très spécifiques des agents induisant des cassures double-brin de l'ADN tels que les rayonnements ionisants et peuvent être utilisés pour estimer la dose absorbée lors d'une urgence radiologique par comptage de leur fréquence (IAEA, 2011). Cependant, ils font partie des aberrations instables, et la mauvaise ségrégation lors de la division mitotique peut induire la mort cellulaire, ce qui limite l'usage de ce biomarqueur à quelques mois post-exposition. Leur fréquence spontanée est basse (0,001/cellule) chez les adultes jeunes et la sensibilité du test DC est de 0,1 Gy, ce qui en fait le « *gold standard* » pour les applications de biodosimétrie. Cette analyse est habituellement réalisée sur les lymphocytes récupérés par prélèvement sanguin et mis en culture (IAEA, 2011). Le nombre d'aberrations chromosomiques est représenté sur une courbe de référence des doses, établie à partir des données d'au moins cinq donneurs différents et de huit doses différentes. L'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) a publié une courbe de doses de référence pour l'analyse par coloration au Giemsa des chromosomes dicentriques, mais il est préférable que chaque laboratoire établisse sa propre courbe. Elle est généralement quadratique-linéaire (aberration/cellule = $aD^2 + bD + c$, où D est la dose). Le score moyen des aberrations chromosomiques pour l'ensemble des cellules analysées est tracé et la dose estimée. Le test a été utilisé dans de nombreuses situations accidentelles telles que Tchernobyl (Sevan'kaev 2000), Istanbul (IAEA, 2011), Goiania (Ramalho et Nascimento, 1991) et Bangkok (Ya-anant et coll., 2011) Cependant, l'analyse est longue, laborieuse et exige du personnel qualifié pour identifier les aberrations chromosomiques de façon fiable. Des variations d'analyse peuvent être observées inter-laboratoires. Ces variations sont liées à la difficulté

d'identifier les anomalies chromosomiques en fonction de l'état de condensation des chromosomes et de la qualité de l'étalement chromosomique, autant de variables qui, si elles sont maîtrisées au sein du laboratoire, sont difficilement contrôlables quand le sang a subi les aléas du transport pour atteindre les différents laboratoires et que l'analyse est réalisée sur des préparations chromosomiques ou des galeries d'images faites par d'autres laboratoires. L'utilisation de marquage fluorescent détectant les centromères et les télomères a permis de montrer comment des faux-négatifs et des faux-positifs pouvaient être décelés et ainsi dénombrer plus de 30 % d'anomalies excédentaires par rapport à celles observées en coloration uniforme des chromosomes, principalement des dicentriques ayant deux centromères très rapprochés ou un centromère jouxtant un télomère (M'kacher et coll., 2014).

Test du micronoyau

Le micronoyau est un autre marqueur cytogénétique fréquemment utilisé dans le suivi de populations exposées. Les micronoyaux sont formés à partir des anomalies chromosomiques instables, mal ségréguées lors de la division cellulaire et sont constitués de fragments chromosomiques ou de chromosomes entiers qui ne sont pas inclus dans le noyau des cellules filles. Ils sont identifiés comme des éléments sphériques distincts, séparés dans le cytoplasme des cellules filles et doivent répondre à plusieurs critères tels que (a) l'absence de connexion aux noyaux principaux, (b) un diamètre compris entre 1/16 et 1/3 du diamètre moyen des noyaux principaux, (c) aucun chevauchement avec d'autres micronoyaux et pouvant être distingué de la limite nucléaire, (d) une coloration d'intensité similaire ou supérieure à celle du noyau principal (Fenech et Morley, 1985). Les micronoyaux reflètent la présence de lésions chromosomiques et constituent un indice utile pour la surveillance des effets environnementaux (Mikhalevich et coll., 2000). Ce test s'est révélé être un outil prometteur pour le triage dans la gestion médicale d'une urgence nucléaire en raison de sa simplicité et de la rapidité de la quantification. Cependant, sa sensibilité n'est que de 0,25 Gy en raison d'une fréquence spontanée de 0,002-0,036/cellule (IAEA, 2011). Ce test a été utilisé dans les accidents radiologiques de Tchernobyl (Mikhalevich et coll., 2000) et d'Istanbul (IAEA, 2001).

Test des chromosomes condensés prématurément

Les techniques susmentionnées (test du chromosome dicentrique, test du micronoyau) exigent un temps de culture incompressible et le résultat ne peut être obtenu qu'après un minimum de 72 h. Lors d'une exposition massive aux rayonnements, les personnes potentiellement exposées ne peuvent

attendre ce délai avant de débiter un traitement. Ainsi, une technique a été introduite par Johnson et Rao (Johnson et Rao, 1970), dans laquelle les cellules mitotiques des cellules de l'ovaire de hamster chinois (CHO) induisent la condensation des chromosomes dans les cellules interphasiques des lymphocytes après fusion avec du polyéthylène glycol ou le virus Sendai (Johnson et Rao, 1970). Cette technique permet d'étudier les dommages induits par le rayonnement sans devoir stimuler les cellules et les aberrations peuvent être évaluées dans les 2 h suivant l'exposition (Pantelias et Maillie, 1984). Ainsi, les risques de perdre des informations en raison de la mort cellulaire interphase sont réduits. La limite de détection de la dose minimale par cette technique est de 0,05 Gy (IAEA, 2011). Un autre avantage de ce test est qu'il peut être utilisé pour des estimations sur une large gamme de doses (> 5 Gy) car la dosimétrie cytogénétique conventionnelle basée sur la fréquence des aberrations chromosomiques devient difficile en raison du retard mitotique et de la disparition des lymphocytes dans la circulation sanguine (Lamadrid et coll., 2007 ; Balakrishnan et coll., 2010). Le test du chromosome condensé prématurément utilisant des lymphocytes du sang périphérique est recommandé comme méthode rapide pour la biodosimétrie (M'kacher et coll., 2015). Cette technique a été appliquée à trois victimes gravement exposées lors de l'accident de criticité (déclenchement incontrôlé d'une réaction de fission en chaîne) de Tokaimura au Japon (Hayata et coll., 2001). De plus, l'utilisation de marquage fluorescent détectant les centromères et les télomères sur les fragments de chromosomes condensés prématurément a permis de dénombrer les anomalies recensées classiquement (dicentriques, anneaux, acentriques) (M'kacher et coll., 2015).

Utilisation des techniques de dosimétrie cytogénétique post-accident

Les scénarios potentiels d'exposition aux rayonnements entraînant des pertes massives en vies humaines exigent une évaluation individuelle, précoce et définitive des doses de rayonnement afin de fournir une aide médicale dans les jours suivant la survenue d'un accident radiologique ou nucléaire. L'estimation préliminaire de la dose et la discrimination des personnes exposées et non exposées sont les principales étapes de la prise en charge médicale. La dosimétrie biologique en mode « triage » doit fournir une réponse la plus rapide possible. Une estimation approximative de la dose est suffisante dans la mesure où elle permet de classer les victimes en trois catégories qui guideront le suivi médical (< 1 Gy, 1-2 Gy et > 2 Gy). D'autres stratégies sont en cours d'élaboration pour répondre aux exigences du triage. Il s'agit notamment de l'utilisation du dénombrement automatisé, car le dénombrement manuel des méthodes cytogénétiques classiques (chromosomes dicentriques, micronoyaux et chromosomes condensés prématurément) prend du temps.

Des approches intégrant plusieurs techniques sont proposées (Wang et coll., 2019).

Le partage de la charge de travail entre les groupes d'experts (à savoir le réseau européen RENEb (*Realizing the European Network of Biodosimetry*) (Kulka et coll., 2012), le RANET (*International Atomic Energy Agency Response and Assistance Network*), le REMPAN (*Radiation Emergency Medical Preparedness and Assistance Network*) et le BioDoseNet (*World Health Organization biodosimetry network*) de l'OMS est nécessaire. Il permet également la formation d'experts, l'harmonisation des protocoles et la diffusion des progrès les plus récents, comme l'automatisation des méthodes d'analyse et l'utilisation de marqueurs précoces de rayonnements ionisants, qui comptent parmi les plus récents progrès en biodosimétrie. Ces réseaux de recherche sont très importants. En effet, en mobilisant tous les partenaires européens, un récent exercice (juin 2017) a montré qu'il est possible en quelques jours de réaliser une dosimétrie biologique pour quelques milliers de personnes (< 4 000). Il est donc indispensable de trouver de nouveaux biomarqueurs, adaptés à des tests de *screening* rapides permettant l'estimation de la dose reçue par des personnes irradiées.

Techniques de dosimétrie biologique rétrospective

La dosimétrie biologique rétrospective doit permettre d'évaluer à long terme (entre 6 mois et 50 ans) une dose reçue et doit donc utiliser des biomarqueurs très stables dans le temps. Elle doit dans l'idéal répondre à 3 impératifs : produire une estimation de dose individuelle fiable pour des organes ou des tissus et spécifier la durée d'exposition pour des expositions prolongées ; elle ne doit pas présenter de biais et doit déterminer l'incertitude dosimétrique (Simon et coll., 2010). Aujourd'hui, elle est essentiellement utilisée pour des études épidémiologiques sur le long terme afin de déterminer une corrélation entre une exposition et un problème de santé, souvent un cancer qui apparaît après plusieurs années (Simon et coll., 2010).

Translocations chromosomiques

La méthode standard de dosimétrie biologique post-irradiation est l'analyse des chromosomes dicentriques, analyse qui s'effectue habituellement dans les jours suivants l'irradiation. Après induction de la métaphase, le nombre de dicentriques par cellule est déterminé dans les lymphocytes en culture. Toutefois, la demi-vie des lymphocytes étant estimée à quelques mois voire

quelques années, cette technique ne permet pas d'estimer la dose dans un contexte rétrospectif car ces aberrations instables se perdent lors de la mitose. Il a été montré que le nombre de dicentriques décroît de 50 % par division bien que certaines classes de dicentriques (ceux dont les deux centromères sont très proches l'un de l'autre) perdurent plusieurs années post-irradiation (Kaddour et coll., 2017) ; il apparaît qu'à partir d'un mois post-exposition cette technique sous-estime la dose reçue et ne peut plus être utilisée avec confiance (Sevan'kaev et coll., 2006). De ce fait, d'autres techniques de biodosimétrie basées sur le dénombrement d'aberrations chromosomiques stables, telles que l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) tricolore, ont été développées pour estimer une dose plusieurs mois voire plusieurs années après l'exposition à des radiations. La Multiplex-FISH (M-FISH) peut aussi permettre la détection de translocations impliquant n'importe quel chromosome mais cette technique est longue et coûteuse. Certaines approches sont axées sur la détection des inversions radio-induites, les aberrations chromosomiques les plus stables, en utilisant la FISH (RxFISH) ou l'hybridation génomique dirigée (Ray et coll., 2014).

La méthode aujourd'hui la plus répandue est l'analyse des translocations chromosomiques (aberrations stables), résultant d'une cassure double-brin de l'ADN, par différentes stratégies de coloration des chromosomes par hybridation *in situ* (FISH 2/3 couleurs/PAINT translocation ou multi-FISH). Elle permet d'estimer une dose jusqu'à plus de 40 ans après l'exposition (Grégoire et coll., 2018). Si le prélèvement sanguin est effectué quelques semaines après une exposition, elle est alors plus fiable car plus stable que la méthode classique par évaluation des chromosomes dicentriques ou tout autre suivi d'aberrations chromosomiques (Tawn et Whitehouse, 2003 ; Tucker et coll., 2005 ; Grégoire et coll., 2018). La technique consiste à réaliser des colorations souvent partielles des chromosomes (Johnson et coll., 1999 ; Simon et coll., 2007) et à dénombrer les translocations dans les cellules dites sans aberrations instables (Rodríguez et coll., 2004). D'autres analyses comparatives permettent ensuite d'établir des équivalences pour le génome complet (Tucker et coll., 1997a et b). Des études comparant la FISH comme méthode de biodosimétrie rétrospective avec des techniques de dosimétrie physique rétrospective (la résonance paramagnétique électronique [RPE], ou en anglais *electron spin resonance* [ESR], effectuée sur de l'émail dentaire) (concernant la dosimétrie physique, voir le chapitre 9 « Méthodes physiques de dosimétrie rétrospective ») ou avec une estimation de la dose lors de l'exposition, ont validé cette méthode (Sevan'kaev et coll., 2006). Toutefois, même si l'analyse des translocations par FISH est la méthode biologique la plus stable, une récente étude suggère de considérer le délai de prélèvement et d'ajuster l'estimation à ce paramètre (Khvostunov et coll., 2011).

La technique de détection des translocations chromosomiques, même si elle est plus robuste, semble moins sensible que les autres avec une limite de détection de l'ordre de 300 mGy jusqu'à 8 Gy d'après plusieurs études (Edwards et coll., 2005 ; Tanaka et coll., 2014 ; Kulka et coll., 2017 ; Grégoire et coll., 2018). Ce manque de sensibilité lors de l'évaluation de faibles doses peut s'expliquer par la variabilité individuelle du taux de translocations spontanées qui a été évalué par des études inter-laboratoires à grande échelle (Whitehouse et coll., 2005 ; Sigurdson et coll., 2008). L'évaluation de l'exposition à des faibles doses par cette technique doit encore progresser par des études comparatives inter-laboratoires (Edwards et coll., 2005 ; Beinke et Meineke, 2012), ce type d'études ayant déjà été mené avec des doses moyennes et fortes (Barquinero et coll., 2017). En effet, il a été montré que les translocations chromosomiques s'accumulaient avec le temps même en cas de fractionnement important d'une dose faible (Bhatti et coll., 2008 ; Yong et coll., 2009 ; Tucker, 2010). Ceci a été montré à la fois chez les membres d'équipage exposés à chaque vol à une très faible dose de rayonnement cosmique ou encore chez les travailleurs hospitaliers exposés quotidiennement à de faibles doses de rayons X. Au contraire, d'autres études suggèrent que cette technique est plus efficace pour l'évaluation d'une dose aiguë que d'une dose très faible et chronique pendant laquelle des phénomènes adaptatifs peuvent se mettre en place (Mothersill et Seymour, 2004) et entraîner une sous-estimation de la dose (Tucker, 2008). Enfin, le nombre de translocations semble augmenter avec l'âge et ce paramètre doit être considéré pour ajuster l'estimation (Grégoire et coll., 2010a). D'autres biais dus aux facteurs environnementaux sont sujets à controverse. Alors que des études semblent exclure l'influence du tabac (Whitehouse et coll., 2005 ; Tanaka et coll., 2014), d'autres tendraient à considérer l'influence d'une combinaison de consommation excessive d'alcool et de tabac. Enfin, il n'y aurait pas d'effet « genre » (Pressl et coll., 1999 ; Sigurdson et coll., 2008). De façon complémentaire, il est important de considérer l'exposition à des agents toxiques liés à une exposition professionnelle comme les métaux lourds (Grégoire et coll., 2010b).

Autres techniques

D'autres techniques ont été développées comme la technique de comptage des micronoyaux dans les lymphocytes bloqués en cytokinèse qui permet d'évaluer une dose *a posteriori* (ICRU, 2002). L'avantage de ce test est la rapidité de son analyse et la possibilité de la rendre automatique ; toutefois, les micronoyaux ne sont pas spécifiques à l'irradiation (Ainsbury et coll., 2011). Toujours dans le domaine de la cytogénétique, une équipe a développé

une méthode permettant de détecter une aberration chromosomique symétrique *via* une hybridation *in situ* de chromosome : l'hybridation génomique directionnelle. Cette technique permet de détecter les inversions chromosomiques au sein d'un chromosome, aberrations stables au cours de la division cellulaire (Ray et coll., 2014), mais nécessite encore quelques études comparatives. Enfin, d'autres méthodes de biodosimétrie rétrospective existent comme la recherche de mutation somatique dont la plus répandue est l'analyse des mutations du gène de la glycophorine A mais dont les limites sont multiples (Kleinerman et coll., 2006 ; Ainsbury et coll., 2011), la recherche d'une délétion commune dans les mitochondries (Schilling-Tóth et coll., 2011) ou encore la mesure de l'activité de radionucléide interne dans le cas d'une contamination interne.

Remarques

Une multitude de techniques de dosimétrie permettent de déterminer une dose plusieurs années après une exposition avec 2 méthodes phares : pour la dosimétrie biologique l'analyse des translocations chromosomiques par FISH et pour la dosimétrie physique la RPE sur l'émail dentaire (pour la dosimétrie physique, voir le chapitre 9 « Méthodes physiques de dosimétrie rétrospective »). Toutefois, aucune de ces méthodes *in vitro* n'est parfaite et ne remplit l'ensemble des critères idéaux de dosimétrie. Ainsi, il est important de continuer à développer un pool de techniques qui pourront être choisies selon les caractéristiques de l'échantillon et la question posée (Simon et Bouville, 2016).

Études ayant utilisé la dosimétrie biologique rétrospective dans différents contextes d'exposition

De nombreuses études ont utilisé la dosimétrie biologique rétrospective afin d'évaluer le niveau d'exposition ou d'assurer un suivi des personnes exposées aux radiations dans différents contextes d'exposition.

Études sur les personnes exposées aux essais nucléaires et aux bombes atomiques

Plusieurs études biodosimétriques ont été réalisées pour suivre les populations exposées.

Îles Marshall (Bikini)

De 1948 à 1958, les États-Unis ont réalisé des essais nucléaires sur les îles Marshall. La population de l'archipel a été exposée à des doses variables qui ont été reconstruites et estimées récemment (Bouville et coll., 2010). En parallèle, il a été montré une augmentation du nombre de cancers dans cette population (Land et coll., 2010). Les essais de 1954 (opération Castle Bravo) ont particulièrement exposé les habitants des îles Rongelap (estimation : 64 habitants à 1,75 Gy et 18 habitants à 0,70 Gy). Une étude ancienne, effectuée 10 ans après les essais, avait déjà révélé que 23 parmi les 43 personnes analysées présentaient des caryotypes avec un taux anormal d'aberrations chromosomiques dont la moitié étaient des translocations (Lisco et Conard, 1967).

Sur les atolls de Bikini et Enewetak, 6 essais nucléaires ont été menés par les États-Unis de mars à mai 1954. En l'absence de consigne d'évacuation, on estime que 900 bateaux de pêche japonais étaient présents dans la zone des tests dans le Pacifique Sud. Un seul équipage, celui du 5th « Fukuryu-maru » présent à 150 km de l'épicentre, a été étudié quelques semaines après l'événement. Les marins présentaient alors des symptômes d'exposition aiguë tels qu'un nombre de globules blancs inférieur à $3\,000/\text{mm}^3$ (Tanaka et coll., 2016). Récemment, de nouvelles études se sont intéressées à différents équipages ayant subi les retombées de ces mêmes essais nucléaires. Il s'avère que, 60 ans plus tard, le groupe exposé présente un taux d'aberrations dites instables (dicentriques et anneaux) de 0,35 % comparativement plus élevé que les 0,15 % du groupe témoin. De même, le groupe exposé présente une augmentation du nombre d'aberrations stables (3,35 % par rapport à 2,45 %). De façon surprenante, il n'y a pas de corrélation entre les 2 types d'aberrations. Enfin, parmi les 17 individus exposés étudiés, 3 présentaient des anomalies clonales (la même anomalie propagée par la division des cellules) à de faibles degrés (Tanaka et coll., 2016). Toutefois, une estimation de la dose reçue a été réalisée par différentes méthodes sur les marins. La technique la plus fiable, la fréquence des aberrations stables, a permis d'estimer la moyenne de la dose reçue à 96 mSv avec des expositions maximales de 298, 179 et 165 mSv pour les 3 personnes les plus exposées.

Des vétérans américains de cette zone, ainsi que d'autres zones dédiées aux essais nucléaires américains, ont été étudiés 60 ans post-exposition par différentes méthodes (Simon et coll., 2019 ; McKenna et coll., 2019). Les données historiques de surveillance dont les dosimètres à film personnels, les reconstructions de dose par différentes méthodes ainsi que les résultats d'études de dosimétrie biologique rétrospective ont été collectés et comparés. Le but de cette étude était à la fois de déterminer les doses reçues mais aussi

de comparer les différentes approches afin d'identifier la méthode la plus efficace et robuste. La biodosimétrie s'est focalisée sur les aberrations stables et a permis de déterminer les translocations et les inversions chromosomiques. Les conclusions tirées par cette étude sur la biodosimétrie rétrospective sont multiples. Cette approche permet de détecter et quantifier, 60 ans plus tard, une exposition même si celle-ci a dû être significative (supérieure à 250 mSv) ; elle est bien corrélée à la reconstruction de dose classique par les autres méthodes. De plus, il semble que l'analyse des inversions en complément des translocations améliore l'estimation de dose. Quant aux doses estimées, elles sont de l'ordre de 300 à 400 mSv pour les vétérans de Rongerik (essai Castle Bravo) et de 250 à 300 mSv pour les personnes exposées (militaires et personnels civils) sur d'autres sites d'essais nucléaires dans le Nevada et le Pacifique. Il apparaît évident que la robustesse et la fiabilité des résultats reposent sur la quantité et la diversité des données étudiées. Ainsi, il apparaît que pour l'estimation d'une dose *a posteriori*, le mieux est de coupler et comparer les données individuelles collectées, les données d'exposition, les données cytogénétiques et les recueils d'interviews des populations exposées.

Opération Grapple (îles Malden et Christmas dans l'océan Pacifique)

En 1957-1958, la Grande-Bretagne a conduit des essais dans le Pacifique avec la Nouvelle-Zélande alors que deux navires néo-zélandais étaient stationnés à 20 et 150 miles nautiques de l'épicentre. Les vétérans de ces navires ont pu être suivis par différentes études épidémiologiques et biodosimétriques.

Les études épidémiologiques ne montrent pas un nombre de cancers radio-induits supérieur au niveau de base, bien que l'une d'elles suggère une hausse modérée des leucémies chez les vétérans néo-zélandais (Pearce et coll., 1990). Plus récemment, une étude biodosimétrique rétrospective par M-FISH a été réalisée sur ces vétérans. Cinquante ans après l'exposition, il apparaît que ce groupe composé de 49 vétérans (65,9 ans de moyenne d'âge) présente un taux de translocations chromosomiques (*a priori* non clonales) 3 fois supérieur aux sujets témoins, la dose reçue estimée étant de 0,170 Gy en moyenne (0,037 Gy chez les militaires non exposés) (Wahab et coll., 2008).

Essais nucléaires de Semipalatinsk (Kazakhstan)

Le site de Semipalatinsk a été le premier site d'essais nucléaires soviétiques et fut utilisé de 1949 à 1989. Pendant cette période, 456 bombes à uranium et à hydrogène ont été testées, lors d'explosions aériennes ou souterraines. L'énergie totale relâchée par ces explosions est de 18 Mt équivalent de TNT (Trinitrotoluène) soit près de 1 100 fois plus que lors de l'explosion d'Hiroshima. Le site de Semipalatinsk est donc très contaminé par les retombées

radioactives avec la présence de radioisotopes à longue durée de vie persistant encore aujourd'hui. Ainsi, on considère que les personnes vivant aux alentours du site ont été à la fois contaminées par exposition externe et interne. Différentes études cytogénétiques ont été menées sur les habitants vivant près du site de Semipalatinsk et exposés à ces fortes doses.

Les habitants du village de Dolon, une des zones habitées les plus exposées, ont reçu des doses estimées entre 1,6 et 4,5 Sv (Gusev et coll., 1997). Plusieurs études biodosimétriques ont été réalisées chez ces habitants. La première s'est intéressée à 21 individus de plus de 50 ans ayant vécu dans ce village depuis le premier essai nucléaire. L'analyse des aberrations chromosomiques (dicentriques/anneaux et acentriques) par marquage Giemsa, plusieurs années après la fin des essais nucléaires, révèle une augmentation des aberrations chromosomiques par rapport à un groupe témoin. Toutefois, ce taux reste dans la norme du taux de base observé chez des personnes âgées (Testa et coll., 2001). Une autre étude s'est intéressée à 10 sujets ayant vécu à Dolon pendant l'ensemble des essais nucléaires et dont la dose reçue a été évaluée à environ 3 Sv. L'approche biodosimétrique par FISH 3 couleurs sur les chromosomes 2, 4 et 8 (Stephan et coll., 2001) a révélé de façon surprenante un taux de translocations comparable à une population témoin même si un taux supérieur de cellules présentant des remaniements complexes a été détecté. Une autre étude effectuée sur des habitants de la région et leur descendance corrobore ces résultats et montre un taux de translocations chez les 2 générations comparables à une population non exposée (Salomaa et coll., 2002). Les marquages par FISH révèlent un taux de translocations dans les 2 générations similaire à une population témoin. Différentes explications ont été avancées comme une importante surestimation physique de la dose ou encore une contamination *via* l'incorporation hétérogène de radionucléides, même si des études précédentes ont estimé la dose entre 1 et 4,5 Gy.

Une étude comparative de biodosimétrie rétrospective présente des résultats contradictoires. Deux groupes de femmes ont été étudiés : l'un vivant toujours à Dolon et donc fortement exposé et l'autre vivant à Chekoman et faiblement irradié. Un marquage FISH a révélé un taux supérieur de translocations chez les habitantes de Dolon qui correspond à une dose modérée de 0,18 Sv (Chaizhunusova et coll., 2006). Deux autres études ont également révélé une augmentation des aberrations chromosomiques chez des individus vivant dans des villages exposés. La première s'est intéressée aux aberrations chromosomiques dans deux villages très exposés, Dolon et Sarjal. Elle rapporte une augmentation des aberrations observées par coloration Giemsa (Takahashi et coll., 1999). Dans ces villages, le taux d'aberrations stables atteint respectivement 0,12 et 0,10 % comparativement à 0,02 % dans un

village contrôle ; de même, le pourcentage de cellules présentant des aberrations dites instables est de 0,2 % et 0,08 % (0,02 % pour le village témoin). La seconde étude a porté sur la population de 3 villages exposés et révèle, grâce à une coloration Giemsa des chromosomes, une augmentation des chromosomes dicentriques et des anneaux (entre 0,155 et 0,256 % des cellules *versus* 0,078 % pour les habitants du village témoin) (Tanaka et coll., 2006). Ainsi, dans ces dernières études, on retrouve un taux d'anormalités détectables par biodosimétrie rétrospective qui correspondent à des doses inférieures aux chiffres officiels déterminés par dosimétrie physique. Ces doses pourraient donc être dues à des expositions faibles et répétées dues à la contamination de l'environnement.

Deux études de biodosimétrie par comptage des micronoyaux semblent attester cette hypothèse (Tanaka et coll., 2000 et 2006). Dans la première, 30 individus exposés dans 3 zones proches du site d'essais nucléaires (Dolon, Znamenka et Semipalatinsk) présentaient un taux de micronoyaux supérieur à la normale, respectivement 12,6, 7,80 et 16,3 pour 1 000 lymphocytes, la moyenne étant de 4,66 pour 1 000 dans une population japonaise (Tanaka et coll., 2000). La seconde étude menée dans 3 villages (Dolon, Sarjar et Kaynar) montre aussi une augmentation de la fréquence des micronoyaux (entre 9,36 et 12,3 pour 1 000 cellules comparativement à 7,25 pour la population témoin habitant à Kokpekty, village non contaminé) (Tanaka et coll., 2006). L'incidence importante des aberrations instables dont la décroissance est relativement rapide (micronoyaux ainsi que dicentriques et anneaux) suggère une contamination interne chronique et relativement récente et non une contamination externe ancienne. De plus, en cas de contamination externe plus ancienne, il semblerait que le taux de translocations, ici assez faible, aurait été plus élevé car stable dans le temps. De façon intéressante, une dernière étude sur les micronoyaux dans les lymphocytes et les érythrocytes dans cette zone conclut que les radiations reçues lors de la période prénatale et juste après la naissance peuvent induire des dommages cytogénétiques plus importants et qui sont encore détectables par cette technique plusieurs décennies après l'exposition (Ilyinskikh et coll., 1997).

En parallèle de la biodosimétrie classique, le taux de mutations somatiques chez les individus exposés a été étudié de différentes façons. D'une part, le test classique d'évaluation des mutations de la GPA au sein des populations exposées et leur descendance dans la zone de Semipalatinsk ne montre pas de hausse de la fréquence des variants. Toutefois, il montre une perte allélique plus fréquente suggérant une exposition faible des habitants (Lindholm et coll., 2004). L'étude des mutations au sein des récepteurs des lymphocytes

augmentation du taux de mutations dans le premier groupe mais pas d'augmentation significative dans le deuxième groupe (Taooka et coll., 2006). Ainsi cet indicateur biologique semble être un bon outil pour l'évaluation d'une dose plus de 40 ans plus tard.

Enfin, d'autres études variées ont été menées. L'une d'elles a évalué les dommages de l'ADN chez des personnes exposées par le test des comètes (*single cell gel electrophoresis assay*). Il apparaît que les personnes vivant à Dolon présentent un taux de base de dommages à l'ADN plus élevé. La particularité de cette étude est de comparer deux groupes de femmes, l'un né avant 1949, année des essais les plus contaminants et ayant conduit à la fois à des contaminations externes et internes, et l'autre groupe constitué de femmes nées après 1950 exposées uniquement à des contaminations internes. Le test des comètes a révélé des dommages de l'ADN plus élevés (*mean tail moment [MTM] and DNA % in the tail*) dans le premier groupe, confirmant que celui-ci a fait l'objet de contaminations externes dont les conséquences en termes de dommages à l'ADN sont encore détectables de nombreuses années plus tard (Chenal et coll., 2006). Une étude a aussi permis de corrélérer l'exposition aux radiations avec une augmentation des anomalies nucléaires dans les follicules thyroïdiens (Takeichi et coll., 2006), alors qu'une autre étude rapporte des désordres d'immunodéficience dans les zones exposées (Ilyinskikh et coll., 1998).

Survivants d'Hiroshima et Nagasaki

Les survivants des deux attaques américaines à la bombe atomique constituent des cohortes intéressantes d'exposition aiguë à des doses variables (*Life span Study*). Ces personnes présentent un risque accru pour certains cancers et maladies inflammatoires (Douple et coll., 2011).

Des analyses biodosimétriques ont été effectuées pour estimer la dose reçue, bien que l'analyse soit difficile en raison de l'hétérogénéité de la source (rayons gamma et neutrons) (Nakano et coll., 2001). En effet, ces bombes émettent à la fois des rayonnements γ dus à la fission de l'uranium ou du plutonium et contiennent aussi une fraction limitée de neutrons. C'est pourquoi, certaines études ont essayé d'ajuster les estimations de dose en tenant compte de ce paramètre (Sasaki et coll., 2008) et ont déterminé une « *relative biological effectiveness* » (RBE) qui prendrait en compte l'effet des neutrons et de leur fission. L'étude d'un réplica de la bombe d'Hiroshima a montré que le spectre de fission des neutrons induirait dans ce cas un taux de chromosomes dicentriques bien supérieur à d'autres sources classiques de neutrons et ceci principalement lorsqu'on se situe dans les faibles doses (Dobson et coll., 1991). Plus précisément, les neutrons de ce réplica (E égal environ à

0,2 MeV) ont produit 1,18 chromosome dicentrique ou anneau par cellule et par Gy.

Dans ce contexte, une étude comparative menée sur les dents de 61 survivants d'Hiroshima présents à moins de 2 km de l'épicentre, a permis de comparer une estimation de dose obtenue par RPE (résonance paramagnétique électronique) et par dosimétrie biologique *via* la détection de chromosomes dicentriques. Or, la technique RPE ne permet pas de détecter une exposition aux neutrons. Malgré cela, il apparaît que l'estimation de la dose par les 2 techniques soit très proche et que par conséquent l'effet cytogénétique de l'irradiation soit principalement due à l'exposition aux rayons γ (Nakamura et coll., 1998). Pour compléter cette étude, la même équipe a récemment comparé 107 survivants dont la dose reçue se situe entre 0 et 4 Gy, plusieurs décennies après l'exposition, à la fois par dosimétrie physique, RPE et cytogénétique (analyse des translocations par marquage Giemsa ou FISH) (Nakamura et coll., 2017). Selon cette étude, il serait possible de comparer directement, chez les survivants à la bombe A, les doses déterminées par cytogénétique et par mesures physiques en s'appuyant pour la dosimétrie biologique sur une courbe dose-effet établie pour les rayons γ émis par le cobalt-60.

D'autres approches ont permis d'apporter des éléments supplémentaires quant aux effets à long terme d'une irradiation. Une possible instabilité chromosomique à long terme causée par l'irradiation a été explorée mais l'étude des aberrations chromosomiques au sein d'expansion de lymphocytes et de clones *in vitro* n'a révélé aucune augmentation significative (Kodama et coll., 2005 ; Hamasaki et coll., 2009). L'analyse de marqueurs de l'inflammation plus de 50 ans après irradiation a révélé une persistance du statut inflammatoire chez des survivants à la bombe A (dose supérieure à 0,005 Gy) (Hayashi et coll., 2012). En effet, il semble que les radiations entraînent une augmentation des radicaux libres (espèces réactives de l'oxygène), de l'interleukine-6, de la protéine C-réactive et du taux de sédimentation érythrocytaire chez les survivants. Enfin, l'étude des variants du gène de la glycophorine A (GPA) dont on peut mesurer la fréquence dans les érythrocytes du sang périphérique, réalisée sur une large population de survivants d'Hiroshima et Nagasaki, atteints ou non d'un cancer, a montré une augmentation dose-dépendante de la fraction de mutants. De plus, au-dessus de 1 Gy d'exposition, le taux d'augmentation des mutants GPA est beaucoup plus élevé chez les survivants d'Hiroshima atteints d'un cancer comparativement aux survivants non malades. Ceci révèle une variation interindividuelle importante et *a posteriori* un risque de cancer différent selon les individus (Nakachi et coll., 2008).

Études sur les personnes exposées sur le site de Mayak

Au début des années 1950, l'usine de Mayak située dans l'Oural russe produisait du plutonium à partir de la fission de l'uranium pour la fabrication d'armes. Entre les années 1949 et 1956, des contaminations environnementales dues aux rejets de l'usine ont été rapportées avec un pic entre septembre 1950 et novembre 1951. Ces rejets étaient principalement constitués de strontium et de plutonium, des radionucléides à longue durée de vie. Alors que les travailleurs du site de Mayak ont été exposés au plutonium et à des radiations γ , on considère que les habitants du bassin de la rivière Tcha sont principalement exposés à des radiations internes par ingestion de strontium *via* l'eau et la chaîne alimentaire, et de façon externe *via* l'émission de rayonnement γ par le strontium déposé dans les sols et sédiments. Des études épidémiologiques menées sur une large cohorte d'habitants de la région ont révélé une augmentation des cas de leucémies et de cancers solides (Krestinina et coll., 2005) due à une exposition chronique. De plus, un important travail de reconstruction de la dose a été entrepris, ce qui a mené à l'établissement du *Tcha River Dosimetry System* (TRDS) (Degteva et coll., 2006, 2007).

Population du bassin de la rivière Tcha

De nombreuses études de biodosimétrie rétrospective ont été menées sur les populations vivant autour de la rivière Tcha, principalement *via* la recherche d'aberrations chromosomiques par FISH. La principale difficulté réside dans la quantification de l'exposition interne par inhalation et ingestion de radionucléides qui peuvent se concentrer dans certains organes et tissus, rendant la distribution de la dose extrêmement hétérogène dans le corps. La technique de FISH est appliquée sur les lymphocytes circulant dont la demi-vie est de l'ordre de quelques années maximum et, par conséquent, dans le cas d'une contamination datant de 50 ans, on peut considérer que ces lymphocytes ont été produits après l'exposition principale. Les lymphocytes étant issus de précurseurs de la moelle osseuse, il est probable qu'ils soient dérivés de cellules ayant été irradiées dans la moelle. Les mécanismes d'incorporation du strontium et du plutonium ainsi que leur type de rayonnement suggèrent que ces précurseurs ont été exposés à leurs rayonnements et donc il est accepté par certains que la technique de FISH effectuée quelques décennies après l'exposition soit efficace pour quantifier l'exposition à la fois externe et interne des populations de Mayak et de la rivière Tcha avec toutefois une incertitude (Ainsbury et coll., 2014).

L'une des études a choisi d'étudier et de comparer une population vivant suffisamment loin de l'usine pour n'être exposée qu'à des contaminations

internes et une population vivant à Metlino, village situé à 7 km de l'usine et donc exposé à des contaminations internes et à des rayons γ , le but étant de déterminer l'impact des deux types de contamination sur le taux de translocations chromosomiques. La dose externe calculée par biodosimétrie rétrospective chez les habitants de Metlino se situe entre 0 et 2,1 Gy avec une moyenne de 0,48 Gy (Vozilova et coll., 2012). Cette dose est en accord avec celle estimée par une autre étude réalisée sur 31 résidents de Metlino (Degteva et coll., 2005). En utilisant la technique de FISH pour la coloration de 3 chromosomes, la dose reçue par ces personnes a été estimée à 0,38 Gy ($\pm 0,1$ Gy), dose qui correspond au TRDS-2000 pour les doses externes à la moelle ($0,31 \text{ Gy} \pm 0,003$). Il est à noter que la dose chez des habitants de la même zone, estimée par RPE, est de 0,55 Gy ce qui est exactement égal à la dose totale déterminée par TRDS-2000 pour l'émail dentaire. Cette étude a aussi l'intérêt de mettre en évidence des variations dans l'exposition des habitants en fonction des zones du village, de leur proximité avec la rivière et de leur lieu d'approvisionnement en eau. Ainsi, la dose reçue par des habitants d'un même village peut s'avérer très différente. Une analyse plus poussée de la contamination interne par le strontium chez des habitants en aval de la rivière, et donc exposés seulement à cette source, a été menée et a déterminé le taux de translocations/Génome équivalent/Gy à 0,007 (Vozilova et coll., 2014), ces personnes ayant une dose estimée par cette technique comprise entre 0,3 et 3,7 Gy.

Toutefois, il semble que l'ensemble des études de FISH 3 couleurs menées sur les riverains de la rivière Techa montre un taux de translocations par Gy ($0,008 \pm 0,0007$) qui est inférieur au standard ($0,0116 \pm 0,0016$) (Tolstykh et coll., 2017). Il est alors envisagé de mieux modéliser la proportion de lymphocytes T irradiés en fonction de différents paramètres dont l'âge lors de l'exposition qui détermine la production de lymphocytes T par la moelle osseuse et leur migration vers le thymus. Ainsi, des modèles mathématiques ont été mis au point pour mieux modéliser et estimer une dose reçue par exposition interne et locale à partir de données de FISH (Tolstykh et coll., 2017).

D'autres indicateurs biodosimétriques ont été évalués dans des sous-groupes de cette population. Une étude s'est intéressée à des individus fortement irradiés ayant souffert de leucopénie ou de syndrome de radiation chronique (Veremeyeva et coll., 2010). Il s'avère que ces personnes, dont la dose moyenne à la moelle est de 0,66 Gy, présentent une fréquence de micronoyaux et de chromosomes dicentriques plus élevée. Ainsi de fortes doses d'irradiation même anciennes peuvent être détectées par ces méthodes de biodosimétrie. De plus, un taux de mutations plus élevé a été détecté dans

certains types de lymphocytes ainsi que dans le gène suppresseur de tumeur TP53 chez ces mêmes sujets.

Travailleurs de la centrale électrique de Mayak

Les travailleurs du nucléaire ont été exposés pendant un temps long à la fois à un rayonnement ionisant externe et à une contamination interne par des radionucléides sous forme de plutonium. Des études biologiques ont été menées plus particulièrement sur ces travailleurs afin d'établir les doses reçues pendant plusieurs années de travail. Les premières études ont été effectuées sur des échantillons sanguins prélevés une cinquantaine d'années après les premières expositions. Les résultats obtenus par FISH ne sont pas en accord avec les résultats obtenus par différentes méthodes de dosimétrie physique et sous-estiment la dose reçue (Salassidis et coll., 1998 ; Bauchinger et coll., 2001) ; cette sous-estimation serait due à la mauvaise détection de l'exposition interne et à la division des lymphocytes entraînant une perte de certaines aberrations. Des études plus récentes sur 60 travailleurs de Mayak ont permis de revaloriser le Multiplex-FISH pour la détection et l'estimation d'une dose (Sotnik et coll., 2014, 2015). Les travailleurs exposés à plus de 0,5 Gy présentent une augmentation significative des translocations et de réarrangements chromosomiques complexes, plus de 40 ans après l'exposition. Plus précisément, il ressort que le taux de translocations serait plutôt un indicateur de dose induite *via* un rayonnement γ (ici en dose externe) et peut être utilisé comme dosimètre en absence de dosimétrie physique (Sotnik et coll., 2015), alors que les réarrangements complexes seraient plutôt un indicateur d'exposition à des transferts d'énergie linéique élevés (ici exposition interne) par rayonnement α dû à l'incorporation de plutonium. L'ensemble de ces paramètres permettrait donc d'établir une estimation des doses interne et externe reçues en particulier pour les travailleurs de Mayak ayant reçu une dose relativement faible (Edwards et Szłuińska, 2006).

D'autres approches biologiques ont été effectuées sur ces travailleurs exposés qui représentent des échantillons intéressants pour comprendre les effets d'une exposition à des doses assez élevées pendant des temps longs. Ces caractérisations sont aussi importantes pour l'identification de biomarqueurs de l'irradiation, lesquels pourraient être utilisés en complément de la biodosimétrie classique pour une meilleure évaluation des dommages subis par une population. Par exemple, des analyses transcriptionnelles ont révélé des dérégulations de l'expression génique mettant en évidence des ARNs et des microARNs associés à des maladies non cancéreuses comme des maladies thyroïdiennes ou l'athérosclérose (Abend et coll., 2014, 2015). Le statut immunitaire des travailleurs irradiés a aussi été étudié, révélant une déplétion

des cellules immunitaires (lymphocytes T circulants) (Rybkina et coll., 2014).

Études sur les personnes exposées aux accidents nucléaires de très grande ampleur

Liquidateurs et scientifiques travaillant sur le site de Tchernobyl après l'accident

La centrale nucléaire de Tchernobyl a explosé le 26 avril 1986 dans le nord de l'Ukraine actuelle suite à un essai technique. L'explosion a provoqué l'incandescence du graphite (modérateur de la réaction) puis la fonte des crayons d'uranium. Suite à l'accident, une grande quantité de radioisotopes a été libérée dans l'atmosphère formant un nuage radioactif. Afin d'éteindre l'incendie puis de « limiter » la diffusion des éléments radioactifs entre autres par la construction d'un sarcophage, de nombreux liquidateurs ont dû travailler sur ce site hautement contaminé. De nombreuses études épidémiologiques ont révélé par la suite une hausse de la prévalence de nombreux cancers (thyroïdiens, hématopoïétiques...) ou encore de maladies cardiovasculaires et cérébro-vasculaires (Hatch et Cardis, 2017) chez ces liquidateurs. Ces cancers auraient des causes mécanistiques multiples comme les mutations engendrées par les cassures de l'ADN ou encore un déficit des mécanismes apoptotiques (Philchenkov et Balcer-Kubiczek, 2016).

De nombreuses études cytogénétiques ont été menées sur les travailleurs exposés aux rayonnements à l'intérieur de la centrale (Jones et coll., 2002 ; Khvostunov et coll., 2015). L'une d'elles est particulièrement intéressante car elle a suivi, pendant 15 ans post-exposition, l'évolution des aberrations dites stables par FISH (translocations) et instables par coloration Giemsa (chromosomes dicentriques) de 11 scientifiques exposés à plusieurs reprises à de fortes doses à l'intérieur du sarcophage (Khvostunov et coll., 2015). Ces personnes font partie du *Complex Task Group* et étaient chargées de rentrer périodiquement dans le sarcophage pour inspecter l'état du matériel radioactif à l'intérieur. Lors des expositions, les doses reçues par ces travailleurs ont été évaluées par des électromètres à quartz piézoélectrique. Dans un premier temps, l'analyse a été effectuée seulement par le comptage des chromosomes dicentriques. Or, comme attendu, le taux de ceux-ci décroît assez rapidement avec le temps, même s'il est aujourd'hui possible de modéliser cette décroissance par une équation exponentielle afin de quantifier rétrospectivement une exposition. En parallèle, des analyses FISH ont été menées permettant de déterminer une dose d'exposition élevée et stable en cohérence avec les données obtenues par dosimètre physique. Les résultats obtenus montrent

une fréquence de translocation cohérente avec le type d'exposition de 2,2 à 3,2 translocations pour 100 cellules et par Gy. De plus, l'analyse détaillée de 3 individus grâce à de nombreux prélèvements effectués pendant 15 ans a permis d'estimer la décroissance du taux de translocations entre 0,3 et 0,35 par an. Quoi qu'il en soit, les 3 techniques dosimétriques permettent de déterminer des expositions allant de 0,5 à 17,1 Gy (dicentriques), de 0,5 à 17,2 Gy (FISH) et de 0,9 à 17,1 Gy (électromètre à quartz). Ainsi, les 2 techniques de biodosimétrie les plus utilisées permettent de reconstruire des doses importantes voire extrêmement importantes reçues de façon chronique grâce à une bonne estimation de la décroissance de leur taux. Toutefois, la méthode des dicentriques présente une incertitude plus grande dans la mesure où la rapidité de renouvellement des lymphocytes dépend des individus surtout à des doses extrêmes de plus de 15 Gy.

L'analyse des micronoyaux dans les cellules binucléées a permis de suivre une centaine de liquidateurs Ukrainiens 12 à 18 ans après leur dernière exposition (moyenne de la dose reçue : 0 à 748,4 mSv). Toutefois, le taux de micronoyaux estimé plus d'une décennie plus tard est assez faible et comparable à un travailleur médical exposé. Ainsi, cette technique semble, dans ce contexte, peu appropriée pour quantifier une exposition moyenne une à deux décennies plus tard (Bazyka et coll., 2017). Des approches mutationnelles somatiques ont aussi été menées (Jones et coll., 2002) en parallèle d'une dosimétrie par FISH. Alors que l'évaluation du taux de mutations dans le gène *hprt* (hypoxanthine phosphoribosyltransférase) semble être un indicateur plutôt satisfaisant, l'évaluation du taux de mutations de GPA ne révèle aucune augmentation dans la cohorte de liquidateurs exposés ici à de faibles doses (95 mGy). Ainsi il en ressort que la quantification des translocations par FISH reste le meilleur biomarqueur pour l'évaluation des doses faibles. Des études génétiques ont été menées sur des femmes ayant travaillé ou ayant été évacuées du site et ayant développé un cancer du sein. Il en a résulté l'établissement d'une signature à partir du « *DNA copy number alterations* » (CNAs). Ainsi, il est possible de déterminer si un cancer du sein est survenu à la suite d'une exposition à des radiations (Wilke et coll., 2018).

Travailleurs de la centrale de Fukushima Daiichi

Le 11 mars 2011, suite aux effets combinés d'un tremblement de terre et d'un tsunami, la centrale de Fukushima Daiichi a connu une défaillance majeure provoquant le rejet d'importants volumes d'éléments radioactifs. Le *National Institute of Radiological Sciences* (NIRS) a reçu l'ensemble des travailleurs exposés suite au « nettoyage » de la centrale pour un suivi médical. Parmi eux, seulement 12 ont été prélevés pour une analyse cytogénétique et

10 ont été finalement analysés dans le but de déterminer le taux de chromosomes dicentriques. Un à 4 mois après l'exposition, aucune personne ne présentait un taux estimé supérieur à 300 mGy en considérant l'intervalle de confiance de 95 %, les doses exactes calculées s'étendant de 26 à 171 mGy. Six patients ont été de nouveau prélevés en 2012, puis ré-analysés. Comme attendu, ces sujets ont alors présenté un taux de dicentriques inférieur ou égal à celui de l'année précédente. D'autre part, il a été rapporté que le taux de seconde génération lors de la culture cellulaire de 48 h un an plus tard était inférieur pour 2 donneurs dont le taux était initialement élevé. Des études de FISH pour évaluer les aberrations stables sont toujours en cours (Suto et coll., 2013 ; Suto, 2016).

Par ailleurs, une étude a analysé le taux de dicentriques chez des voyageurs s'étant rendus ponctuellement dans la zone de la centrale suite à l'accident. Cette étude n'a révélé aucune anomalie (Lee et coll., 2012).

Études sur les victimes de différents accidents de moyennes amplitudes

Dans cette partie, nous nous intéresserons à différents accidents nucléaires à faible échelle ayant touché un nombre limité de personnes. Cette liste n'est pas exhaustive mais permet d'avoir une vue d'ensemble des études cytogénétiques et plus généralement biodosimétriques réalisées dans ces cas.

Exposition à de faibles doses : Taïwan

De 1982 à 1983, de l'acier contaminé par du cobalt-60 a été utilisé dans la construction de bâtiments. Jusqu'à la fin du XX^e siècle, une multitude de bâtiments civils ont présenté une radioactivité de type γ (Chang et coll., 1997). Neuf personnes exposées de façon chronique à de faibles rayonnements pendant une durée de 34 à 82 mois ont été étudiées par FISH après leur déménagement de ces bâtiments ; en parallèle, une évaluation physique de la dose a été menée. Dans ce cas d'exposition chronique à de faibles doses, la dose équivalente établie par la fréquence des translocations (de 52,2 à 992,2 mSv) est en accord avec les estimations physiques (Hsieh et coll., 2001).

Exposition au césium-137 : Goiânia, Brésil

Un accident de pollution radioactive s'est produit à Goiânia en 1987, suite à la récupération par des ferrailleurs d'un appareil de radiothérapie contenant du césium radioactif. Environ 250 personnes ont été contaminées par la dispersion de radionucléides provenant de l'appareil. Une étude de biodosimétrie

rétrospective analysant les translocations par FISH a été effectuée sur 10 personnes exposées 10 ans après cette exposition et 5 témoins non exposés pour établir un taux basal. Les résultats ont été comparés à une dosimétrie biologique classique par comptage des chromosomes dicentriques effectué après l'accident (Camparoto et coll., 2003). Alors qu'initialement, les doses estimées étaient évaluées entre 0,3 Gy et 1,9 Gy, les données obtenues par FISH diffèrent, en particulier pour les doses élevées (supérieures à 0,5 Gy), nécessitant un facteur de correction prenant en compte le temps post-exposition. Plus précisément, des individus initialement irradiés entre 1,5 Gy et 1,9 Gy présentaient, 10 ans plus tard, des doses estimées entre 0,4 et 1 Gy, soit 2 à 3 fois moins élevées. Précédemment, une étude avait déjà révélé, grâce au suivi d'une vingtaine de victimes dont la dose initiale estimée était comprise entre 100 mGy et 5,3 Gy, une décroissance importante du taux de translocations, de l'ordre d'un facteur 2 à 3 en 8 ans. Cette perte de translocations était d'autant plus importante que la dose initiale reçue était élevée (> 1 Gy) (Natarajan et coll., 1998). Dans ce contexte d'irradiation accidentelle au césium-137, il semble que le recours à la biodosimétrie biologique est seulement fiable pour des expositions modérées (< 500 mGy) et que, pour éviter la sous-estimation d'expositions plus importantes, de multiples facteurs de correction doivent être appliqués, prenant en compte des paramètres biologiques mais aussi la variabilité interindividuelle (Sakamoto-Hojo, 2018).

Exposition aux rayons γ du cobalt-60 : Taiyuan, Chine

En 2008, un accident a eu lieu dans une usine chinoise procédant à des irradiations pour la fabrication de médecine chinoise traditionnelle. Cinq personnes ont été très fortement exposées aux rayonnements γ issus du cobalt-60 pendant 5 à 30 minutes. Quelques heures après l'accident, des prélèvements ont été réalisés sur les victimes afin de procéder à une estimation biologique de la dose par 3 techniques : la détection de chromosomes dicentriques, le comptage des micronoyaux dans les cellules binucléées et la technique de « *Premature Chromosome Condensation-Ring* » (PCC avec identification des chromosomes en anneaux) (Pantelias et Maillie, 1985). L'estimation de doses par la technique classique des dicentriques conduit à des valeurs de dose élevées : 12,4, 3,4, 2,5, 2,1 et 2,2 Gy. Il ressort de cette étude que la technique conventionnelle d'analyse des dicentriques et des anneaux est la plus efficace car le taux de base chez des personnes non irradiées est très faible, et cela même si elle montre quelques limitations pour l'évaluation des très fortes doses. Les techniques des micronoyaux et des PCC peuvent être dans le cadre d'une analyse dosimétrique non rétrospective de doses élevées, des outils utiles pour confirmer les résultats obtenus (Yao et coll., 2013).

Exposition prénatale au cobalt-60 : Xinzhou, Chine

En 1992, suite à l'ouverture d'un chantier, un ouvrier a trouvé une source de cobalt-60 et l'a rapportée chez lui puis dans un hôpital. Suite à cela, une femme enceinte de 19 semaines a été irradiée. Pendant 16 ans, cette femme et sa fille ont été suivies par analyse du taux de chromosomes dicentriques et d'anneaux, par la technique de comptage des micronoyaux et par suivi des translocations par FISH (Liu et coll., 2013). Au cours de ces années, le taux de dicentriques et d'anneaux ainsi que la fréquence des micronoyaux dans les cellules binucléées ont décru jusqu'à un niveau quasiment normal. Le suivi de la mère a permis de modéliser la décroissance des chromosomes dicentriques et des anneaux (Dic+R). Ainsi, il a été établi que la fréquence de $\text{Dic+R} = -0,072\ln X + 0,657$ où X correspond au temps après l'accident en jours. En revanche, le taux de translocation est resté élevé au cours du temps malgré une diminution certaine, la fréquence de translocation diminuant de 33,9 % en 8,5 ans. La technique du FISH apparaît ici encore comme la meilleure méthode pour la dosimétrie biologique mais les données doivent être corrigées en fonction de l'intervalle de temps entre l'exposition et le prélèvement pour permettre une estimation juste de la dose reçue lors d'une exposition prénatale. Ici, grâce à l'estimation de la décroissance des translocations chez la mère et aux analyses avec la méthode des dicentriques au moment de l'exposition, la dose moyenne reçue par l'enfant *in utero* a été estimée à 1,82 Gy (entre 1,35 et 2,54 Gy).

Exposition au césium-137 : Talinn, Estonie

En 1994, en Estonie, une source de césium-137 a été dérobée et conservée dans une habitation privée. Outre 4 personnes fortement irradiées, d'autres ont reçu des doses plus faibles (Lindholm et coll., 1996). Une première étude biodosimétrique portant sur 18 personnes a été menée 1 à 2 mois après irradiation par la méthode classique de comptage des chromosomes dicentriques ainsi que par une version améliorée considérant une exposition prolongée et non uniforme. La corrélation entre les estimations issues des deux méthodes et les symptômes présentés par les patients semble montrer que la seconde méthode est la plus juste. De plus, l'étude des translocations par FISH, menée en parallèle, apporte des estimations de doses équivalentes. Trois patients ayant reçu environ 1 Gy pour 2 d'entre eux et 2,7 Gy pour le dernier, ont ensuite été suivis au cours du temps avec 15 prélèvements effectués de 1994 à 2001. Une première étude menée par 3 laboratoires a alors comparé le taux de dicentriques et de translocations chez ces personnes au cours du temps (Lindholm et coll., 2002). Alors que le nombre de dicentriques décroît de moitié tous les 2 ans, la demi-vie des translocations

bidirectionnelles serait de l'ordre de 8 ans et de 6 ans pour l'ensemble des translocations. Plus récemment, une dernière approche, effectuée sur les mêmes échantillons, distingue les cellules stables des cellules instables, les cellules instables étant celles contenant une aberration instable de type dicentriques, anneaux ou acentriques. Alors que le taux de translocations diminue si l'on considère l'ensemble des cellules, celui-ci reste au même niveau si l'on ne considère que les cellules stables. Ainsi pour une meilleure estimation de dose et pour éviter un éventuel facteur correctif, la biodosimétrie par FISH devrait être effectuée sur les cellules stables uniquement (Lindholm et Edwards, 2004).

Études sur les personnes exposées de façon non accidentelle

Travailleurs de centrales nucléaires : des cas de faibles doses chroniques

Les personnes travaillant dans des centrales nucléaires sont, même en absence d'accident, exposées à des doses chroniques de rayonnements ionisants. Une étude s'est intéressée à 63 personnes ayant travaillé dans la centrale bulgare de Kozloduy, ces personnes ayant été exposées à des doses chroniques différentes et surtout pendant des périodes différentes (Hristova et coll., 2013). Cinq ans après les dernières expositions, les analyses par marquage Giemsa et par FISH ont révélé un taux anormalement élevé d'aberrations chromosomiques instables et stables. Le seuil de détection de la dose chez ces travailleurs a été estimé à 100 mSv par la technique de FISH qui semble la technique biodosimétrique statistiquement la plus fiable dans ce cas de dosimétrie rétrospective.

Une seconde étude menée sur des travailleurs de centrales nucléaires coréennes a permis d'établir une corrélation entre la méthylation de l'ADN, l'exposition aux faibles doses et les aberrations chromosomiques (Lee et coll., 2015). Il apparaît que les radiations entraînent une hypométhylation de l'ADN qui est inversement corrélée à la dose reçue au cours des 1,5 dernières années. Quant à l'élément transposable LINE-1, il apparaît plus méthylé dans le groupe exposé et ceci de façon dose-dépendante. Enfin, l'hypométhylation de l'ADN corréle avec un taux d'aberrations chromosomiques plus élevé. Ainsi, l'état de méthylation de l'ADN représente un nouveau biomarqueur valable à moyen terme après une exposition chronique à faible dose.

Enfin, la centrale nucléaire de Sellafield en Grande-Bretagne est opérationnelle depuis plus de 60 ans et certaines personnes y ont travaillé toute leur vie. Ces personnes représentent donc de bons sujets d'étude pour la comparaison de techniques de biodosimétrie appliquées à la détection de doses

faibles externes accumulées sur le long terme. Différentes études ont été menées sur cette cohorte composée de travailleurs ayant reçu des doses cumulées très faibles (inférieures à 50 mSv) et plus importantes (supérieures à 500 mSv). Les premières études confirment la corrélation entre le taux d'aberrations stables (translocations et insertions) et la dose reçue (Tucker et coll., 1997b ; Tawn et coll., 2000) et définissent une pente comparable d'environ $0,79 \pm 0,22$ aberration pour 100 cellules et par sievert. Celle-ci semble plus faible que chez les survivants de la bombe A suggérant que les doses faibles et répétées sont moins efficaces pour provoquer des aberrations stables. L'une de ces études compare aussi cette technique à celle de la détection de mutations dans GPA et conclut que cette dernière est moins fiable (Tucker et coll., 1997b). Plus récemment, une étude plus complète corrige le taux de translocation à $1,163 \text{ translocation} \pm 0,162$ pour 100 cellules et par Gy et démontre un effet négligeable de l'âge sur cette cohorte (Tawn et coll., 2015).

Travailleurs médicaux : des cas de faibles doses chroniques

Les techniciens et médecins travaillant sur des appareils radiologiques sont exposés chroniquement à de faibles doses. Une étude américaine effectuée sur 238 techniciens dont la dose moyenne estimée est de 29,3 mGy (de 0 à 135,7 mGy) a recherché si des doses faibles, inférieures à 100 mGy, peuvent être détectées par l'analyse du taux de translocations par FISH (Little et coll., 2014). D'après cette étude, la méthode de FISH permet d'estimer des doses assez faibles et hautement fractionnées allant de 50 mGy à 100 mGy. Une étude chinoise a analysé 1 392 sujets exposés par leur profession aux radiations à l'hôpital de Tangshan (Qian et coll., 2016). Cette étude confirme que ces travailleurs exposés à de faibles doses chroniques (dose cumulée inférieure à 100 mSv) présentent des taux d'aberrations chromosomiques et de micronoyaux plus élevés que le groupe contrôle, ces augmentations étant dépendantes de la dose reçue cumulée. Enfin, une étude belge a augmenté la sensibilité du test des micronoyaux en distinguant ceux contenant un centromère et en établissant une courbe dose-effet pour les doses faibles, inférieures à 100 mGy. Cette stratégie permet de descendre à un seuil de détection de l'ordre 50 mGy *in vitro*. Grâce à cette technique, l'étude a mis en évidence l'exposition de radiologues et cardiologues comparativement à un groupe témoin, alors que leurs doses équivalentes personnelles HP(10) étaient très faibles (2,61 et 7,07 mSv cumulées sur 36 mois) (Vral et coll., 2016).

Toutefois, il n'apparaît pas toujours évident de détecter et de prouver l'exposition chronique à de faibles doses d'un groupe d'individus. Une étude

espagnole a comparé 20 travailleurs exposés à 18 témoins, les travailleurs exposés ayant reçu des doses cumulées comprises entre 2,5 et 116,5 Gy. Il en ressort que, même si le taux de translocations est plus élevé chez les travailleurs (1,04 % *versus* 0,90 %), la différence statistique n'est pas démontrée (Cigarrán et coll., 2001). Une approche novatrice a été utilisée pour caractériser de nouveaux biomarqueurs sur des cardiologues dont la dose estimée sur 30 ans d'activité se situe de 50 à 200 mSv (Borghini et coll., 2015). Cette étude a estimé la quantité d'ADN circulant et d'ADN mitochondrial circulant ; il a été montré une augmentation de ces biomarqueurs ainsi qu'une corrélation avec la dose estimée par reconstruction. Ainsi, ce type d'approche serait envisageable pour l'estimation de doses chroniques faibles.

Expositions médicales : cas des personnes soignées par radiothérapie (fortes doses locales fractionnées)

Les fortes doses délivrées par exposition partielle du corps lors d'un traitement par radiothérapie entraînent de nombreux dommages à l'ADN et des aberrations chromosomiques (Durante et Formenti, 2018). Une première étude, plutôt ancienne, s'est intéressée pendant 14 mois à 5 femmes ayant reçu une thérapie photonique fractionnée avec une zone de 5 % de la moelle touchée (Huber et coll., 1999). De façon étonnante, 2 des patientes présentaient un déclin temporel des aberrations stables (translocations) et instables (dicentriques) alors que 3 patientes présentaient des taux d'aberrations stables sur cette période. Il apparaît donc dans ce cas de forte irradiation partielle du corps que la technique de FISH est limitée pour l'évaluation de la dose *a posteriori*. Ceci a été confirmé par une étude plus récente (Tawn et Whitehouse, 2003) qui s'est intéressée à différents patients traités par des protocoles variés de radiothérapie (40 à 80 Gy délivrés en 20 à 35 fractions). Chaque individu a été suivi jusqu'à 60 mois post-traitement. Alors que l'étude des aberrations stables par marquage des bandes G (technique de coloration au Giemsa après dénaturation chimique faisant apparaître des bandes dont le *pattern* est spécifique de chaque chromosome) révèle une augmentation stable des aberrations au cours du temps, la dose déterminée par ce marquage apparaît inférieure à la dose réelle reçue.

Conclusion

Parmi les trois techniques de biodosimétrie dite classique (tableau 10.I), les différentes stratégies de coloration des chromosomes par FISH sont les plus efficaces et fiables pour quantifier des aberrations chromosomiques de type

Tableau 10.1 : Techniques de biodosimétrie dite classique

Caractéristique	Méthodes cytogénétiques		
	Aberrations instables	Aberrations stables	Micronoyaux des cellules binucléées
Type d'échantillon	Lymphocytes du sang	Lymphocytes du sang	Lymphocytes ou érythrocytes du sang
Marquage classique	Giemsa	FISH (2, 3 couleurs ou multiple)	DAPI
Anomalies détectées	Chromosomes dicentriques, anneaux, fragments acentriques, remaniements complexes	Tous les types de translocations + inversions	Distribution des micronoyaux
Spécificité de la qualité de rayonnement	Oui	Oui	Non
Limite de détection	100 mGy	100 mGy-300 mGy	200 mGy
Temps limite de la détection	Quelques mois avant un déclin	Des décennies	Quelques mois avant un déclin
Modèle d'ajustement nécessaire si analyse rétrospective	Oui : correction par rapport à l'âge + temps post-exposition	Possible mais pas obligatoire : correction par rapport à l'âge + temps post-exposition	Oui : correction par rapport à l'âge + temps post-exposition
Modificateurs du taux de base	Âge, tabac, genre, alcool	Âge, tabac, genre, alcool	Âge, tabac, genre, alcool
Application principale sur les populations	Dosimétrie immédiate post-exposition en cas d'accident nucléaire	Dosimétrie immédiate et rétrospective à long terme Prouve une exposition antérieure d'une population	Étude d'effets génotoxiques de médicaments, travailleurs exposés accidentellement
Exemples d'utilisation	Management de situation d'urgence, victimes d'accidents nucléaires, travailleurs exposés	Survivants de la bombe A, victimes d'accidents et d'essais nucléaires, travailleurs exposés, populations contaminées par les installations et déchets nucléaires	Test de nouveaux médicaments, victimes d'accidents nucléaires
Avantages	Courbes dose-effet bien établies Méthode biodosimétrique la plus utilisée et validée par de nombreuses intercomparaisons	Courbes dose-effet bien établies Persistance des translocations dans le temps Robuste dans un contexte rétrospectif	Courbes dose-effet bien établies Rapide, automatisation possible
Désavantages	Variations inter-individuelles	Temps d'analyse moyennement important, non utilisable pour des analyses rétrospectives	Temps d'analyse important, onéreux, quantification biaisée dans un contexte d'analyse portant uniquement sur quelques chromosomes différant selon les laboratoires Non spécifique aux rayonnements ionisants
Pistes d'amélioration	Amélioration de la technique classique par addition de marquages centromères/télomères Développement d'algorithme de correction encore plus précis pour caractériser la décroissance des anomalies	Mise en place de comparaisons inter-laboratoires	Développement de courbe prenant en compte la présence d'un centromère

FISH : Fluorescence In Situ Hybridization.

translocations et ainsi déterminer une dose d'irradiation reçue. En revanche, l'évaluation rétrospective des aberrations chromosomiques instables (chromosomes dicentriques et anneaux) par marquage Giemsa sous-estime la dose dans la mesure où ce taux décroît rapidement avec le temps et que de plus l'incertitude, associée aux fortes doses, est importante. Ainsi, même si des algorithmes existent pour corriger les doses estimées par la méthode des dicentriques en fonction de l'âge ou encore du temps post-exposition, ce taux se confond avec le niveau basal sur des temps longs. Dans le cas du marquage FISH, la littérature est assez controversée sur le déclin des aberrations stables au cours du temps. Le consensus voudrait que les translocations ne soient dénombrées que dans les cellules stables sans dicentriques ni anneaux pour éviter la décroissance. Toutefois, certaines publications suggèrent d'utiliser un facteur de correction prenant en compte l'âge et le temps écoulé depuis la dernière irradiation. Cette technique est toutefois considérée comme très fiable car, même cinquante années après exposition, ce taux est supérieur au taux de base et donc une exposition même faible peut être détectée et quantifiée.

Toutefois, la détection des translocations présente quelques limites. D'une part, la sensibilité de la détection de translocations par FISH serait moindre que celle du test des dicentriques et certains n'accordent à la technique qu'une sensibilité de 300 mGy. Il semblerait que la sensibilité puisse être plus importante mais ceci dépend du temps post-exposition et dans le cas d'une dosimétrie biologique rétrospective de quelques décennies, la prudence tend à considérer un seuil élevé de 300 mGy. Il reste que l'estimation d'une dose doit être effectuée dans l'idéal dans un laps de temps relativement proche (quelques mois) du moment de l'exposition afin de limiter les pertes d'aberrations mais aussi de limiter le risque d'expansion clonale de lymphocytes présentant une aberration. En effet, ce paramètre est peu discuté dans la littérature mais des cas de cellules présentant les mêmes aberrations ont été rapportés. Une autre limite réside dans le fait que la méthode est essentiellement validée dans le cas d'exposition externe aux rayons γ de façon uniforme et relativement modérée. Dans le cas d'exposition interne aux radionucléides ou encore d'irradiation partielle, la biodosimétrie n'est donc pas optimale.

Enfin, il semble plus raisonnable pour éviter une sous-estimation de la dose, due par exemple à une sensibilité individuelle différente aux radiations ionisantes, d'associer un test cytogénétique à de la dosimétrie physique (émail dentaire) voire à une approche génomique ciblée surtout en cas de maladie. En effet, cette dernière approche est en plein essor et dans le cas de cancer par exemple, de plus en plus de signatures mutationnelles sont établies pour

caractériser les cancers radio-induits (voir le chapitre 12 « Biomarqueurs de la réponse individuelle aux radiations et biomarqueurs associés aux cancers radio-induits »).

RÉFÉRENCES

Abend M, Azizova T, Müller K, *et al.* Gene expression analysis in Mayak workers with prolonged occupational radiation exposure. *Health Phys* 2014 ; 106 : 664-76.

Abend M, Azizova T, Müller K, *et al.* Association of radiation-induced genes with noncancer chronic diseases in Mayak workers occupationally exposed to prolonged radiation. *Radiat Res* 2015 ; 183 : 249-61.

Ainsbury EA, Bakhanova E, Barquinero JF, *et al.* Review of retrospective dosimetry techniques for external ionising radiation exposures. *Radiat Prot Dosimetry* 2011 ; 147 : 573-92.

Ainsbury EA, Moquet J, Rothkamm K, *et al.* What radiation dose does the FISH translocation assay measure in cases of incorporated radionuclides for the Southern Urals populations? *Radiat Prot Dosimetry* 2014 ; 159 : 26-33.

Balakrishnan S, Shirsath K, Bhat N, *et al.* Biodosimetry for high dose accidental exposures by drug induced premature chromosome condensation (PCC) assay. *Mutat Res* 2010 ; 699 : 11-6.

Barquinero JF, Beinke C, Borrás M, *et al.* RENEB biodosimetry intercomparison analyzing translocations by FISH. *Int J Radiat Biol* 2017 ; 93 : 30-5.

Bauchinger M, Braselmann H, Savage JR, *et al.* Collaborative exercise on the use of FISH chromosome painting for retrospective biodosimetry of Mayak nuclear-industrial personnel. *Int J Radiat Biol* 2001 ; 77 : 259-67.

Bazyka D, Finch SC, Ilienko IM, *et al.* Buccal mucosa micronuclei counts in relation to exposure to low dose-rate radiation from the Chernobyl nuclear accident and other medical and occupational radiation exposures. *Environ Health* 2017 ; 16 : 70.

Beinke C, Meineke V. High potential for methodical improvements of FISH-based translocation analysis for retrospective radiation biodosimetry. *Health Phys* 2012 ; 103 : 127-32.

Bhatti P, Doody MM, Preston DL, *et al.* Increased frequency of chromosome translocations associated with diagnostic x-ray examinations. *Radiat Res* 2008 ; 170 : 149-55.

Borghini A, Mercuri A, Turchi S, *et al.* Increased circulating cell-free DNA levels and mtDNA fragments in interventional cardiologists occupationally exposed to low levels of ionizing radiation. *Environ Mol Mutagen* 2015 ; 56 : 293-300.

Bouville A, Beck HL, Simon SL. Doses from external irradiation to Marshall islanders from Bikini and Enewetak nuclear weapons tests. *Health Physics* 2010 ; 99 : 143-56.

Camparoto ML, Ramalho AT, Natarajan AT, *et al.* Translocation analysis by the FISH-painting method for retrospective dose reconstruction in individuals exposed to ionizing radiation 10 years after exposure. *Mutat Res* 2003 ; 530 : 1-7.

Chaizhunosova N, Yang TC, Land C, *et al.* Biodosimetry study in Dolon and Chekoman villages in the vicinity of Semipalatinsk nuclear test site. *J Radiat Res* 2006 ; 47 (suppl A) : A165-9.

Chang WP, Chan CC, Wang JD. ⁶⁰Co contamination in recycled steel resulting in elevated civilian radiation doses: causes and challenges. *Health Phys* 1997 ; 73 : 465-72.

Chenal C, Legue F, Nourgalieva K. Delayed effects of low level acute irradiation and chronic environmental radioactive contamination on DNA lymphocytes of people living in Dolon, a settlement located in the vicinity of the Semipalatinsk nuclear test site (Kazakhstan). *Sci Total Environ* 2006 ; 369 : 91-8.

Degteva MO, Anspaugh LR, Akleyev AV, *et al.* Electron paramagnetic resonance and fluorescence in situ hybridization-based investigations of individual doses for persons living at Metlino in the upper reaches of the Techa River. *Health Phys* 2005 ; 88 : 139-53.

Degteva MO, Vorobiova MI, Tolstykh EI, *et al.* Development of an improved dose reconstruction system for the Techa river population affected by the operation of the Mayak production association. *Radiat Res* 2006 ; 166 : 255-70.

Degteva MO, Shagina NB, Tolstykh EI, *et al.* An approach to reduction of uncertainties in internal doses reconstructed for the Techa river population. *Radiat Prot Dosimetry* 2007 ; 127 : 480-5.

Dobson RL, Straume T, Carrano AV, *et al.* Biological effectiveness of neutrons from Hiroshima bomb replica: results of a collaborative cytogenetic study. *Radiat Res* 1991 ; 128 : 143-9.

Douple EB, Mabuchi K, Cullings HM, *et al.* Long-term radiation-related health effects in a unique human population: lessons learned from the atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. *Disaster Med Public Health Prep* 2011 ; 5 (suppl 1) : S122-33.

Durante M, Formenti SC. Radiation-induced chromosomal aberrations and immunotherapy: micronuclei, cytosolic DNA, and interferon-production pathway. *Front Oncol* 2018 ; 8 : 192.

Edwards AA, Lindholm C, Darroudi F, *et al.* Review of translocations detected by FISH for retrospective biological dosimetry applications. *Radiat Prot Dosimetry* 2005 ; 113 : 396-402.

Edwards AA, Szułcińska M. A critical survey of fish measurements in populations of the southern Urals. *Radiat Biol Radioecol* 2006 ; 46 : 619-24.

Fenech M, Morley A. Solutions to the kinetic problem in the micronucleus assay. *Cytobios* 1985 ; 43 : 233-46.

Grégoire E, Gruel G, Martin C, *et al.* Impact des facteurs individuels et environnementaux sur le taux d'aberrations chromosomiques de type translocations. Partie 1 : Âge, sexe, tabac, alcool. *Radioprotection* 2010a ; 45 : 153-69.

Grégoire E, Gruel G, Martin C, *et al.* Impact des facteurs individuels et environnementaux sur le taux d'aberrations chromosomiques de type translocations. Partie 2 : agents toxiques liés à une exposition professionnelle. *Radioprotection* 2010b ; 45 : 171-82.

Grégoire E, Roy L, Buard Vr, *et al.* Twenty years of FISH-based translocation analysis for retrospective ionizing radiation biodosimetry. *Int J Radiat Biol* 2018 ; 94 : 248-58.

Gusev BI, Abylkassimova ZN, Apsalikov KN. The Semipalatinsk nuclear test site: a first assessment of the radiological situation and the test-related radiation doses in the surrounding territories. *Radiat Environ Biophys* 1997 ; 36 : 201-4.

Hall J, Jeggo PA, West C, *et al.* Ionizing radiation biomarkers in epidemiological studies – An update. *Mutat Res* 2017 ; 771 : 59-84.

Hamasaki K, Kusunoki Y, Nakashima E, *et al.* Clonally expanded T lymphocytes from atomic bomb survivors in vitro show no evidence of cytogenetic instability. *Radiat Res* 2009 ; 172 : 234-43.

Hatch M, Cardis E. Somatic health effects of Chernobyl: 30 years on. *Eur J Epidemiol* 2017 ; 32 : 1047-54.

Hayashi T, Morishita Y, Khattree R, *et al.* Evaluation of systemic markers of inflammation in atomic-bomb survivors with special reference to radiation and age effects. *FASEB J* 2012 ; 26 : 4765-73.

Hayata I, Kanda R, Minamihisamatsu M, *et al.* Cytogenetical dose estimation for 3 severely exposed patients in the JCO criticality accident in Tokai-mura. *J Radiat Res* 2001 ; 42 Suppl : S149-55.

Hristova R, Hadjidekova V, Grigorova M, *et al.* Chromosome analysis of nuclear power plant workers using fluorescence in situ hybridization and Giemsa assay. *J Radiat Res* 2013 ; 54 : 832-9.

Hsieh WA, Lucas JN, Hwang JJ, *et al.* Biodosimetry using chromosomal translocations measured by FISH in a population chronically exposed to low dose-rate ⁶⁰Co gamma-irradiation. *Int J Radiat Biol* 2001 ; 77 : 797-804.

Huber R, Braselmann H, Kulka U, *et al.* Follow-up analysis of translocation and dicentric frequencies, measured by FISH-chromosome painting in breast cancer patients after partial-body radiotherapy with little bone marrow exposure. *Mutat Res* 1999 ; 446 : 103-9.

IAEA (International Atomic Energy Agency). *Cytogenetic analysis for radiation dose assessment: a manual*. Technical reports series N° 405. Vienna : IAEA, 2001 : 127 p.

IAEA (International Atomic Energy Agency). *Cytogenetic dosimetry: applications in preparedness for and response to radiation emergencies*. Vienna : IAEA, september 2011.

ICRU (International commission on radiation units and measurements). *Retrospective assessment of exposures to ionising radiation*. nuclear technology pub. 2002 : 144 p.

Ilyinskikh NN, Eremich AV, Ivanchuk II, *et al.* Micronucleus test of erythrocytes and lymphocytes in the blood of the Altai region residents living near the Semipalatinsk atomic proving ground. *Mutat Res* 1997 ; 392 : 223-8.

Ilyinskikh NN, Isaeva TM, Ivanchuk II, *et al.* Frequencies of micronucleated lymphocytes and Epstein-Barr virus contamination in Altai region residents living near the Semipalatinsk atomic testing ground. *Environ Mol Mutagen* 1998 ; 31 : 11-7.

Johnson KL, Brenner DJ, Geard CR, *et al.* Chromosome aberrations of clonal origin in irradiated and unexposed individuals: assessment and implications. *Radiat Res* 1999 ; 152 : 1-5.

Johnson RT, Rao PN. Mammalian cell fusion : induction of premature chromosome condensation in interphase nuclei. *Nature* 1970 ; 226 : 717-22.

Jones IM, Galick H, Kato P, *et al.* Three somatic genetic biomarkers and covariates in radiation-exposed Russian cleanup workers of the chernobyl nuclear reactor 6-13 years after exposure. *Radiat Res* 2002 ; 158 : 424-42.

Kaddour A, Colicchio B, Buron D, *et al.* Transmission of induced chromosomal aberrations through successive mitotic divisions in human lymphocytes after in vitro and in vivo radiation. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 3291.

Khvostunov IK, Sevan'kaev AV, Lloyd DC, *et al.* Recent experience in applying the cytogenetic dosimetry assay. *Radiat Meas* 2011 ; 46 : 832-6.

Khvostunov I, Snigiryova G, Moiseenko V, *et al.* A follow-up cytogenetic study of workers highly exposed inside the chernobyl sarcophagus. *Radiat Prot Dosimetry* 2015 ; 167 : 405-18.

Kleinerman RA, Romanyukha AA, Schauer DA, *et al.* Retrospective assessment of radiation exposure using biological dosimetry: chromosome painting, electron paramagnetic resonance and the glycophorin a mutation assay. *Radiat Res* 2006 ; 166 : 287-302.

Kodama Y, Ohtaki K, Nakano M, *et al.* Clonally expanded T-cell populations in atomic bomb survivors do not show excess levels of chromosome instability. *Radiat Res* 2005 ; 164 : 618-26.

Krestinina LY, Preston DL, Ostroumova EV, *et al.* Protracted radiation exposure and cancer mortality in the Techa river cohort. *Radiat Res* 2005 ; 164 : 602-11.

Kulka U, Ainsbury L, Atkinson M, *et al.* Realising the European network of biodosimetry (RENEB). *Radiat Prot Dosimetry* 2012 ; 151 : 621-5.

Kulka U, Abend M, Ainsbury E, *et al.* RENEb – Running the European network of biological dosimetry and physical retrospective dosimetry. *Int J Radiat Biol* 2017 ; 93 : 2-14.

Lamadrid AI, Garcia O, Delbos M, *et al.* PCC-ring induction in human lymphocytes exposed to gamma and neutron irradiation. *J Radiat Res* 2007 ; 48 : 1-6.

Land CE, Bouville A, Apostolaei I, *et al.* Projected lifetime cancer risks from exposure to regional radioactive fallout in the Marshall islands. *Health Phys* 2010 ; 99 : 201-15.

Langlois RG, Akiyama M, Kusunoki Y, *et al.* Analysis of somatic cell mutations at the glycophorin A locus in atomic bomb survivors: a comparative study of assay methods. *Radiat Res* 1993 ; 136 : 111-7.

Lee JK, Han E-A, Lee S-S, Ha, *et al.* Cytogenetic biodosimetry for Fukushima travelers after the nuclear power plant accident : no evidence of enhanced yield of dicentric. *J Radiat Res* 2012, 53 : 876-81.

Lee Y, Kim YJ, Choi YJ, *et al.* Radiation-induced changes in DNA methylation and their relationship to chromosome aberrations in nuclear power plant workers. *Int J Radiat Biol* 2015 ; 91 : 142-9.

Leonhardt EA, Trinh M, Forrester HB, *et al.* Comparisons of the frequencies and molecular spectra of HPRT mutants when human cancer cells were X-irradiated during G1 or S phase. *Radiat Res* 1997 ; 148 : 548-60.

Lin J, Weiss A. T cell receptor signalling. *J Cell Sci* 2001 ; 114 : 243-4.

Lindholm C, Edwards A. Long-term persistence of translocations in stable lymphocytes from victims of a radiological accident. *Int J Radiat Biol* 2004 ; 80 : 559-66.

Lindholm C, Salomaa S, Tekkel M, *et al.* Biodosimetry after accidental radiation exposure by conventional chromosome analysis and FISH. *Int J Radiat Biol* 1996 ; 70 : 647-56.

Lindholm C, Romm H, Stephan G, *et al.* Intercomparison of translocation and dicentric frequencies between laboratories in a follow-up of the radiological accident in Estonia. *Int J Radiat Biol* 2002 ; 78 : 883-90.

Lindholm C, Murphy BP, Bigbee WL, *et al.* Glycophorin A somatic cell mutations in a population living in the proximity of the Semipalatinsk nuclear test site. *Radiat Res* 2004 ; 162 : 164-70.

Lisco H, Conard RA. Chromosome studies on Marshall islanders exposed to fallout radiation. *Science* 1967 ; 157 : 445-7.

Little MP, Kwon D, Doi K, *et al.* Association of chromosome translocation rate with low dose occupational radiation exposures in U.S. radiologic technologists. *Radiat Res* 2014 ; 182 : 1-17.

Liu QJ, Lu X, Zhao H, *et al.* Cytogenetic analysis in 16-year follow-up study of a mother and fetus exposed in a radiation accident in Xinzhou, China. *Mutat Res* 2013 ; 755 : 68-72.

M'kacher R, Maalouf EEL, Ricoul M, *et al.* New tool for biological dosimetry: reevaluation and automation of the gold standard method following telomere and centromere staining. *Mutat Res* 2014 ; 770 : 45-53.

M'kacher R, El Maalouf E, Terzoudi G, *et al.* Detection and automated scoring of dicentric chromosomes in nonstimulated lymphocyte prematurely condensed chromosomes after telomere and centromere staining. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015 ; 91 : 640-9.

Matsuoka S, Ballif BA, Smogorzewska A, *et al.* ATM and ATR substrate analysis reveals extensive protein networks responsive to DNA damage. *Science* 2007 ; 316 : 1160-6.

McKenna MJ, Robinson E, Taylor L, *et al.* Chromosome translocations, inversions and telomere length for retrospective biodosimetry on exposed U.S. atomic veterans. *Radiat Res* 2019 ; 191 : 311-22.

Mikhalevich LS, De Zwart FA, Perepetskaya GA, *et al.* Radiation effects in lymphocytes of children living in a Chernobyl contaminated region of Belarus. *Int J Radiat Biol* 2000 ; 76 : 1377-85.

Mothersill C, Seymour C. Radiation-induced bystander effects and adaptive responses: the Yin and Yang of low dose radiobiology? *Mutat Res* 2004 ; 568 : 121-8.

Nakachi K, Hayashi T, Hamatani K, *et al.* Sixty years of follow-up of Hiroshima and Nagasaki survivors: current progress in molecular epidemiology studies. *Mutat Res* 2008 ; 659 : 109-17.

Nakamura N, Miyazawa C, Sawada S, *et al.* A close correlation between electron spin resonance (ESR) dosimetry from tooth enamel and cytogenetic dosimetry from lymphocytes of Hiroshima atomic-bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 1998 ; 73 : 619-27.

Nakamura N, Hirai Y, Kodama Y, *et al.* Cytogenetic reconstruction of gamma-ray doses delivered to atomic bomb survivors: dealing with wide distributions of photon energies and contributions from hematopoietic stem/progenitor cells. *Radiat Res* 2017 ; 188 : 412-8.

Nakano M, Kodama Y, Ohtaki K, *et al.* Detection of stable chromosome aberrations by FISH in A-bomb survivors: comparison with previous solid Giemsa staining data on the same 230 individuals. *Int J Radiat Biol* 2001 ; 77 : 971-7.

Natarajan AT, Santos SJ, Darroudi F, *et al.* ¹³⁷Cesium-induced chromosome aberrations analyzed by fluorescence in situ hybridization: eight years follow up of the Goiânia radiation accident victims. *Mutat Res* 1998 ; 400 : 299-312.

Pantelias GE, Maillie HD. The use of peripheral blood mononuclear cell prematurely condensed chromosomes for biological dosimetry. *Radiat Res* 1984 ; 99 : 140-50.

Pantelias GE, Maillie HD. Direct analysis of radiation-induced chromosome fragments and rings in unstimulated human peripheral blood lymphocytes by means of the premature chromosome condensation technique. *Mutat Res* 1985 ; 149 : 67-72.

Patterson AD, Li H, Eichler GS, *et al.* UPLC-ESI-TOFMS-based metabolomics and gene expression dynamics inspector self-organizing metabolomic maps as tools for understanding the cellular response to ionizing radiation. *Anal Chem* 2008 ; 80 : 665-74.

Paul S, Amundson SA. Development of gene expression signatures for practical radiation biodosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 71 : 1236-44.

Pearce N, Prior I, Methven D, *et al.* Follow up of New Zealand participants in British atmospheric nuclear weapons tests in the Pacific. *BMJ* 1990 ; 300 : 1161-6.

Pernot E, Hall J, Baatout S, *et al.* Ionizing radiation biomarkers for potential use in epidemiological studies. *Mutat Res* 2012 ; 751 : 258-86.

Philchenkov AA, Balcer-Kubiczek EK. Molecular markers of apoptosis in cancer patients exposed to ionizing radiation: the post-Chornobyl view. *Exp Oncol* 2016 ; 38 : 224-37.

Pressl S, Edwards A, Stephan G. The influence of age, sex and smoking habits on the background level of fish-detected translocations. *Mutat Res* 1999 ; 442 : 89-95.

Qian QZ, Cao XK, Shen FH, *et al.* Effects of ionising radiation on micronucleus formation and chromosomal aberrations in Chinese radiation workers. *Radiat Prot Dosimetry* 2016 ; 168 : 197-203.

Ramalho AT, Nascimento AC. The fate of chromosomal aberrations in ¹³⁷Cs-exposed individuals in the Goiânia radiation accident. *Health Phys* 1991 ; 60 : 67-70.

Ray FA, Robinson E, McKenna M, *et al.* Directional genomic hybridization : inversions as a potential biodosimeter for retrospective radiation exposure. *Radiat Environ Biophys* 2014 ; 53 : 255-63.

Rodriguez P, Montoro A, Barquinero JF, *et al.* Analysis of translocations in stable cells and their implications in retrospective biological dosimetry. *Radiat Res* 2004 ; 162 : 31-8.

Rybikina VL, Azizova TV, Scherthan H, *et al.* Expression of blood serum proteins and lymphocyte differentiation clusters after chronic occupational exposure to ionizing radiation. *Radiat Environ Biophys* 2014 ; 53 : 659-70.

Sakamoto-Hojo ET. Lessons from the accident with ¹³⁷Cesium in Goiânia, Brazil : contributions to biological dosimetry in case of human exposure to ionizing radiation. *Muta Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2018 ; 836 : 72-7.

Salassidis K, Braselmann H, Okladnikova ND, *et al.* Analysis of symmetrical translocations for retrospective biodosimetry in radiation workers of the Mayak nuclear-industrial complex (Southern Urals) using FISH-chromosome painting. *Int J Radiat Biol* 1998 ; 74 : 431-9.

Salomaa S, Lindholm C, Tankimanova MK, *et al.* Stable chromosome aberrations in the lymphocytes of a population living in the vicinity of the Semipalatinsk nuclear test site. *Radiat Res* 2002 ; 158 : 591-6.

Sasaki MS, Nomura T, Ejima Y, *et al.* Experimental derivation of relative biological effectiveness of A-bomb neutrons in Hiroshima and Nagasaki and implications for risk assessment. *Radiat Res* 2008 ; 170 : 101-17.

Schilling-Tóth B, Sándor N, Kis E, *et al.* Analysis of the common deletions in the mitochondrial DNA is a sensitive biomarker detecting direct and non-targeted cellular effects of low dose ionizing radiation. *Mutat Res* 2011 ; 716 : 33-9.

Sevan'kaev AV. Results of cytogenetic studies of the consequences of the Chernobyl accident. *Radiats Biol Radioecol* 2000 ; 40 : 589-95.

Sevan'kaev A, Khvostunov I, Lloyd D, *et al.* The suitability of FISH chromosome painting and ESR-spectroscopy of tooth enamel assays for retrospective dose reconstruction. *J Radiat Res* 2006 ; 47 (suppl A) : A75-80.

Sigurdson AJ, Ha M, Hauptmann M, *et al.* International study of factors affecting human chromosome translocations. *Mutat Res* 2008 ; 652 : 112-21.

Simon SL, Bouville A. Long-term biodosimetry redux. *Radiat Prot Dosimetry* 2016 ; 172 : 244-7.

Simon SL, Bailiff I, Bouville A, *et al.* BiodosEPR-2006 consensus committee report on biodosimetric methods to evaluate radiation doses at long times after exposure. *Radiat Meas* 2007 ; 42 : 948-71.

Simon SL, Bouville A, Kleinerman R. Current use and future needs of biodosimetry in studies of long-term health risk following radiation exposure. *Health Phys* 2010 ; 98 : 109-17.

Simon SL, Bailey SM, Beck HL, *et al.* Estimation of Radiation Doses to U.S. Military Test Participants from Nuclear Testing: A Comparison of Historical Film-Badge Measurements, Dose Reconstruction and Retrospective Biodosimetry. *Radiat Res* 2019 ; 191 : 297-310.

Sotnik NV, Osovets SV, Scherthan H, *et al.* mFISH analysis of chromosome aberrations in workers occupationally exposed to mixed radiation. *Radiat Environ Biophys* 2014 ; 53 : 347-54.

Sotnik NV, Azizova TV, Darroudi F, *et al.* Verification by the FISH translocation assay of historic doses to Mayak workers from external gamma radiation. *Radiat Environ Biophys* 2015 ; 54 : 445-51.

Stephan G, Pressl S, Koshpessova G, *et al.* Analysis of FISH-painted chromosomes in individuals living near the Semipalatinsk nuclear test site. *Radiat Res* 2001 ; 155 : 796-800.

Suto Y. Review of Cytogenetic analysis of restoration workers for Fukushima Daiichi nuclear power station accident. *Radiat Prot Dosimetry* 2016 ; 171 : 61-3.

Suto Y, Momoki H, Miho A, *et al.* Biodosimetry of restoration workers for the Tokyo electric power company (TEPCO) Fukushima Daiichi nuclear power station accident. *Health Phys* 2013 ; 105 : 366-73.

Takahashi T, Fujimori K, Simon SL, *et al.* Thyroid nodules, thyroid function and dietary iodine in the Marshall islands. *Int J Epidemiol* 1999 ; 28 : 742-9.

Takeichi N, Hoshi M, Iida S, *et al.* Nuclear abnormalities in aspirated thyroid cells and chromosome aberrations in lymphocytes of residents near the Semipalatinsk nuclear test site. *J Radiat Res* 2006 ; 47 (suppl A) : A171-7.

Tanaka K, Tchajjunusova NJ, Takatsuji T, *et al.* High incidence of micronuclei in lymphocytes from residents of the area near the Semipalatinsk nuclear explosion test site. *J Radiat Res* 2000 ; 41 : 45-54.

Tanaka K, Iida S, Takeichi N, *et al.* Unstable-type chromosome aberrations in lymphocytes from individuals living near Semipalatinsk nuclear test site. *J Radiat Res* 2006 ; 47 (suppl A) : A159-64.

Tanaka K, Satoh K, Kohda A. Dose and dose-rate response of lymphocyte chromosome aberrations in mice chronically irradiated within a low-dose-rate range after age adjustment. *Radiat Prot Dosimetry* 2014 ; 159 : 38-45.

Tanaka K, Ohtaki M, Hoshi M. Chromosome aberrations in Japanese fishermen exposed to fallout radiation 420-1200 km distant from the nuclear explosion test

site at Bikini Atoll: report 60 years after the incident. *Radiat Environ Biophys* 2016 ; 55 : 329-37.

Taooka Y, Takeichi N, Noso Y, *et al.* Increased T-cell receptor mutation frequency in radiation-exposed residents living near the Semipalatinsk nuclear test site. *J Radiat Res* 2006 ; 47 (suppl A) : A179-81.

Tawn EJ, Whitehouse CA, Holdsworth D, *et al.* Chromosome analysis of workers occupationally exposed to radiation at the Sellafield nuclear facility. *Int J Radiat Biol* 2000 ; 76 : 355-65.

Tawn EJ, Whitehouse CA. Persistence of translocation frequencies in blood lymphocytes following radiotherapy: implications for retrospective radiation biodosimetry. *J Radiol Prot* 2003 ; 23 : 423-30.

Tawn EJ, Curwen GB, Jonas P, *et al.* Chromosome aberrations determined by FISH in radiation workers from the Sellafield nuclear facility. *Radiat Res* 2015 ; 184 : 296-303.

Testa A, Stronati L, Ranaldi R, *et al.* Cytogenetic biomonitoring carried out in a village (Dolon) adjacent to the Semipalatinsk nuclear weapon test site. *Radiat Environ Biophys* 2001 ; 40 : 125-9.

Tolstykh EI, Degteva MO, Vozilova AV, *et al.* Local bone-marrow exposure: how to interpret the data on stable chromosome aberrations in circulating lymphocytes? (some comments on the use of FISH method for dose reconstruction for Techa riverside residents). *Radiat Environ Biophys* 2017 ; 56 : 389-403.

Tucker JD. Low-dose ionizing radiation and chromosome translocations: a review of the major considerations for human biological dosimetry. *Mutat Res* 2008 ; 659 : 211-20.

Tucker JD. Chromosome translocations and assessing human exposure to adverse environmental agents. *Environ Mol Mutagen* 2010 ; 51 : 815-24.

Tucker JD, Breneman JW, Briner JF, *et al.* Persistence of radiation-induced translocations in rat peripheral blood determined by chromosome painting. *Environ Mol Mutagen* 1997a ; 30 : 264-72.

Tucker JD, Tawn EJ, Holdsworth D, *et al.* Biological dosimetry of radiation workers at the Sellafield nuclear facility. *Radiat Res* 1997b ; 148 : 216-26.

Tucker JD, Cofield J, Matsumoto K, *et al.* Persistence of chromosome aberrations following acute radiation: I, PAINT translocations, dicentrics, rings, fragments, and insertions. *Environ Mol Mutagen* 2005 ; 45 : 229-48.

Veremeyeva G, Akushevich I, Pochukhailova T, *et al.* Long-term cellular effects in humans chronically exposed to ionizing radiation. *Health Phys* 2010 ; 99 : 337-46.

Viau M, Testard I, Shim G, *et al.* Global quantification of γ H2AX as a triage tool for the rapid estimation of received dose in the event of accidental radiation exposure. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2015 ; 793 : 123-31.

Vorobiev AI. Acute radiation disease and biological dosimetry in 1993. *Stem Cells* 1997 ; 15 (suppl 2) : 269-74.

Vozilova AV, Shagina NB, Degteva MO, *et al.* Preliminary FISH-based assessment of external dose for residents exposed on the Techa river. *Radiat Res* 2012 ; 177 : 84-91.

Vozilova AV, Shagina NB, Degteva MO, *et al.* FISH analysis of translocations induced by chronic exposure to Sr radioisotopes: second set of analysis of the Techa river cohort. *Radiat Prot Dosimetry* 2014 ; 159 : 34-7.

Vral A, Decorte V, Depuydt J, *et al.* A semi-automated FISH-based micronucleus-centromere assay for biomonitoring of hospital workers exposed to low doses of ionizing radiation. *Mol Med Rep* 2016 ; 14 : 103-10.

Wahab MA, Nickless EM, Najar-M'kacher R, *et al.* Elevated chromosome translocation frequencies in New Zealand nuclear test veterans. *Cytogenet Genome Res* 2008 ; 121 : 79-87.

Wang Q, Rodrigues MA, Repin M, *et al.* Automated triage radiation biodosimetry: Integrating imaging flow cytometry with high-throughput robotics to perform the cytokinesis-block micronucleus assay. *Radiat Res* 2019 ; 191 : 342-51.

Whitehouse CA, Edwards AA, Tawn EJ, *et al.* Translocation yields in peripheral blood lymphocytes from control populations. *Int J Radiat Biol* 2005 ; 81 : 139-45.

Wilke CM, Braselmann H, Hess J, *et al.* A genomic copy number signature predicts radiation exposure in post-Chernobyl breast cancer. *Int J Cancer* 2018 ; 143 : 1505-15.

Ya-anant N, Tiya-pun K, Saiyut K. Radiological accident and incident in Thailand: lesson to be learned. *Radiat Prot Dosimetry* 2011 ; 146 : 111-4.

Yao B, Li Y, Liu G, *et al.* Estimation of the biological dose received by five victims of a radiation accident using three different cytogenetic tools. *Mutat Res* 2013 ; 751 : 66-72.

Yong LC, Sigurdson AJ, Ward EM, *et al.* Increased frequency of chromosome translocations in airline pilots with long-term flying experience. *Occup Environ Med* 2009 ; 66 : 56-62.