

> Jeudi 4 avril

14 h 30 - 15 h 30 Salle Marie Mauron

SESSION PARALLÈLE

> **SANTÉ ENVIRONNEMENT - Radiotoxicologie**

Président: François PAQUET

Responsable de l'axe programme santé environnement

Théo FRÉCHARD - Effets d'une coexposition chimique et radiologique sur les paramètres de toxicité cérébrale *in vivo* chez le rat.

Margot CREVET - Évaluation des effets des rayonnements ionisants sur les abeilles domestiques (*Apis mellifera*), de la molécule à la population.

Florian SALIOU - Effets des doses faibles à modérées de rayonnements ionisants gamma sur le développement de pathologies cardiovasculaires dans l'axe cœur-poumon.

SUJET DE LA THÈSE

Effets d'une coexposition chimique et radiologique sur les paramètres de toxicité cérébrale
in vivo chez le rat

Doctorant :	Théo FRÉCHARD
Date du début de la thèse :	01/10/2021
Laboratoire IRSN :	PSE-SAN/SESANE/LRTOX
Référent IRSN de la thèse :	Chrystelle IBANEZ
Direction de la thèse :	Dmitry KLOKOV/IRSN
École doctorale :	Université Paris Saclay – Innovation thérapeutique : du fondamental à l'appliqué - ED 569
Financement de la thèse :	IRSN

Les expositions subies par un individu au cours de sa vie, y compris professionnelle, peuvent affecter le compartiment cérébral. Les rayonnements ionisants gamma faible-dose de l'exposome des travailleurs du nucléaire posent un questionnement scientifique du fait de la potentielle non-linéarité de leurs effets. Leur exposome professionnel comprend également l'inhalation d'aérosols particulaires. Nous avons choisi le tungstène pour son émergence en tant que contaminant issu du fonctionnement de réacteurs de fusion nucléaire. Ma thèse vise à caractériser si une irradiation gamma faible-dose associée à l'inhalation d'un aérosol particulaire de tungstène produit des effets différentiels sur les paramètres de toxicité cérébrale. Notre sujet est en lien avec les questions 1 et 3 de la stratégie scientifique de l'IRSN.

Des rats mâles adultes sont exposés par inhalation à des particules de tungstène (80mg.m⁻³, 30minutes) et/ou une irradiation gamma corps entier 50mGy (50mGy.min⁻¹). Nos processus cibles de toxicité sont étudiés dans le bulbe olfactif (OB) et le cortex frontal (FC) à 24heures (24H) et 28jours (28J) post-exposition. Les difficultés rencontrées dans ce projet sont logistiques et associées aux contraintes du travail en boîte à gants. Ces contraintes nous obligent à étaler dans le temps les campagnes d'exposition ce qui induit un délai dans l'analyse des échantillons.

Les différences significatives sont observées majoritairement entre les groupes coexposés et les groupes contrôles et sont décrites dans ce paragraphe. Bien qu'aucune modulation de la mort cellulaire ou de la prolifération ne soit mesurée à 24H ou 28J dans OB ou FC, le FC présente une augmentation significative de la densité microgliale à 24H et une diminution à 28J. Parallèlement, une augmentation de la densité et de l'activation microgliale a été observée dans OB à 28J. Ces événements pourraient témoigner d'une migration microgliale de FC vers OB entre 24H et 28J. De plus, la densité d'un phénotype de souffrance neuronale diminue à 24H et augmente à 28J dans FC. On note également une augmentation de l'expression de gènes antioxydants dans FC à 28J suggérant une perturbation du microenvironnement cortical à ce temps post-exposition. Cela induirait une médiation dégradée des stress cellulaires et donc l'augmentation de neurones en souffrance.

En conclusion, nous observons une réponse hétérogène entre OB et FC. C'est la coexposition qui conduit le plus souvent à des différences significatives par rapport aux contrôles et aux stresseurs seuls. Les effets semblent perdurer ou parfois s'inverser jusqu'à 28J, posant ainsi la question de leur persistance au-delà de 28J.

Mots clés : neurotoxicité, coexposition, tungstène, faibles doses, rats.

SUJET DE LA THÈSE

Évaluation des effets des rayonnements ionisants sur les abeilles domestiques (*Apis mellifera*), de la molécule à la population

Doctorante :	Margot CREVET
Date du début de la thèse :	17/10/2022
Laboratoire IRSN :	PSE-ENV / SERPEN / LECO
Référent IRSN de la thèse :	Béatrice GAGNAIRE
Direction de la thèse :	Luc BELZUNCES / INRAE Avignon, UR Abeilles & Environnement
École doctorale :	Aix Marseille Université - Sciences de l'environnement - ED 251
Financement de la thèse :	ANR BEERAD

La contamination radioactive de l'environnement constitue un défi écologique majeur, souligné par les catastrophes de Tchernobyl et Fukushima. Cette réalité souligne l'importance d'approfondir nos connaissances sur les impacts et les risques environnementaux liés à l'irradiation et à la contamination radioactive. Ma thèse se concentre sur l'étude des effets des rayonnements ionisants sur l'abeille domestique, *Apis mellifera*, un choix motivé par l'importance de cet insecte dans les écosystèmes et pour la société, couvrant des aspects économiques, écologiques et scientifiques. L'objectif est d'élargir les connaissances sur les conséquences des rayonnements ionisants à différents niveaux, de la molécule à la population, dans un domaine encore peu documenté. Ce travail répond à la question prioritaire de la Stratégie Scientifique de l'IRSN sur les effets d'une exposition à de faibles doses de rayonnement.

Ma thèse repose sur une approche double, combinant études de terrain et expérimentations en laboratoire. Sur le terrain, l'étude est conduite par le suivi de plusieurs colonies d'abeilles situées à proximité de la centrale nucléaire de Fukushima, dans des zones présentant un gradient de contamination radioactive allant de 0,15/0,30 µGy/h (témoins) à 20/30 µGy/h (fortement contaminés) en passant par 4/6 µGy/h (moyennement contaminés) au sol (suivi d'avril à octobre 2023 puis d'avril à août 2024). Au laboratoire, les expérimentations de 2022 et de 2023 ont permis d'étudier les effets combinés des rayonnements ionisants (14 µGy/h et 14 mGy/h) et de *Nosema ceranae*, un pathogène intestinal commun chez les abeilles afin d'étudier l'effet multistress, ainsi que l'impact des rayonnements sur la dynamique de colonies entières (10, 50, 500 et 5000 µGy/h). Les premiers résultats de l'étude sur l'effet des rayonnements ionisants couplés à *Nosema*, indiquent que *Nosema* réduit la consommation alimentaire et augmente la mortalité chez les abeilles. Toutefois, lorsque les abeilles sont simultanément irradiées et infectées, ces effets ne sont plus significatifs, suggérant une possible interaction antagoniste. Concernant les biomarqueurs, peu de différences physiologiques significatives ont été observées entre les abeilles témoins et celles infectées et/ou irradiées.

En 2024, les expérimentations se pencheront sur la reproduction et le développement larvaire, avec pour fil conducteur l'analyse des effets physiologiques des rayonnements. Cela inclura des dosages enzymatiques pour évaluer la réponse au stress oxydatif, l'intégrité métabolique, les réponses immunitaires et l'activité neuronale. L'objectif est de comparer les résultats obtenus sur le terrain et en laboratoire, afin d'évaluer dans quelle mesure les expérimentations en laboratoire peuvent prédire les observations faites en conditions naturelles.

Mots clés : *Apis mellifera*, rayonnements ionisants, biomarqueurs, approche combinée terrain, laboratoire.

SUJET DE LA THÈSE

Effets des doses faibles à modérées de rayonnements ionisants gamma
sur le développement de pathologies cardiovasculaires dans l'axe cœur-poumon

Docteurant :	Florian SALIOU
Date du début de la thèse :	01 / 10 / 2021
Laboratoire IRSN :	PSE-SAN / SESANE / LRTOX
Référent IRSN de la thèse :	Virginie MONCEAU
Direction de la thèse :	Éric MOREL / université Paris Saclay
École doctorale :	Université Paris Saclay – Innovation thérapeutique : du fondamental à l'appliqué - ED 569
Financement de la thèse :	IRSN

De nos jours les conséquences des doses faibles à modérées (<0,5Gy) de rayonnements ionisants sur le système cardiovasculaire restent débattues avec seulement quelques études épidémiologiques montrant pour des doses supérieures ou égales à 0,5Gy des insuffisances cardiaques, des arythmies ainsi qu'un remodelage vasculaire cardiaque et pulmonaire. Les incertitudes principalement dû à un manque de données biologiques sur les effets des faibles doses (FD) concernent les populations exposées dans les zones irradiées ainsi que les travailleurs du nucléaire. Cette étude intègre la question 1 de la stratégie scientifique de l'IRSN qui vise à étudier les effets d'une exposition aux FD. Notre hypothèse d'étude est qu'une exposition à une dose inférieure à 0,5Gy de rayonnements ionisants gamma induirait également le développement de pathologies cardiovasculaires via un remodelage tissulaire cardiaque et pulmonaire à long terme.

Nous avons irradié des souris mâles C57BL/6J à des doses uniques de rayons gamma (Césium 137) allant de 0,25 à 2Gy avec l'étude à 3 mois post-exposition de la fonction cardiaque (EchoDoppler), du remodelage tissulaire (coloration rouge Sirius) ainsi que des voies de signalisations (Western-blot). Les paramètres vasculaires pulmonaires ont été déterminés par l'évaluation de la mesure de la pression artérielle pulmonaire via le ventricule droit et du pourcentage de muscularisation des vaisseaux supérieurs à 100µm (Immunofluorescence).

Les résultats de l'EchoDoppler montrent une diminution de la performance cardiaque par une réduction de la fraction d'éjection pour toutes les doses d'expositions (diminution de 10% ; $p < 0,05$), une diminution de la contractilité cardiaque (diminution de 5% à 0,25 et 0,5Gy ; $p < 0,05$) ainsi qu'une augmentation à la susceptibilité aux fibrillations atriales (pour les irradiées ; $p < 0,05$). Au niveau tissulaire, nous observons une fibrose interstitielle radio-induite (0,5 et 2Gy ; $p < 0,001$). Les résultats des Western-Blot montrent une diminution de l'expression de protéines impliquées dans la conduction et le système nerveux cardiaque (Connexines 43 et Tyrosine Hydroxylase à 0,25Gy ; $p < 0,001$) et une augmentation de protéines impliquées dans la propagation de l'influx nerveux (Synapsine pour les irradiées ; $p < 0,01$) ; ces modifications d'expression pourraient expliquer la diminution de la performance cardiaque. Concernant les paramètres pulmonaires, l'augmentation de la pression pulmonaire (pour les irradiées ; $p < 0,05$) semble corrélée à l'augmentation de la muscularisation vasculaire (0,5 et 2Gy ; $p < 0,05$). En conclusion, cette étude montre pour la première fois des altérations fonctionnelles et moléculaires (dès 0,25Gy) à l'origine des pathologies cardiovasculaires (tels que les arythmies).

Mots clés : cœur, faibles doses, vasculaires, poumons, rayonnements ionisants.