

Thèses remarquées

Étude mécaniste du dépôt sec d'aérosols sur les couverts végétaux. Alexandre Petroff.

Thèse de doctorat de l'université Aix-Marseille II, spécialité : Mécanique des fluides, soutenue le 15 avril 2005, laboratoire d'accueil : IRPHE – Technopôle Château Gombert (Marseille), directeur de thèse : Fabien Anselmet, IRPHE, responsable IRSN : Marc-André Gonze.

Ce travail de thèse s'inscrit dans le contexte de la radioprotection, dans la mesure où il vise à promouvoir une meilleure compréhension des différents mécanismes impliqués dans le dépôt sec d'aérosols atmosphériques, radioactifs notamment, sur des couverts végétaux. Il a comme objectif majeur d'améliorer la prévision de la vitesse de dépôt en tenant compte des caractéristiques morphologiques du couvert végétal, des caractéristiques de l'écoulement atmosphérique porteur et des caractéristiques de l'aérosol. Ces derniers couvrent une gamme de tailles s'étendant sur quatre ordres de grandeurs, depuis les aérosols fins, submicroniques, jusqu'au particules biotiques de l'ordre de 100 μm . Une attention soutenue est donnée à la gamme dite d'accumulation (0,08-2 μm), sur laquelle les radionucléides se fixent préférentiellement.

Une analyse bibliographique exhaustive des mesures de dépôt sec à l'échelle du couvert végétal (*in situ*), ou à l'échelle du rameau (en soufflerie), montre la cohérence d'ensemble des résultats malgré leur inévitable variabilité, plus particulièrement prononcée pour les couverts forestiers ou dans la gamme d'accumulation. Il ressort en effet que l'évolution de la vitesse de dépôt sec est étroitement liée à l'inertie des particules, à la vitesse de friction de l'écoulement porteur turbulent et aux caractéristiques des éléments foliaires. Par ailleurs, une revue critique des modèles mécanistes existants met en évidence une très grande variété des expressions proposées pour la captation à l'échelle du couvert, notamment pour les mécanismes de diffusion et d'impaction inertielle, bien qu'elles fassent appel aux mêmes nombres adimensionnés. Une inter-comparaison sur deux cas de figure tranchés (culture basse et forêt de conifère) illustre de façon frappante les grands écarts observés entre ces modèles (jusqu'à deux ordres de grandeur pour certaines classes de diamètre).

Ce travail s'attache ensuite à la description d'un modèle de couvert végétal générique tenant compte à la fois de la forme des éléments foliaires et de leur orientation dans l'espace (feuilles et aiguilles). Ce type de méthode, qui repose sur la construction d'une statistique foliaire en nombre par rapport aux paramètres de taille et d'orientation, est couramment utilisé pour la modélisation des transferts radiatifs. Les principales caractéristiques de l'écoulement atmosphérique turbulent au voisinage et au sein d'un couvert végétal, mesurées *in situ* ou déduite par approximation des équations simplifiées de la mécanique de fluides (avec une fermeture du premier ordre), sont ensuite analysées. Il ne s'agit pas d'une revue exhaustive mais de la présentation des seules propriétés susceptibles d'influencer de façon significative le transport et la captation des aérosols, à savoir la vitesse de frottement, la stabilité

THÈSES REMARQUÉES

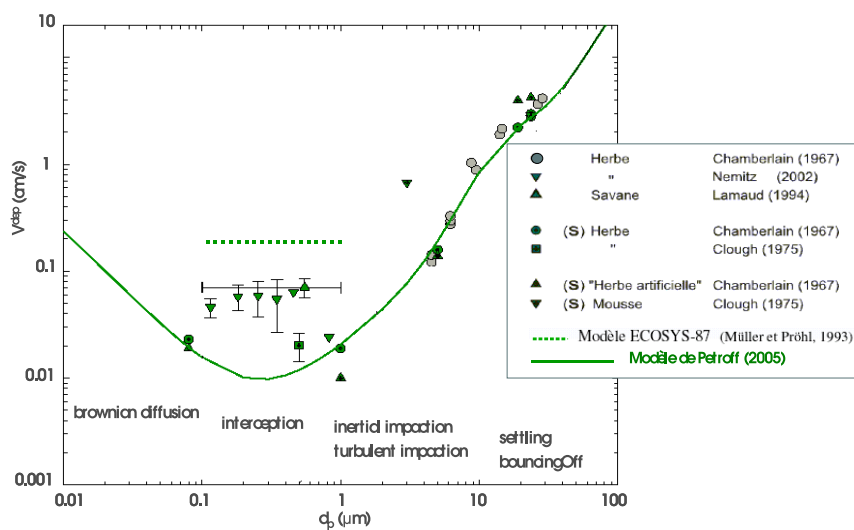


Figure 1 – Comparaison modèles-mesures de vitesse de dépôt sec sur prairie.

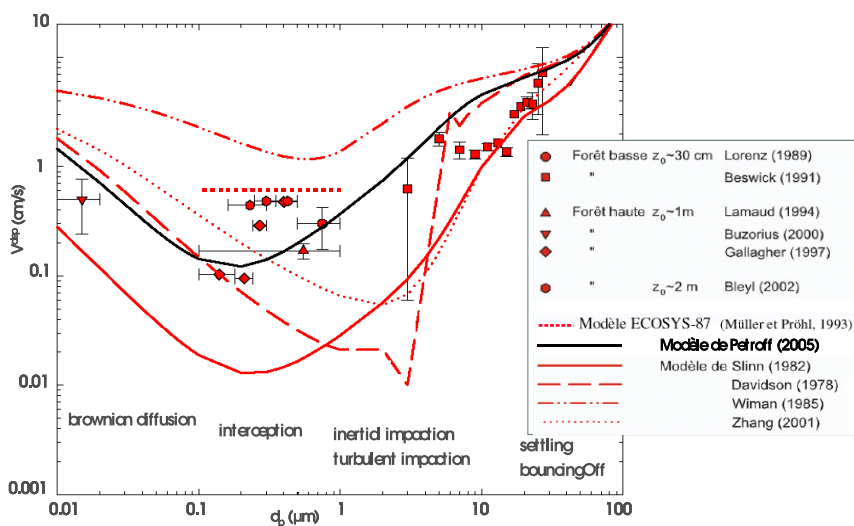


Figure 2 – Comparaison modèles-mesures de vitesse de dépôt sec sur couvert forestier de type épineux.

THÈSES REMARQUÉES

De là, il est établi l'équation de transport associée à une population d'aérosols dans un couvert végétal en considérant, d'une part la présence des obstacles végétaux, d'autre part l'inertie des particules. Cette équation, qui introduit de façon explicite les termes d'interaction entre les surfaces végétales et les aérosols, permet de prévoir, moyennant la paramétrisation mathématique de ces interactions, l'évolution spatio-temporelle des concentrations d'aérosols à l'échelle macroscopique d'un volume représentatif. L'approche proposée pour modéliser ces interactions repose sur un exercice d'*upscaling*, où on déduit un taux de captation macroscopique à partir (i) du taux de captation élémentaire sur les éléments végétaux pris individuellement et (ii) des caractéristiques statistiques de la structure du couvert végétal. Chacun des processus de captation, diffusion brownienne, impaction inertielle, sédimentation, impaction turbulente et interception, fait ensuite l'objet d'une paramétrisation mécaniste fonction des nombres adimensionnés caractéristiques (Reynolds, Stokes, Sherwood, Stokes, etc.). Cette approche originale nécessite des hypothèses classiques, généralement acceptées, comme par exemple l'indépendance des différents mécanismes de captation qui permet leur addition, le repeuplement quasi-instantané du milieu fluide par les aérosols entre les éléments végétaux, et entre autres l'absence de perturbation des concentrations d'aérosols par les sillages aérodynamiques des éléments végétaux.

La qualité des prévisions, les limites du modèle ainsi que sa sensibilité aux paramètres fondamentaux sont enfin mesurées. Les tests effectués dans la situation simple de rameaux exposés dans une soufflerie à un flux d'aérosols démontrent que le modèle prend correctement en compte l'ensemble des processus à l'exception de l'interception qui est surestimée. Dans les conditions plus globales d'un couvert entier (trois campagnes expérimentales), le modèle restitue correctement les vitesses de dépôt dès lors que les informations concernant le couvert et la granulométrie des aérosols sont accessibles (*cf.* Figs. 1 et 2). Compte tenu du caractère général, mécaniste, du modèle proposé, ce dernier est à même de prévoir dans des configurations très diverses (gamme granulométrique étendue, couverts végétaux de tous types) sous réserve que ces dernières aient été caractérisées de manière suffisamment précise.

Effets chimique et radiologique d'une ingestion chronique d'uranium sur le cerveau du rat, Effets sur les neurotransmissions dopaminergique, sérotoninergique et cholinergique. Cyril Bussy. Thèse de doctorat de l'université Paris-VII, Denis Diderot, discipline : Toxicologie, soutenue le 27 septembre 2005, laboratoire d'accueil : Laboratoire de radiotoxicologie expérimentale de l'IRSN, directeur de thèse : C. Amourette, Centre de recherches du Service de santé des armées, responsable IRSN : Pascale Houpert.

Ce travail de thèse s'inscrit dans un vaste programme de radioprotection visant à déterminer les conséquences des expositions chroniques à des radionucléides présents dans l'environnement sur les écosystèmes et la santé de l'homme. L'uranium est un métal lourd présent partout dans l'environnement à l'état de traces. Il présente une toxicité chimique et radiologique. Après contamination chronique par ingestion, il diffuse dans l'ensemble de l'organisme et peut s'accumuler dans le cerveau. Les objectifs de ce travail étaient de déterminer et d'évaluer les effets de l'uranium sur les systèmes de neurotransmission

THÈSES REMARQUÉES

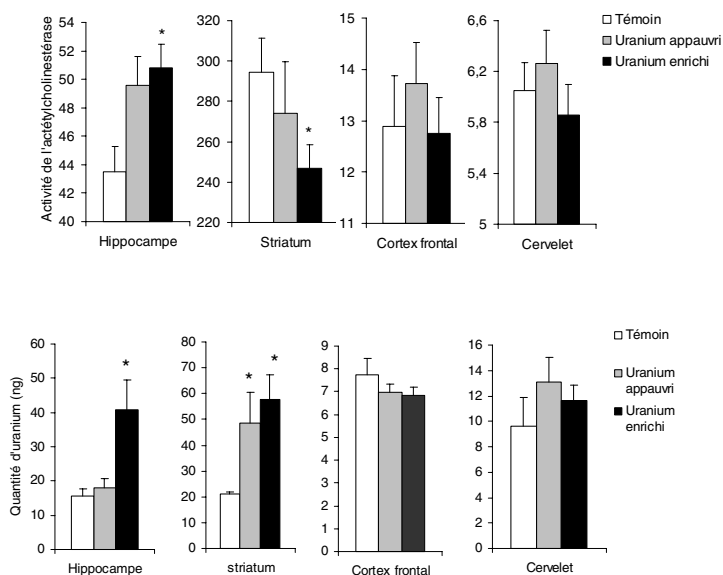


Figure 1 – Activité cholinérasique et quantité d'uranium mesurées dans les structures cérébrales de rats exposés à l'uranium (40 mg L^{-1}) pendant 1,5 mois.

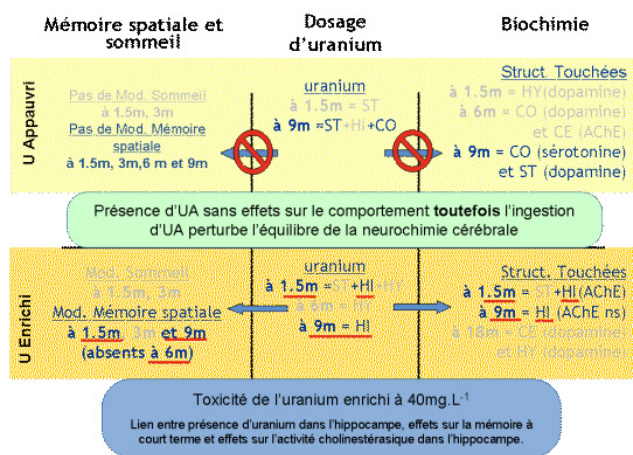


Figure 2 – Synthèse des effets de l'uranium enrichi (UE) et appauvri (UA) après 1,5, 6 et 9 mois d'exposition chronique à la dose de 40 mg L^{-1} sur le comportement, les concentrations en uranium et la biochimie de l'hippocampe (HI), le striatum (ST), l'hypothalamus (HY), le cervelet (CE) et le cortex frontal (CO) chez le rat.

THÈSES REMARQUÉES

dopaminergique, sérotoninergique et cholinergique après ingestion chronique d'uranium appauvri (UA) ou enrichi (UE) et de corrélérer ces effets avec la distribution cérébrale d'uranium. Les animaux ont été contaminés pendant plusieurs mois par de l'eau de boisson supplémentée en uranium à la concentration de 40 mg L^{-1} , ce qui proche des plus fortes concentrations environnementales jamais mesurées, notamment dans l'eau de certains puits dans le sud de la Finlande. Cette approche suit une démarche toxicologique classique qui consiste à mettre en évidence un effet aux plus fortes concentrations puis à diminuer les doses jusqu'à disparition de l'effet, ce qui sera réalisé ultérieurement.

Une analyse bibliographique présente les effets toxiques aigus, sub-chroniques et chroniques d'une ingestion d'uranium, ainsi que la neurotransmission centrale et les systèmes dopaminergiques, sérotoninergiques et cholinergiques. La dernière partie de ce chapitre est spécifiquement consacrée aux effets d'une intoxication à l'uranium sur le système nerveux central : accumulation d'uranium dans les structures cérébrales, toxicité neurologique chez l'homme après contamination accidentelle, données expérimentales (comportemental, EEG) obtenues après contamination aiguë ou chronique. Excepté quelques études sur la jonction neuromusculaire, les travaux sur les effets de la contamination à l'uranium sur la neurotransmission apparaissent, à ce jour, quasi inexistantes, ce qui démontre l'originalité de ce travail de thèse.

Une première étude sur les effets aigus d'une injection *ip* d'uranium appauvri a permis de mettre en évidence une légère variation des rapports entre métabolites et monoamines dans le striatum et l'hippocampe. Une seconde étude sur les effets chroniques à court terme (1,5 mois) de l'uranium appauvri et enrichi montre une accumulation préférentielle d'uranium dans l'hippocampe, le striatum et l'hypothalamus, une légère augmentation de dopamine dans l'hypothalamus, associé dans le cas d'une contamination à l'uranium enrichi à une augmentation d'activité acétylcholinestérase dans le striatum et à une baisse de celle-ci dans l'hippocampe.

Une troisième étude suggère qu'à plus long terme (6 mois), l'uranium appauvri pourrait entraîner des altérations du métabolisme de la dopamine au niveau de l'hippocampe et du cortex frontal, et provoquerait une chute de l'activité acétylcholinestérase du cervelet. Une quatrième étude portant sur une contamination de 9 mois, met en évidence que l'uranium appauvri entraîne dans ces conditions, une baisse du DOPAC (acide 3,4-dihydroxyphényl acétique, un métabolite de la dopamine) dans le striatum associé à une baisse du turnover de la sérotonine dans le cortex frontal. Enfin, une dernière étude montre qu'à très long terme (18 mois), l'uranium enrichi affecte le métabolisme dopaminergique du cervelet et de l'hypothalamus.

La discussion aborde quelques points pertinents, comme les différences entre les impacts d'une exposition aiguë de ceux d'une exposition chronique, ou le caractère progressif des modifications observées, vraisemblablement lié à des interactions entre mise en place de systèmes de défense et altérations liées à l'âge, les variations de l'accumulation cérébrale de l'uranium en fonction d'éventuelles modifications de la barrière hémato-encéphalique. Cette discussion montre l'absence de relation directe entre l'accumulation d'uranium dans les structures cérébrales et les effets sur les monoamines, et au contraire la relation entre accumulation d'uranium enrichi et activité acétylcholinestérase. Enfin, la discussion aborde les

possibles conséquences des modifications biochimiques observées, en considérant des travaux comportementaux effectués dans le même laboratoire. Il en ressort un lien possible entre accumulation d'uranium dans l'hippocampe, modifications de l'activité acétylcholinestérase observées dans cette structure, et trouble de la mémoire. Par contre, il n'y a pas de relations apparentes entre paramètres monoaminergiques observés et effets comportementaux.

Informations complémentaires disponibles sur :

<http://www.irsn.org/scripts/net-science/publigen/content/templates/show.asp?P=2509&L=FR>

Signature moléculaire de la radio-induction dans des tumeurs de la thyroïde développées après radiothérapie. Christine Mallard. Thèse de doctorat de l'université Paris-XI, soutenue le 6 octobre 2005, Laboratoire d'accueil et responsable du suivi : Laboratoire de cancérologie expérimentale CEA/DSV/DRR, Sylvie Chevillard, et UMR 7147 Institut Curie, Bernard Malfoy, directeur de thèse : B. Malfoy.

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation du nombre de cancers de la thyroïde chez les enfants et les adolescents exposés aux rayonnements ionisants, que ce soit après une exposition interne, comme dans le cas de l'accident de Tchernobyl, ou externe après une radiothérapie. Ces cancers ne présentent pas de différences avec les cancers sporadiques sur le plan histologique. Par ailleurs aucune augmentation de cancers thyroïdiens n'a été mise en évidence chez les individus exposés à l'âge adulte.

Plusieurs études ont rapporté une fréquence élevée de réarrangements du gène RET (RET/PTC) dans les cancers radio-induits tandis que les cancers sporadiques présentent plus fréquemment des mutations activatrices du gène BRAF. Ces altérations semblent en réalité plutôt associées à l'âge du patient lors du diagnostic. L'ensemble de ces données suggère néanmoins que la voie RET-RAS-RAF est une voie majeure dans la tumorigénèse thyroïdienne mais ne permet pas actuellement de faire une distinction claire entre tumeurs radio-induites et tumeurs sporadiques.

Afin de mettre en évidence des marqueurs fiables de la radio-induction, nous avons entrepris l'étude du profil d'expression de séries de tumeurs de la thyroïde radio-induites (3 carcinomes papillaires et 5 adénomes) ou sporadiques (4 carcinomes papillaires et 3 adénomes). Ces tumeurs proviennent de patients traités par radiothérapie. Les réarrangements de RET et les mutations de BRAF ont été recherchés et ne permettent pas de discriminer les tumeurs radio-induites des tumeurs sporadiques.

L'analyse du transcriptome a été réalisée à l'aide des puces à ADN préparées sur la plateforme génomique du CEA à Evry qui permettent d'étudier simultanément l'expression d'environ 6000 gènes. Par ailleurs, des logiciels adaptés à l'analyse de séries limitées de tumeurs ont récemment été développés au CEA. Cette étude nous a permis de mettre en évidence une « signature » de la radio-induction constituée de séries de gènes spécifiquement exprimés dans l'un ou l'autre type de tumeur en fonction de son étiologie. Cette signature comporte 59 gènes exprimés différemment entre les carcinomes radio-induits et les carcinomes sporadiques et 45 gènes dans le cas des adénomes. Une série additionnelle comportant 12 tumeurs d'étiologie masquée a été utilisée afin de tester en aveugle la fiabilité

THÈSES REMARQUÉES

de la signature obtenue. En se basant sur cette signature, une analyse en composantes principales a permis d'identifier correctement l'étiologie de 11 tumeurs (6 adénomes et 5 carcinomes) sur 12, l'étiologie d'un adénome sporadique n'ayant pu être identifiée. Ce résultat démontre la spécificité de la signature trouvée et offre la première démonstration de l'existence d'une signature de la radio-induction dans des tumeurs de la thyroïde.