

Thèse remarquée

Effets d'une contamination chronique à l'uranium sur le système cholinergique : approches *in vivo* et *in vitro*, Hélène Bensoussan. Thèse de l'université Paris-XI, soutenue le 28 septembre 2009, école doctorale 419 : « signalisations, neurosciences, endocrinologie, reproduction », directeur de thèse : Mohammed Taouis, tuteur IRSN : Philippe Lestaevel.

Le programme ENVIRHOM-santé a pour objectif de décrire les phénomènes d'accumulation chronique des radionucléides et déterminer leurs effets sur les organismes vivants. La thématique de cette thèse est d'évaluer les effets sur le système nerveux central induits par la contamination de l'uranium après ingestion chronique chez le rat. L'uranium est un composant naturel de la croûte terrestre. Il est donc présent en faibles quantités dans le sol et l'eau. Son utilisation à des fins civiles ou militaires augmente le risque de dispersion sur les sols et ainsi la probabilité d'ingestion par les populations environnantes. La particularité de l'uranium est qu'il possède une double toxicité : à la fois chimique, puisque c'est un métal lourd, et radiologique, en tant qu'émetteur alpha. Des études préliminaires ont montré que l'uranium peut s'accumuler dans le cerveau et induire des troubles du comportement chez des rongeurs adultes contaminés de façon chronique à l'uranium. Le but de ce travail a d'abord été de déterminer si l'action centrale de l'uranium peut passer par une perturbation du système cholinergique. Ces travaux montrent que l'acétylcholine et son enzyme de dégradation, *i.e.* l'acétylcholinestérase, sont diminuées respectivement de -22 % et -18 % dans le cortex des animaux contaminés à l'uranium à la dose de 40 mg L⁻¹ pendant 1,5 mois (Bensoussan *et al.*, 2009). Par ailleurs, étant donné la vulnérabilité bien connue du cerveau immature, le second but de ce travail a été d'évaluer les effets d'une ingestion chronique d'uranium sur le comportement et le métabolisme cholinergique de rongeurs contaminés dès la naissance. Après 2 mois de contamination, un déficit de la mémoire à moyen terme associée à une diminution du taux cortical d'acétylcholine (-14 %) sont observés. Ces travaux *in vivo* ont également démontré que les effets de l'uranium sont dépendants de la structure cérébrale (cortex > hippocampe), du modèle animal (post-natal > adulte), du temps d'exposition (sub-chronique > chronique), de la dose et de l'isotopie de l'uranium. Puis, au vu de ces résultats, une étude de l'action neurotoxique de l'uranium sur un modèle cellulaire neuronal a été envisagée. Cette étude *in vitro* souligne un seuil de cytotoxicité de l'uranium à 500 µM à 24 h ainsi que la présence de précipités intracellulaires d'uranium. En conclusion, ces résultats démontrent qu'au sein du système nerveux central, le système cholinergique est perturbé par l'exposition chronique à l'uranium et que ces perturbations peuvent être en lien avec les modifications comportementales observées. Ces résultats ouvrent une voie sur la compréhension des mécanismes de la neurotoxicité de l'uranium.

RÉFÉRENCE

Bensoussan H., Grancolas L., Dhieux-Lestaevel B., Delissen O., Vacher C.M., Dublineau I., Voisin P., Gourmelon P., Taouis M., Lestaevel P. (2009) Heavy metal uranium affects the brain cholinergic system in rat following sub-chronic and chronic exposure, *Toxicology* **261**, 59-67.