

Thèses remarquées

Optimisation des programmes de surveillance de la contamination interne par l'étude des incertitudes liées à l'évaluation dosimétrique. Estèlle Davesne. Thèse de l'université Paris XI, Orsay, soutenue le 14 septembre 2010, École doctorale MIPEGE, encadrée par Éric Blanchardon, sous la direction de François Paquet. Laboratoire d'accueil : Laboratoire d'évaluation de la dose interne, IRSN, DRPH/SDI/LEDI, Fontenay-aux-Roses.

En vue d'optimiser la protection des travailleurs vis-à-vis des rayonnements ionisants, la réglementation française impose des limites de dose et une démarche de réduction progressive de l'exposition, dans la continuité des recommandations de la Commission internationale de protection radiologique. Afin de vérifier le respect des limites et contraintes de dose lorsqu'un risque de contamination interne existe, des programmes de surveillance sont mis en place par des mesures radiotoxicologiques périodiques. Cependant, des incertitudes dans l'interprétation dosimétrique de ces mesures sont introduites par leur variabilité propre et par la connaissance incomplète des conditions de contamination.

Ces incertitudes ont été prises en compte par des techniques statistiques classiques, bayésienne et possibiliste. La méthodologie développée a été appliquée à l'évaluation de l'exposition potentielle lors de la fabrication du combustible nucléaire et dans les mines d'uranium (Davesne *et al.*, 2009), ainsi qu'à l'analyse du programme de surveillance des travailleurs des ateliers de purification du plutonium du site AREVA NC de La Hague. Une étude approfondie de l'absorption pulmonaire du plutonium a été réalisée afin de modéliser sa variabilité (Davesne *et al.*, 2010a).

À partir du seuil de décision du comptage nucléaire, la dose minimale détectable (DMD) par le programme avec un niveau de confiance donné peut être calculée à l'aide du logiciel « optimisation des programmes de surveillance de la contamination interne » (OPSCI) (Davesne *et al.*, 2010b). Elle s'avère un support utile à l'optimisation des programmes de surveillance, en recherchant le meilleur compromis entre leur sensibilité et leur coût (Davesne *et al.*, 2010c).

Références

- Davesne E., Chojnacki E., Paquet F., Blanchardon E. (2009) Modelling the imprecision in prospective dosimetry of internal exposure to uranium, *Health Phys.* **96** (2), 144-154.
- Davesne E., Paquet F., Ansoborlo E., Blanchardon E. (2010a) Absorption of plutonium compounds in the respiratory tract, *J. Rad. Prot.* **30**, 5-21.
- Davesne E., Casanova P., Chojnacki E., Paquet F., Blanchardon E. (2010b) Integration of uncertainties into internal contamination monitoring, *Health Phys.* **99** (4), 517-522.
- Davesne E., Casanova P., Chojnacki E., Paquet F., Blanchardon E. (2010c) Optimisation of internal contamination monitoring programme by integration of uncertainties, *Radiat. Prot. Dosim.*, sous presse.

Étude des mécanismes mis en jeu lors d'une exposition à l'uranium appauvri sur le système de détoxification *in vivo* et *in vitro*. Caroline Rouas. Thèse de l'université de Paris XI, Faculté de Pharmacie de Châtenay Malabry, École doctorale « Innovation thérapeutique : du fondamental à l'appliqué » (ED 425), soutenue le 1^{er} octobre 2010. Responsable scientifique IRSN : Yann Guéguen. Directeur de thèse : Pr. Marc Pallardy, Université Paris XI. Laboratoire d'accueil : Laboratoire de radiotoxicologie expérimentale, IRSN/DRPH/SRBE, Fontenay-aux-Roses.

L'uranium est un métal lourd naturellement présent dans la croûte terrestre. L'utilisation d'uranium appauvri (UA) à des fins civiles et militaires participe à la dispersion de cet élément dans l'environnement. La population générale y est ainsi potentiellement exposée à long terme et ce par ingestion. Il est bien décrit que le rein est la cible privilégiée des effets toxiques de l'uranium après exposition aiguë. Cependant, les effets d'une exposition chronique à faible dose à l'uranium restent mal connus. Le but de ce travail est de permettre une meilleure évaluation des risques liés à l'exposition chronique des radionucléides sur la santé humaine et notamment sur le foie et le rein (systèmes de détoxification de l'organisme).

In vivo, une exposition chronique des rats à une concentration maximaliste environnementale d'UA n'induit ni une néphrotoxicité ni une sensibilité du rein à exacerber une toxicité rénale induite par la gentamicine (Rouas *et al.*, 2010a). Concernant le foie, l'UA induit des modifications de l'expression de certaines enzymes du métabolisme des xénobiotiques (EMX). Ces modifications sont en corrélation avec une perturbation de la pharmacocinétique du paracétamol lorsque ce dernier est administré à une dose hépatotoxique (Gueguen *et al.*, 2007). Néanmoins, en cas de traitement à une dose « thérapeutique » de paracétamol, l'UA n'induit pas de perturbations majeures de sa pharmacocinétique (métabolisme et élimination) (Rouas *et al.*, 2009).

Les résultats *in vitro* suggèrent que les modifications des EMXs proviennent d'un effet indirect de l'UA couplé à des mécanismes d'adaptation de l'organisme impliquant des acteurs interagissant avec différentes cibles dont les EMXs. Par ailleurs, l'approche *in vitro* souligne le potentiel cytotoxique de l'UA sur les cellules d'origine humaine (rénales et hépatiques) ainsi que la présence du composé dans les cellules. En effet, l'UA, à concentrations proches du seuil de cytotoxicité, est retrouvé sous forme précipitée dans les cellules alors qu'à concentration inférieure, il y est présent sous forme soluble avec une localisation principalement nucléaire mais également cytoplasmique (Rouas *et al.*, 2010b). En conclusion, ces résultats démontrent que l'exposition chronique à une dose environnementale d'uranium induit des modifications d'ordre génique et protéique de certaines EMXs et que ces perturbations peuvent être en lien avec la localisation cellulaire du composé. Ces résultats ouvrent de nouvelles voies de recherche sur la compréhension des mécanismes de la cytotoxicité de l'uranium, de l'entrée du composé dans les cellules et des effets sur la régulation de l'expression génique / protéique des acteurs du système de détoxification.

Références

Gueguen Y., Grandcolas L., Baudelin C., Grison S., Tissandie E., Jourdain J.R., Paquet F., Voisin P., Aigueperse J., Gourmelon P., Souidi M. (2007) Effect of acetaminophen administration to rats chronically exposed to depleted uranium, *Toxicology* **229**, 62-72.

THÈSES REMARQUÉES

- Rouas C., Souidi M., Grandcolas L., Grison S., Baudelin C., Gourmelon P., Pallardy M., Gueguen, Y. (2009) Acetaminophen induces xenobiotic-metabolizing enzymes in rat: Impact of a uranium chronic exposure, *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **28**, 363.
- Rouas C., Stefani J., Grison S., Grandcolas L., Baudelin C., Dublineau I., Pallardy M., Gueguen Y. (2010a) Effect of nephrotoxic treatment with gentamicin on rats chronically exposed to uranium, *Toxicology*, sous presse.
- Rouas C., Bensoussan H., Suhard D., Tessier C., Grandcolas L., Rebière F., Dublineau I., Taouis M., Pallardy M., Lestaavel P., Gueguen Y. (2010b) Distribution of soluble uranium in the nuclear cell compartment at subtoxic concentration, *Chem. Res. Toxicol.*, sous presse.