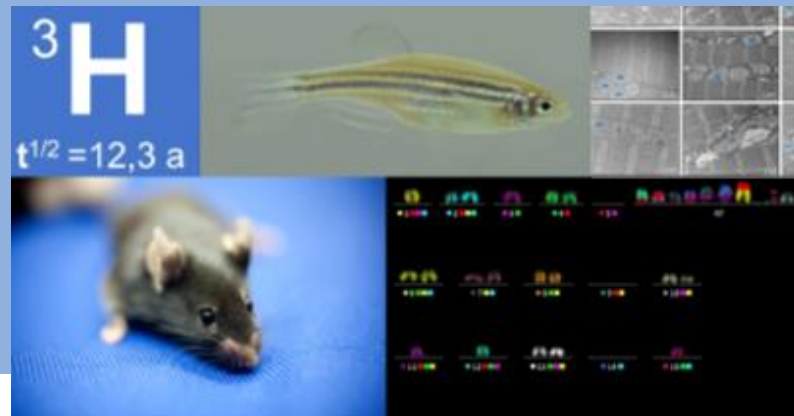


EFFETS DU TRITIUM SUR LE DÉVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

C. ADAM-GUILLERMIN et al.



Contexte et généralités sur les effets des rayonnements ionisants in utero

- Sensibilité des stades de développement de l'embryon et du fœtus en fonction de seuils d'effets (rapports CIPR 90 et 103) :
- **Irradiation pendant la période de pré-implantation (animaux)** : « tout ou rien » : soit effets létaux possibles chez l'embryon (très peu fréquents < 100 mGy) soit développement normal
- **Irradiation pendant la période de développement des organes** : sur la base des études menées sur des animaux, il est considéré qu'il y a une augmentation du taux de malformations à partir d'un seuil de 100 mGy. Chez l'homme, la revue des données sur les survivants des bombardements atomiques de Hiroshima et Nagasaki indique l'induction de retards mentaux après irradiation dans la période de 8 à 15 semaines post-conception, avec un seuil de 300 mGy.



Etat de l'art sur les effets du tritium sur l'embryon et le fœtus

- **Effets sur le développement d'expositions *in utero* par le tritium (rongeurs)** : des effets neurologiques et sur les organes reproducteurs ont été rapportés pour une ingestion chronique de tritium (HTO) à partir des concentrations de $5 \cdot 10^4$ à 10^5 kBq/L (400 – 600 mGy) (UNSCEAR, 2017)
- **Effets sur le développement embryonnaire et larvaire d'expositions au tritium (organismes aquatiques)** : effets développementaux (malformations, mortalité larvaire) observés chez les vertébrés aquatiques, à partir d'une exposition chronique à des concentrations d'HTO de 10^7 à 10^8 kBq/L (quelques dizaines ou centaines de mGy/h) (Adam-Guillermin et al., 2012; ICRP, 2008)

**Bilan : études existantes anciennes et réalisées à des concentrations de HTO très élevées.
Pas d'analyse des mécanismes sous-tendant ces effets**

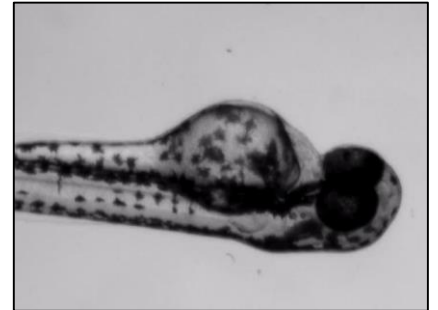
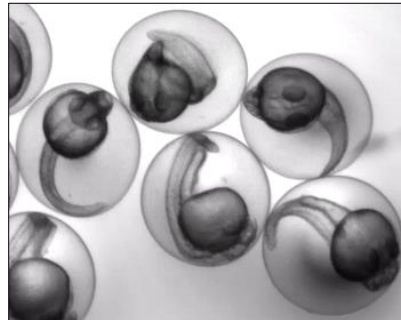
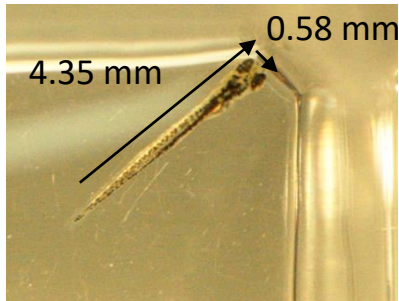
Présentation de l'étude réalisée : modèle biologique

- Poisson zèbre : modèle biologique, largement utilisé en particulier pour le développement

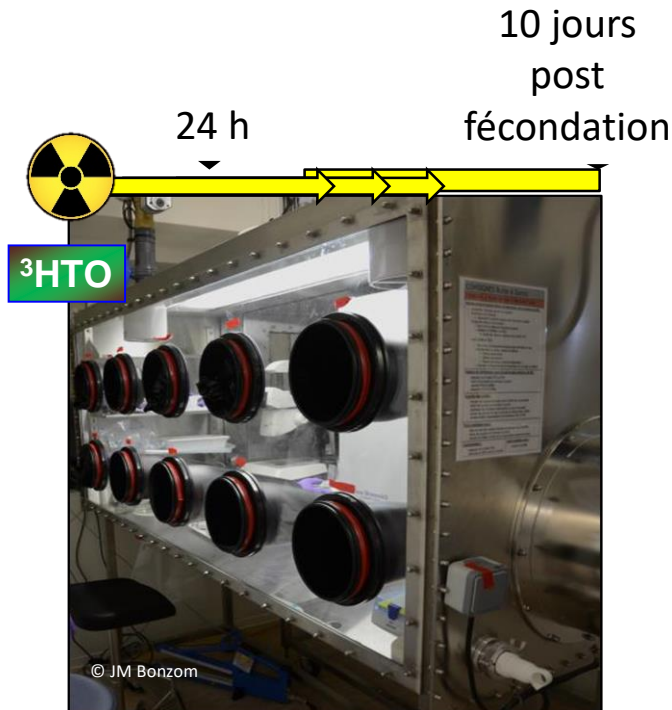
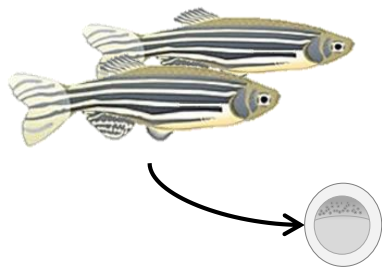
Manipulation aisée (fécondation et développement externe dans œufs transparents)

Temps de génération court (3 mois), très fertile (50 à 300 embryons/ponte)

Génome séquencé (approches génétiques possibles)



Présentation de l'étude réalisée



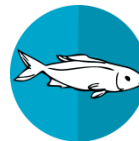
Analyses des gènes par séquençage



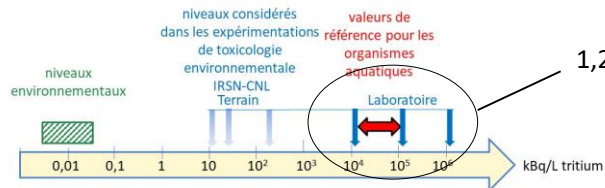
Dommages à l'ADN, paramètres cellulaires



Observation du tissu musculaire

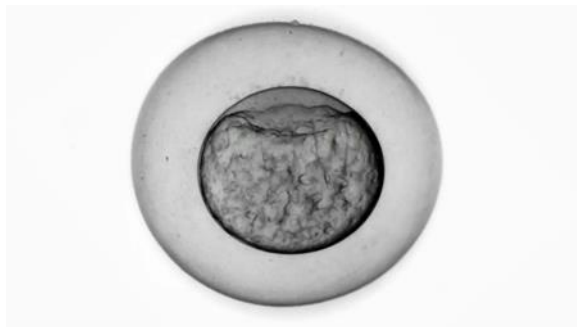


Survie, éclosion, développement, comportement



1,22 10⁴, 1,22 10⁵ et 1,22 10⁶ kBq/L
(40 à 4000 µGy/h)

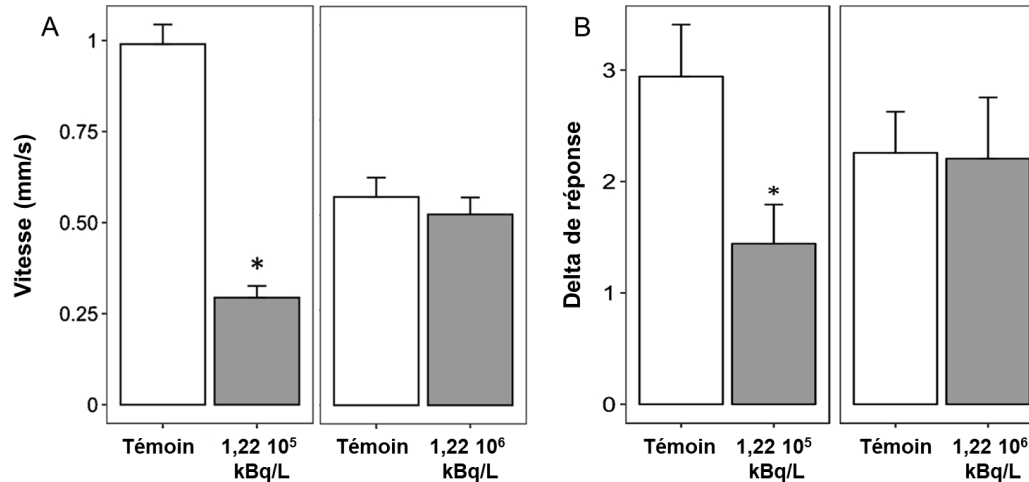
Principaux résultats à l'échelle du poisson entier – analyses du développement



- **Pas d'effet du tritium sur la mortalité, l'éclosion ou le développement embryonnaire jusqu'à une concentration de $1,22 \cdot 10^6$ kBq/L** (aucune malformation, pas de changement du débit cardiaque ou des mouvements spontanés de l'embryon, pas de différence dans l'âge moyen d'éclosion)
- **Paramètres morphologiques modifiés de façon modérée et transitoire** : baisse longueur de la larve (<6%), quantité de réserves globalement augmentée (<20%) ; ces différences disparaissent après 7 jours post-fécondation pour la concentration de $1,22 \cdot 10^4$ kBq/L

Gagnaire et al., 2020 ; Arcanjo et al., 2018, 2020

Principaux résultats à l'échelle du poisson entier – analyses du comportement



- Après 4 jours d'exposition, **baisse de la vitesse de nage** spontanée (figure A) et de nage en réaction à un stimulus tactile (figure B) **uniquement à la concentration de 1,22 10⁵ kBq/L** : probables mécanismes compensatoires à la concentration la plus forte

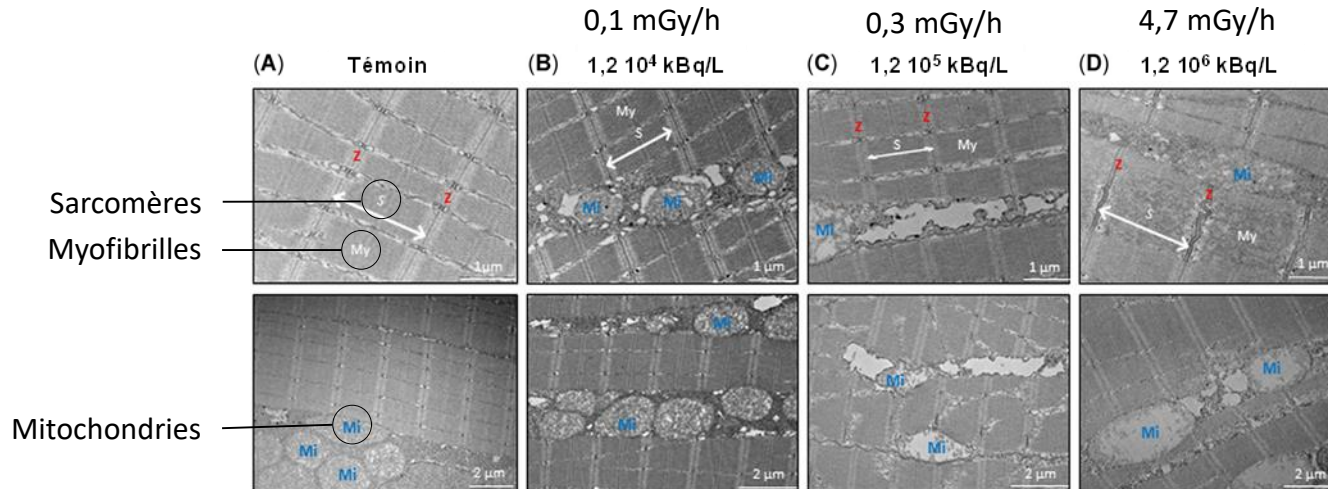
Gagnaire et al., 2020 ; Arcanjo et al., 2018, 2020

Principaux résultats – effet du tritium au niveau tissulaire

Analyses par microscopie électronique du tissu musculaire et des yeux

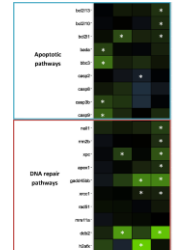
Aucune altération des yeux (transparence de la lentille ou développement de la rétine) : **cohérent avec les données existantes montrant un seuil d'effet sur l'œil à quelques centaines de mGy/h**

Modifications du tissu musculaire (dégradation des myofibrilles et des mitochondries dans les larves de 7 jours)



*Gagnaire et al., 2020 ;
Arcanjo et al., 2018,
2020*

Principaux résultats – effet du tritium sur l’expression des gènes (réponse globale par séquençage)



- Gènes dérégulés dans toutes les conditions (pour tous les groupes exposés et tous les stades de développement) relatifs à la **contraction et à l’assemblage des fibres musculaires, au fonctionnement des yeux, au transport ionique et au stress oxydant**

Arcanjo et al., 2018

Principales conclusions



■ Perturbation du développement des larves de 7 jpf (altération du tissu musculaire et modifications métaboliques) observée à partir de $1,22 \cdot 10^4$ kBq/L. Le comportement de nage est également affecté à la concentration de $1,22 \cdot 10^5$ kBq/L, l'analyse de l'expression des gènes pointant vers des mécanismes liés aux fonctions neuro-musculaires et à la vision. Cette altération comportementale n'est néanmoins pas observée à la dose la plus élevée → **l'ensemble des réponses biologiques analysées a permis d'accroître les connaissances sur les mécanismes d'action du tritium (biomarqueurs potentiels)**



■ Pas d'augmentation de la mortalité ou de malformations chez les stades embryo-larvaires des poissons exposés à de l'HTO jusqu'à $1,22 \cdot 10^6$ kBq/L → **le tritium à des concentrations environnementales, n'affecte pas la survie embryonnaire et n'induit pas de malformations chez les poissons (confirmation des connaissances existantes sur les seuils d'effets observables et valeurs de référence)**

