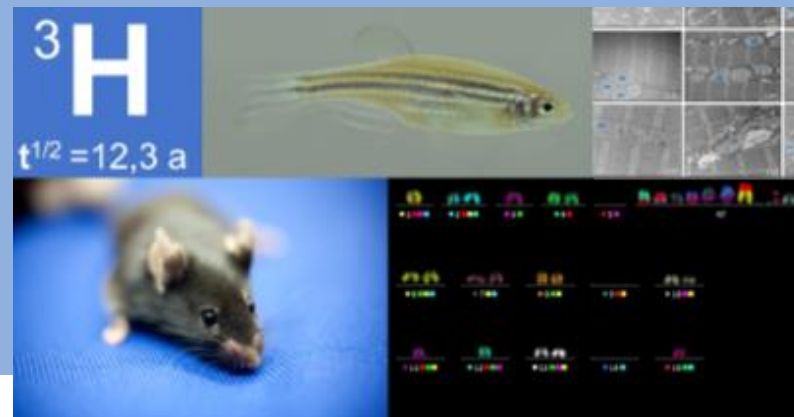


LA TOXICITÉ TISSULAIRE DU TRITIUM

Dmitry Klokov (IRSN) et al.

Journée d'échanges sur les effets
biologiques et sanitaires du tritium

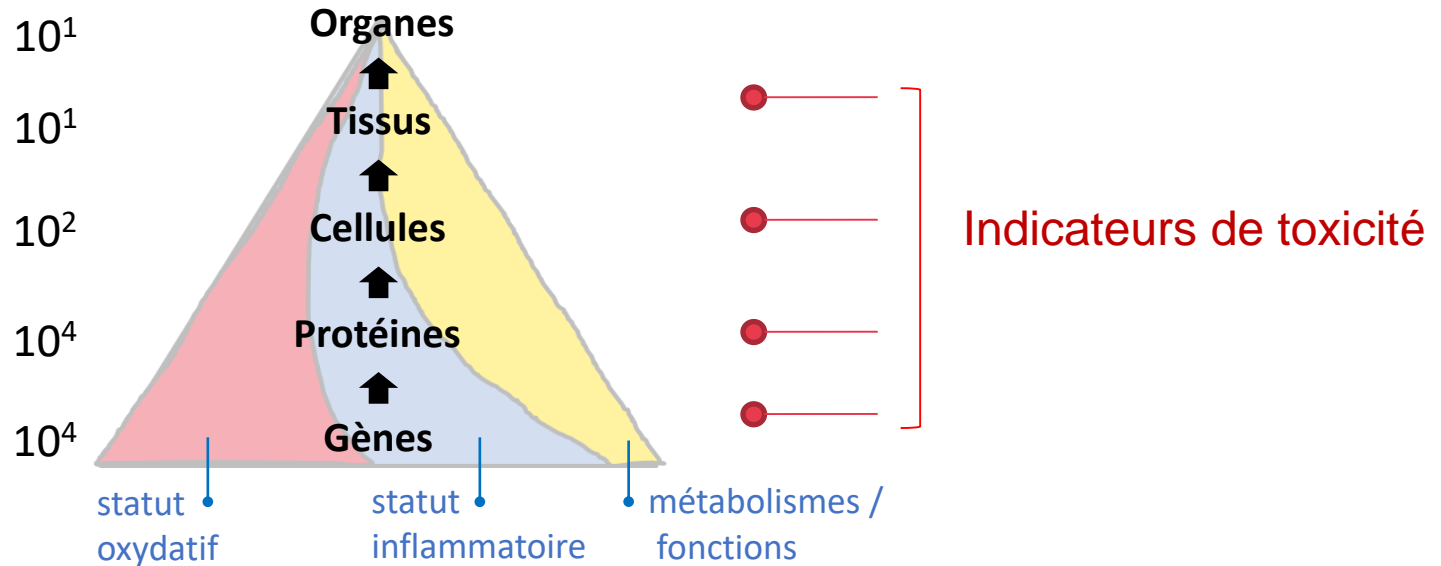
8/07/2021



Contexte et justification de l'étude

- **Les effets non cancéreux** des rayonnements ionisants ont été récemment pris en compte en tant que risque pour la santé (ex : risques cardiovasculaires, neuronaux)
- **Bilan general au sujet du Tritium:**
 - Peu d'études réalisées ces 20 dernières années
 - La plupart sont anciennes (1960-1980) – ex. étude TRITOX (Carsten 1985, USA)
 - Les doses utilisées sont relativement élevées > 10 MBq/L (Yamamoto et al., 1990 ; Little and Lambert, 2008)
 - Effets observés sur la reproduction, le cerveau, la moelle osseuse à des doses élevées (Killen and Carroll, 1989 ; Pareek et al, 1989)
 - Peu ou pas d'effets observés pour des doses plus faibles $\leq 1\text{MBq/L}$ (Carsten 1985)
- **Faiblesses:**
 - Pas d'approche globale (1-2 tissues peu d'observation)
 - Pas d'étude dans la gamme des doses environnementales (kBq/L)
 - Peu d'études sur les effets des expositions chroniques
- **Nécessité d'approfondissement:**
 - Ecotoxicologie: impact sur les écosystèmes qui sont la première cible environnementale d'une pollution
 - Toxicologie: le niveau de toxicité tissulaire dépend du niveau **de stress oxydant**, de **la réponse inflammatoire** et des effets sur **les métabolismes et la fonctionnalité** des organes

MARQUEURS / INDICATEURS DE TOXICITE TISSULAIRE



De nombreux changements observables au niveau moléculaire (pour corriger des problèmes)



Tous les changements moléculaires ne conduisent pas forcément à des dysfonctionnements tissulaires

Modèles expérimentaux

Toxicologie (mammifères : la souris)

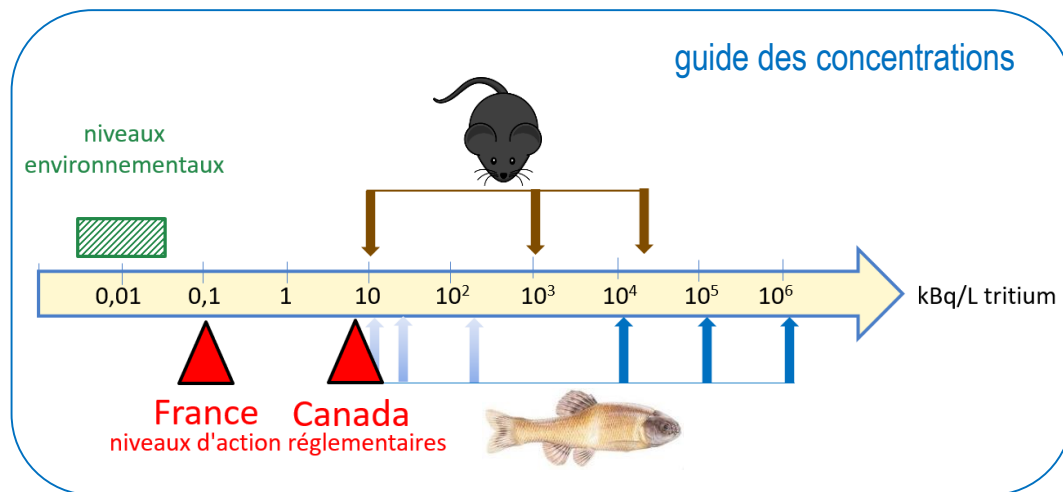


- Cerveau
- Artère aorte
- Intestin
- Foie
- Rate
- Rein
- Sang
- Urine

Ecotoxicologie (le poisson)



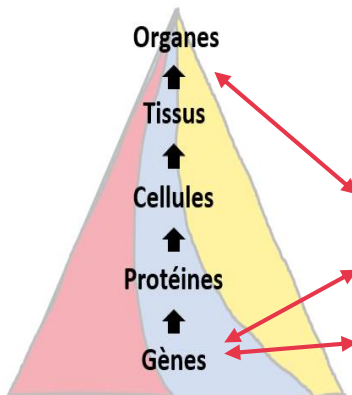
- Cerveau
- Foie
- Rein
- Sang
- Rate



Synthèse des résultats: souris - cerveau



- pas de changement
 ↓ diminution
 ↑ augmentation
 ↑↓ diminution ou augmentation (suivant les marqueurs observés)
 HTO : eau tritiée
 TOL : Tritium Organiquement Lié



Paramètres étudiés	1 mois d'exposition						8 mois d'exposition						
	HTO (kBq/L)			TOL (kBq/L)			HTO (kBq/L)			TOL (kBq/L)			
	10	1x10 ³	2x10 ⁴	10	1x10 ³	2x10 ⁴	10	1x10 ³	2x10 ⁴	10	1x10 ³	2x10 ⁴	
Macroscopique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Oxydation *	-	-	-	-	-	-	-	-	↓	↓	↓	-	-
Fonction/métabolisme *	↓	↓	↓	↓	↓	↓	-	-	-	↓	↑↓	↓	↓

* Les changements observés sont très modérés et se retrouvaient au niveau d'un ou deux marqueurs parmi les nombreux examinés



Le TOL a déclenché une réponse à l'expression génétique supérieure a celle de l'HTO

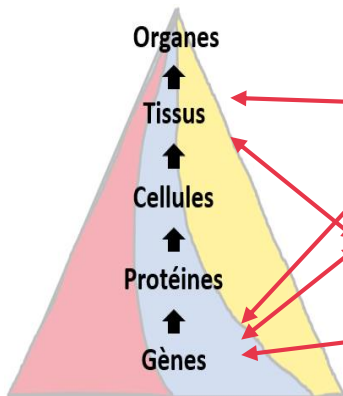
Changements observés à 10 kBq/L d'HTO sont minimes

(Gueguen et al., 2018)

Synthèse des résultats: souris - système vasculaire



Paramètre étudié	1 mois d'exposition						8 mois d'exposition						
	HTO (kBq/L)			TOL (kBq/L)			HTO (kBq/L)			TOL (kBq/L)			
	10	1x10 ³	2x10 ⁴	10	1x10 ³	2x10 ⁴	10	1x10 ³	2x10 ⁴	10	1x10 ³	2x10 ⁴	
Macroscopique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Oxydation	-	-	-	-	-	-	-	↓	-	-	-	-	-
Inflammatoire*	-	-	↑↓	↓	↑	-	-	-	↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓
Fonction/métabolisme*	-	-	-	-	-	-	-	↓	↓	-	↓	↓	↓



* Les changements observés sont très modérés et se retrouvaient au niveau d'un ou deux marqueurs parmi les nombreux examinés ; voir le texte pour plus d'informations.

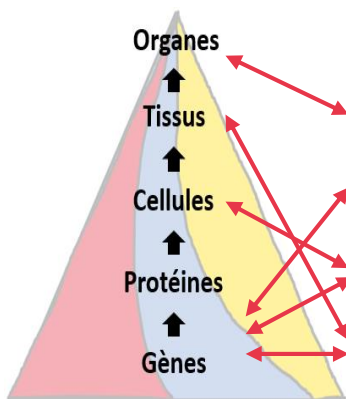


Plus de paramètres ont été affectés par le TOL que par l'HTO

Aucun changement observé à 10 kBq/L d'HTO

(Gueguen et al., 2018)

Synthèse des résultats: souris - système rénal



Paramètre étudié	1 mois d'exposition						8 mois d'exposition					
	HTO (kBq/L)			TOL (kBq/L)			HTO (kBq/L)			TOL (kBq/L)		
	10	1x10 ³	2x10 ⁴	10	1x10 ³	2x10 ⁴	10	1x10 ³	2x10 ⁴	10	1x10 ³	2x10 ⁴
Macroscopique	-	-	-	-	↓	↓	-	-	-	-	-	-
Oxydation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↓	↓	↓
Inflammatoire	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↓	↓
Fonction/métabolisme	-	-	-	-	-	↓	-	↓	-	-	↓	↓



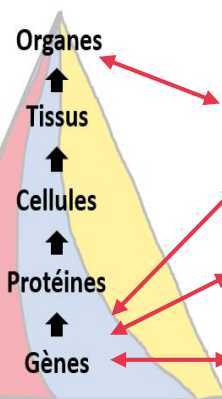
Plus de paramètres ont été affectés par le TOL que par l'HTO
Aucun changement à 10 kBq/L d'HTO

(Gueguen et al., 2018)

Synthèse des résultats: souris – le foie

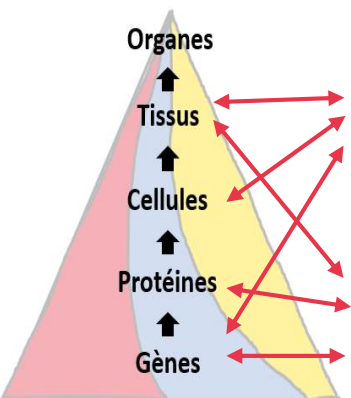
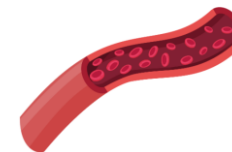


Paramètre étudié	1 mois d'exposition						8 mois d'exposition					
	HTO (kBq/L)			TOL (kBq/L)			HTO (kBq/L)			TOL (kBq/L)		
	10	1x10 ³	2x10 ⁴	10	1x10 ³	2x10 ⁴	10	1x10 ³	2x10 ⁴	10	1x10 ³	2x10 ⁴
Macroscopique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Oxydation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↓
Inflammatoire*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↓	↓	↓
Fonction/ métabolisme *	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-




Aucun changement à 1 mois pour l'HTO et le TOL
À 8 mois, seule la TOL a induit des changements des niveaux inflammatoire et d'oxydation

Synthèse des résultats: souris – système hématopoïétique



Paramètre étudié	1 mois d'exposition						8 mois d'exposition					
	HTO (kBq/L)			TOL (kBq/L)			HTO (kBq/L)			TOL (kBq/L)		
	10	1x10 ³	2x10 ⁴	10	1x10 ³	2x10 ⁴	10	1x10 ³	2x10 ⁴	10	1x10 ³	2x10 ⁴
Macroscopique (nombre de cellules) *	-	-	↓	↓	↓	↓	-	-	↓	-	-	↓
Fonction (fer plasmatique, ferritine, hémoglobine, etc.)	-	-	-	-	↓	-	-	-	-	↓	↓	↓

**, les changements n'ont été observés que dans le nombre de globules rouges, et non dans les autres types de globules sanguins ; #, des indications de légers changements macroscopiques ont été observées au niveau du volume corpusculaire des globules rouges ; @, des changements aléatoires ont été détectés dans un ou deux paramètres sur les nombreux mesurés, ce qui, globalement, n'a pas été qualifié de changement de fonction*



Plus de paramètres ont été affectés par le TOL que par l'HTO

Aucun changement à 10 kBq/L d'HTO

(Bertho et al., 2019)

Résumé

- Relation dose-effet observable
- La plupart des changements se sont produits au niveau des molécules et non des organes
- **À la dose d'HTO de 10 kBq/L:**
 - Peu d'effets dans le modèle de souris
 - Aucun effet dans le modèle de poisson

**EFFET
CONCENTRATION**

**EFFET DUREE
D'EXPOSITION**

- **En général des effets plus forts à 8 mois qu'à 1 mois**
- Certains effets ne perdurent pas dans le temps

**EFFETS TRITIUM
ECOTOX**

- **Aucun changement visible observé**
- **Effets supérieurs après une exposition au TOL**
- Stress oxydant modéré
- Stimulation des mécanismes anti-inflammatoires

- **Réponse biologique faible dans l'ensemble**
- Les systèmes rénal et hématopoïétique sont les plus sensibles
- Le foie et l'intestin sont les moins sensibles

CIBLES BIOLOGIQUES

**FORME CHIMIQUE
(TOL/HTO)**

- **Lorsqu'ils sont détectables, l'effets supérieurs après une exposition au TOL**

Merci de votre attention