

IRSN

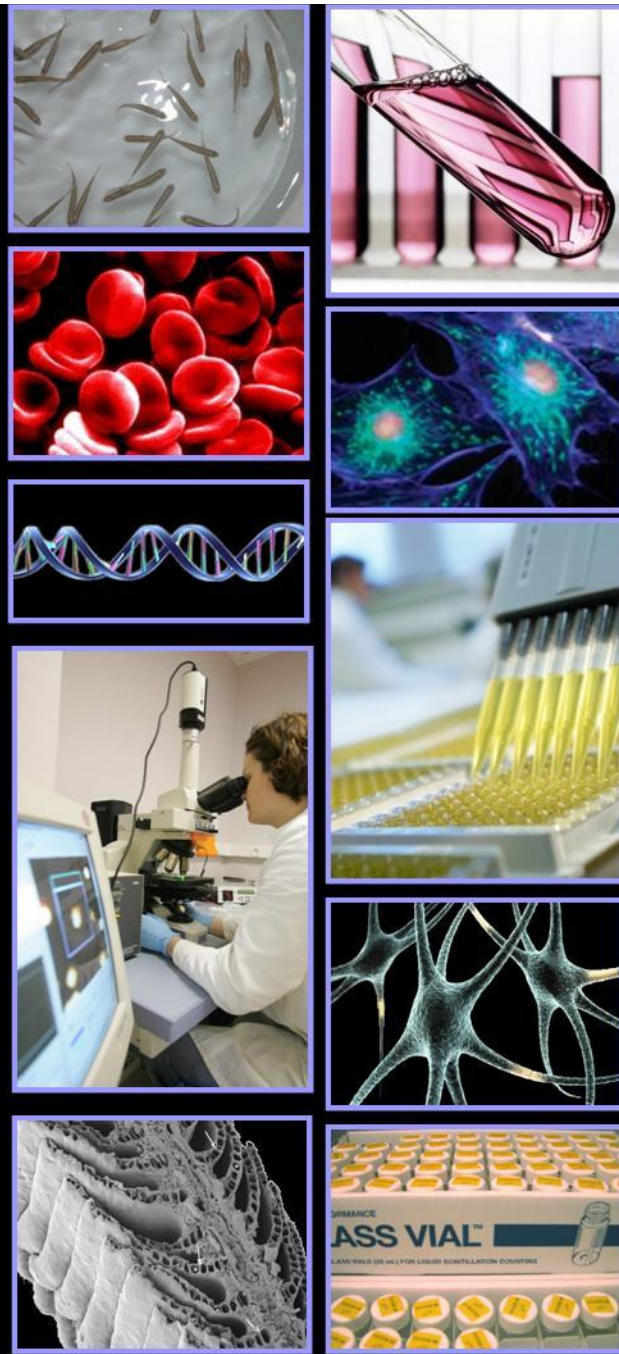
INSTITUT
DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

ÉCOSYSTÈMES CONTINENTAUX
ECCOREV
ET RISQUES ENVIRONNEMENTAUX



De la molécule à la population: utilisation du poisson zèbre, *Danio rerio*, comme modèle pour évaluer les effets biologiques de l'uranium

B. Gagnaire, C. Adam-Guillermin, S. Bourrachot,
S. Barillet, A. Lerebours, S. Augustine, R. Gilbin
Laboratoire de Radioécologie et Ecotoxicologie
Cadarache

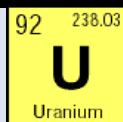


Contexte de la recherche au LRE

- Règlementation : DCE (2000), Grenelle (2007), programmes de biosurveillance

Uranium

U



Double toxicité: chimique >> radiologique

Présent naturellement dans les eaux (2 μg -2 mg/L)

Activités anthropiques augmentent sa concentration



Radioélément

- Objectif : évaluer les effets de l'uranium sur le poisson zèbre

- Programme ENVIRHOM (2001)
- Expositions chroniques, faibles doses
- Echelles : individu et < (cellule, molécule): mécanismes d'action
- Extrapolation aux niveaux > (population, écosystème)

Cycle du combustible,
équipement militaire...

Mines d'uranium

Comprendre les liens entre réponses précoces
subcellulaires et traits d'histoire de vie

Contexte

Approche expérimentale

Résultats

Conclusions

Journées
ECCOREV IRSN 2/16

Modèle biologique : *Danio rerio*, cyprinidé d'eau douce

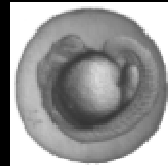
- Représentatif et référence en écotoxicologie : normes internationales

... cycle de vie court, petite taille (3/4 cm), maturité sexuelle à 3 mois, développement embryonnaire externe...

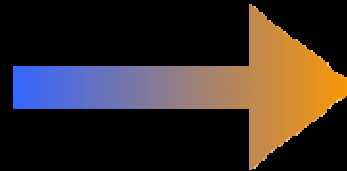


Stades de vie précoces

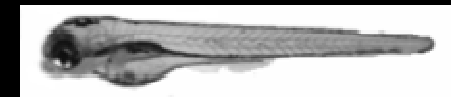
Stade
embryon
(2/3 d)



Eclosion



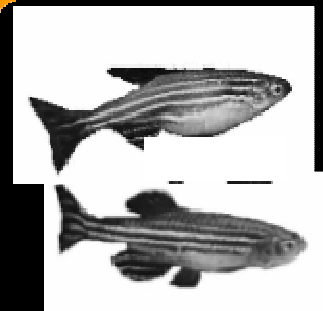
Stade larvaire (9 d)



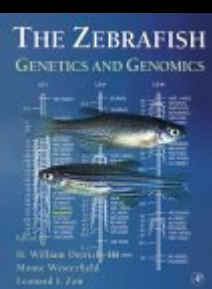
Reproduction

Cycle de vie

Croissance



Stade adulte (75 d)



Stratégie expérimentale

Altération de la structure et du fonctionnement

Extrapolation par modélisation

Abondance, recrutement, classe d'âge

Comportement, croissance, reproduction, cycle de vie

Intégrité tissulaire, histopathologie

Réponses protéiques, mécanismes de défense

Expression de gènes, dommages à l'ADN

Ecosystème

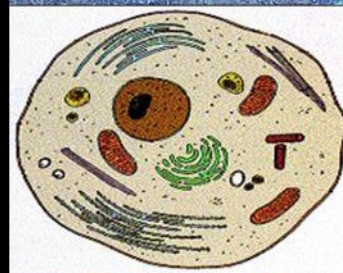
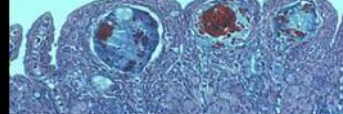
Population

Organisme

Tissu

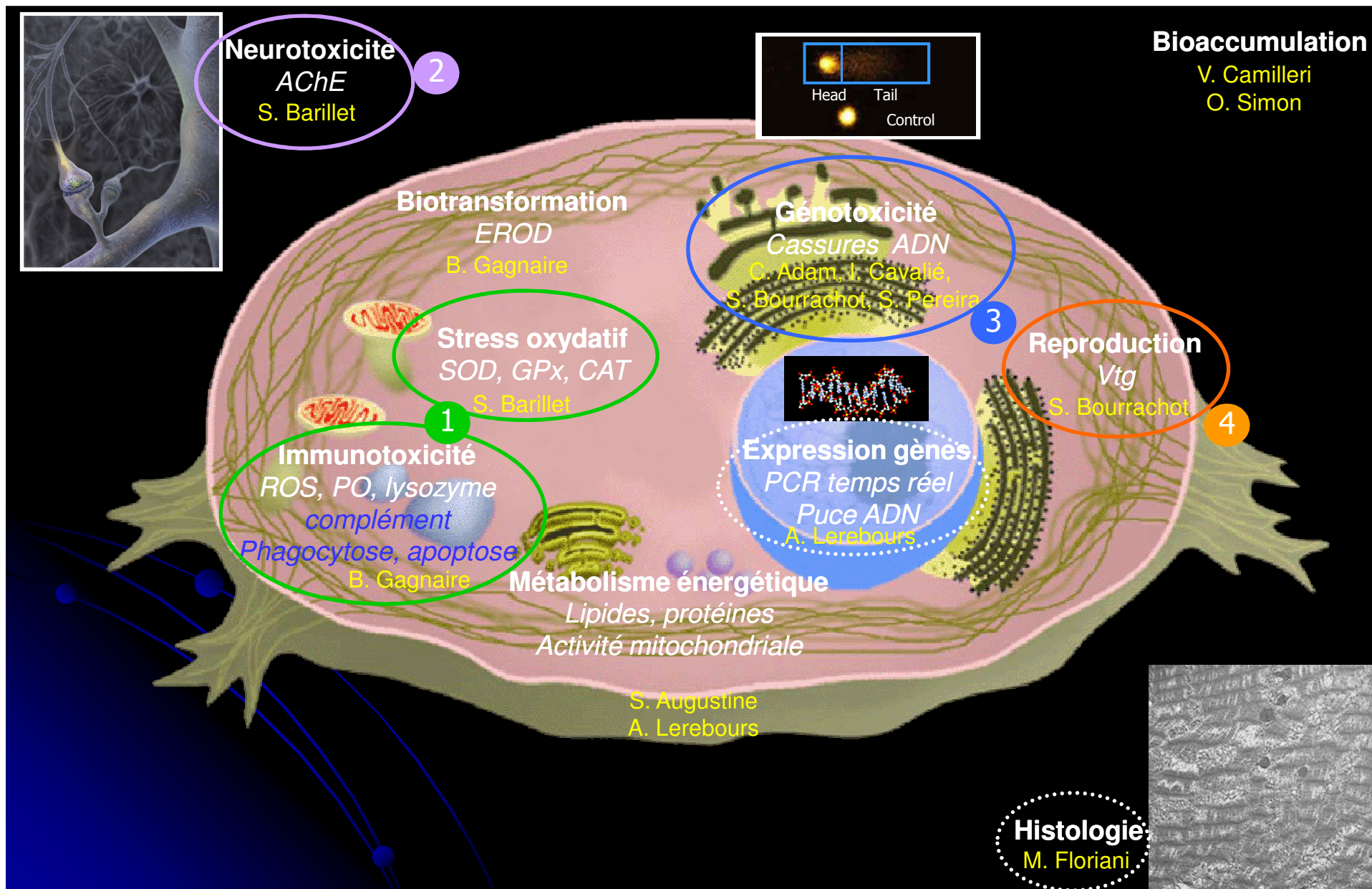
Cellule

Molécule



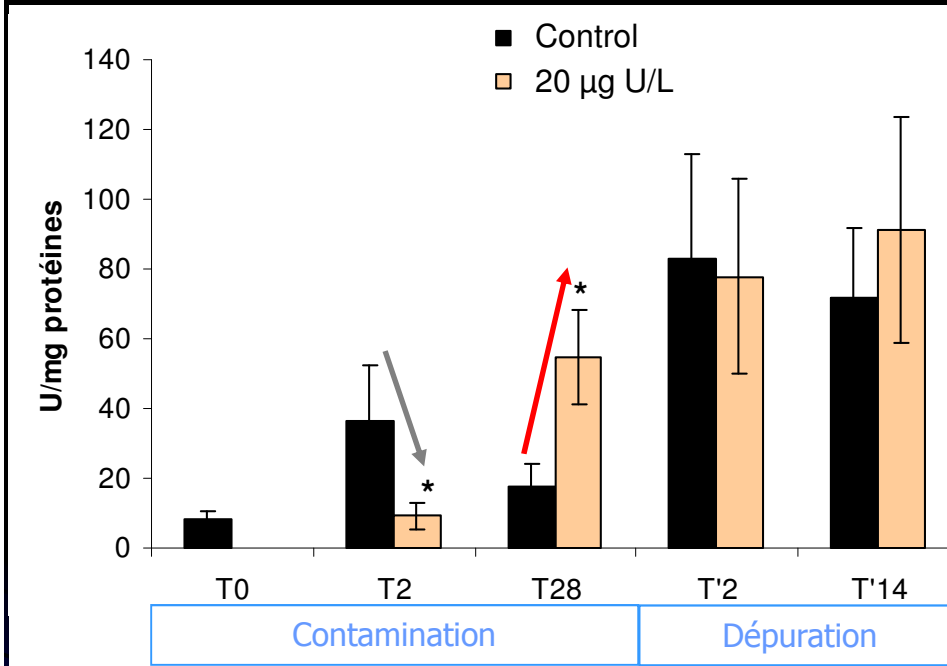
Pertinence écologique

Mécanismes d'action: biomarqueurs (molécule/cellule/tissu)

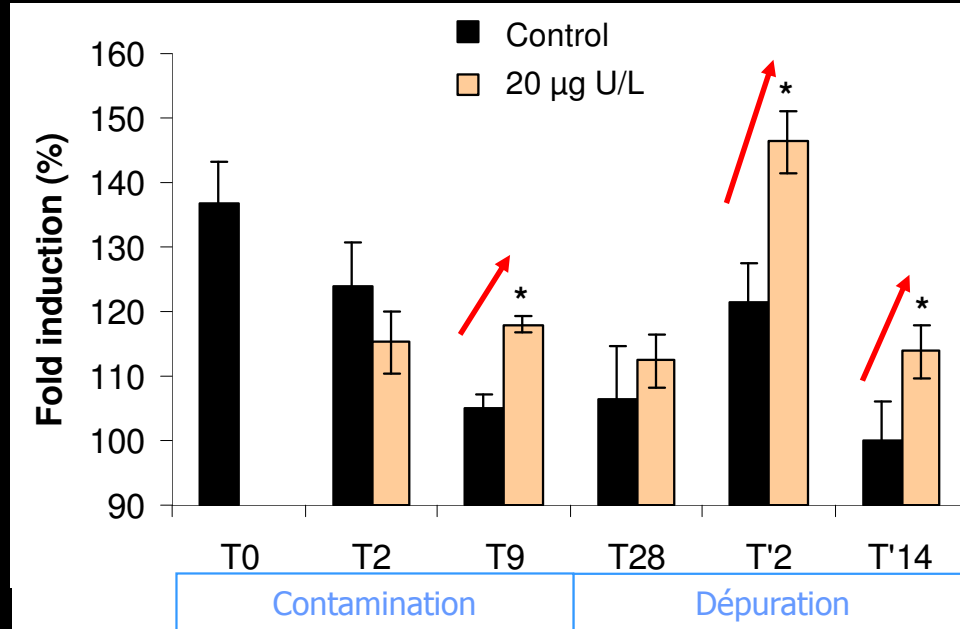


1. Immunotoxicité

Activité phénoloxydase dans le sang



Production de ROS dans le rein



Modulation pendant la contamination

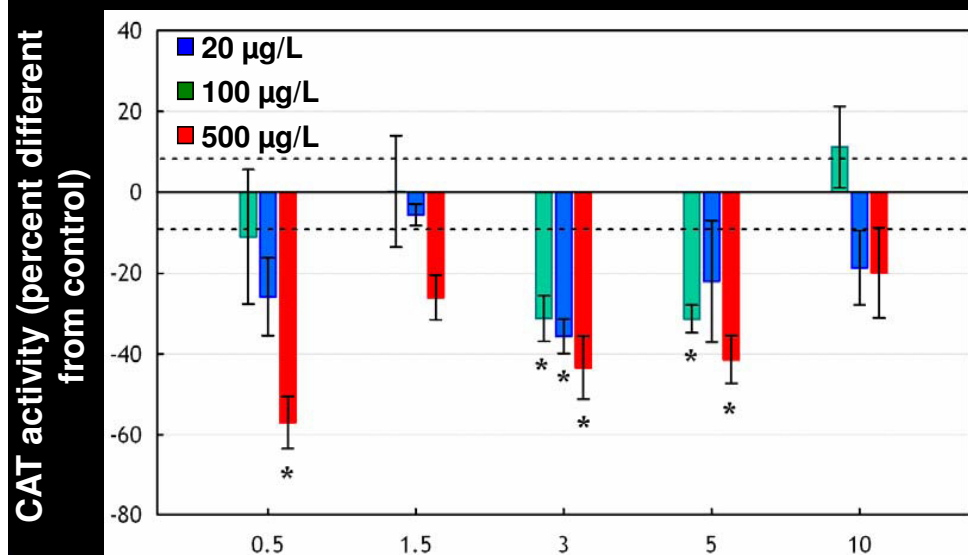
Augmentation pendant contamination & dépuration

+ Diminution de l'expression de gènes impliqués dans inflammation & apoptose (cerveau, muscles squelettiques)

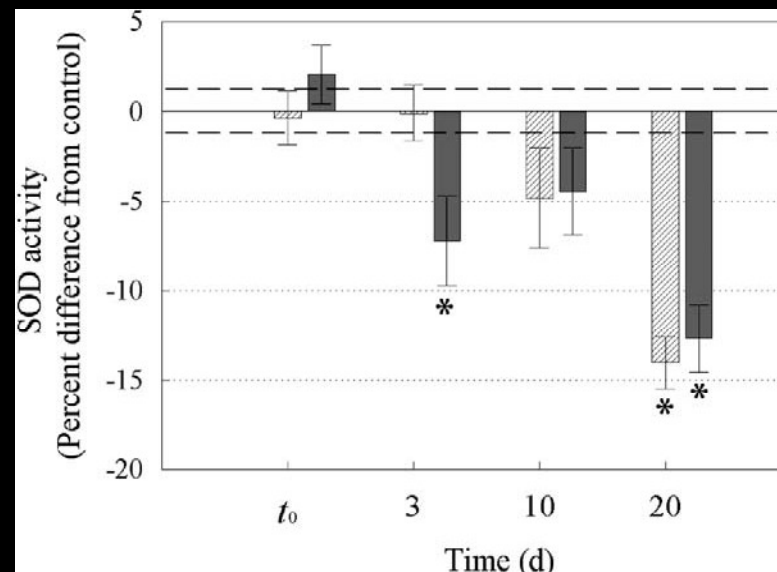
Gagnaire et al, in prep.
Lerebours et al., ETC, 2009

1. Réponse antioxydante

Activité CAT dans le foie

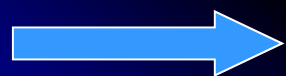


Activité SOD dans le foie



Inhibition des activités CAT et SOD + augmentation de l'expression de gènes (GPX, CAT, SOD)

Stress oxydatif induit par l'uranium (mécanisme d'action)



Liens niveaux > : uranium & susceptibilité aux maladies (développements immuno)

Barillet et al., ETC, 2007
Lerebours et al., ETC, 2009

2. Neurotoxicité

Activité AChE dans le cerveau



Puce ADN

Altération de l'expression de gènes impliqués dans l'olfaction

+ Dommages histologiques aux muscles squelettiques

Réponse bimodale

U induit une neurotoxicité

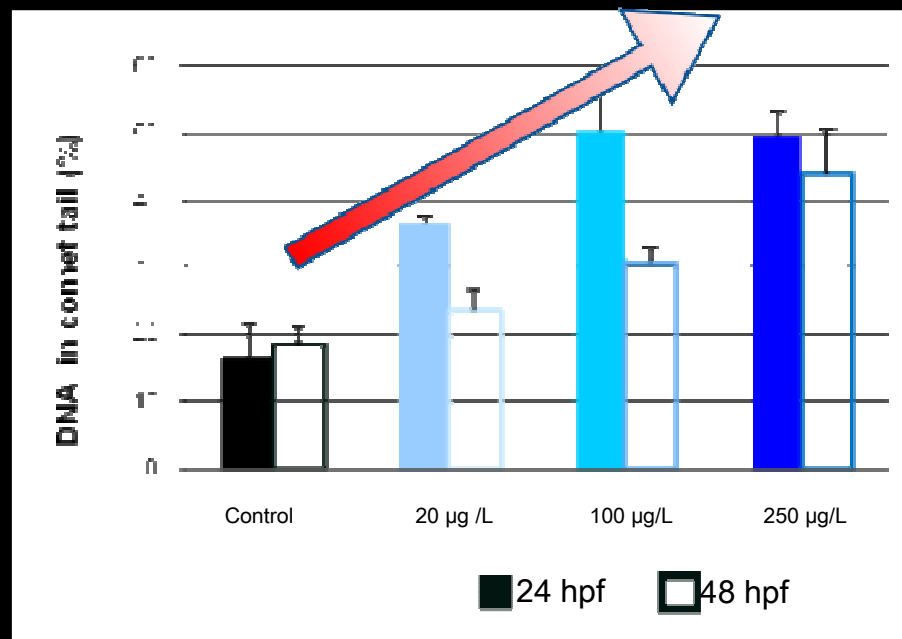
Liens niveaux > : uranium et comportement

Barillet et al., ETC, 2007
Lerebours et al., EST, 2010



3. Génotoxicité : stades de vie précoces

Embryons, exposition directe

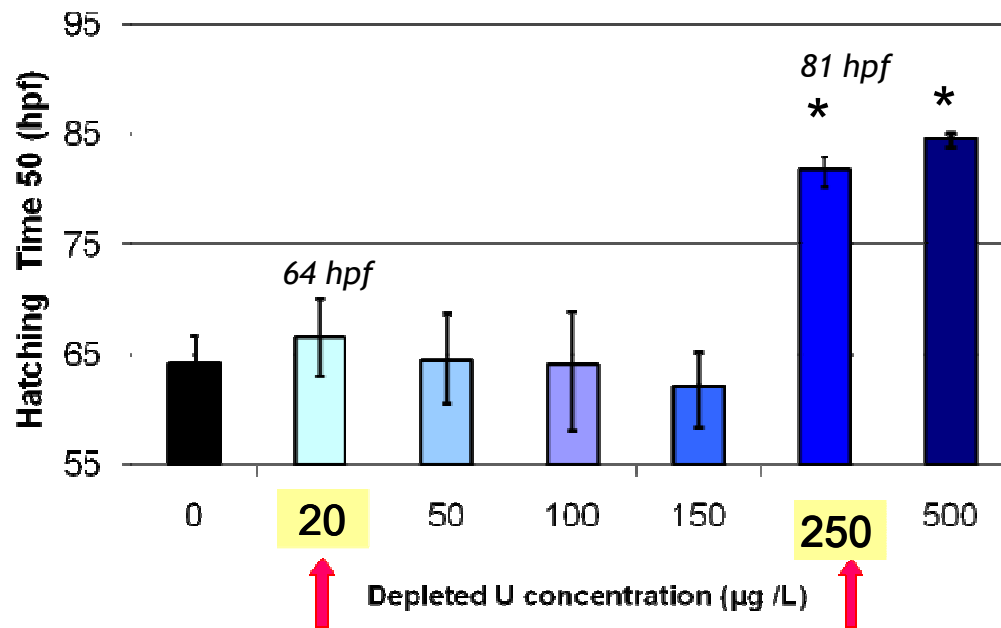


Dommages dans les cellules embryonnaires

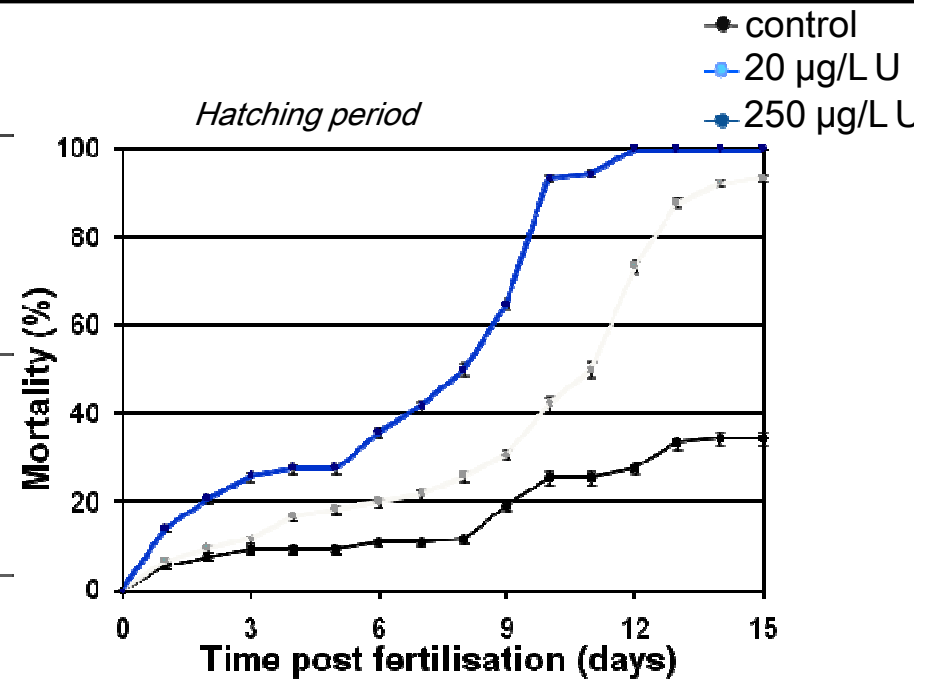
Bourrachot et al, in prep.

3. Stades de vie précoces : éclosion/survie

Eclosion des embryons



Mortalité des larves



Retard d'éclosion à 250 µg U/L

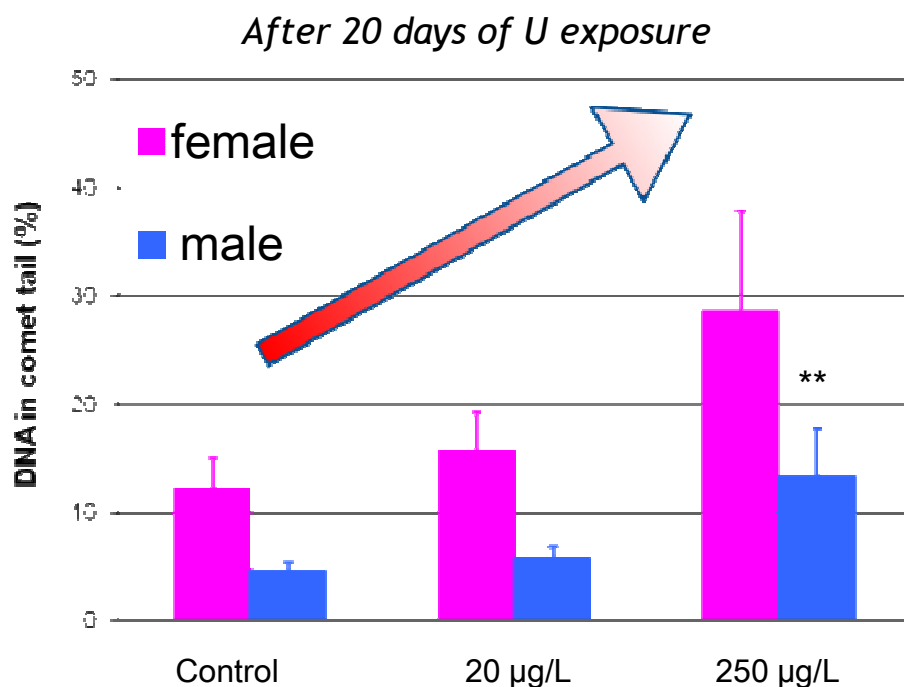
Augmentation de la mortalité, surtout après l'éclosion

Effet d'U sur ELS (liens entre les niveaux moléculaire & individuel)

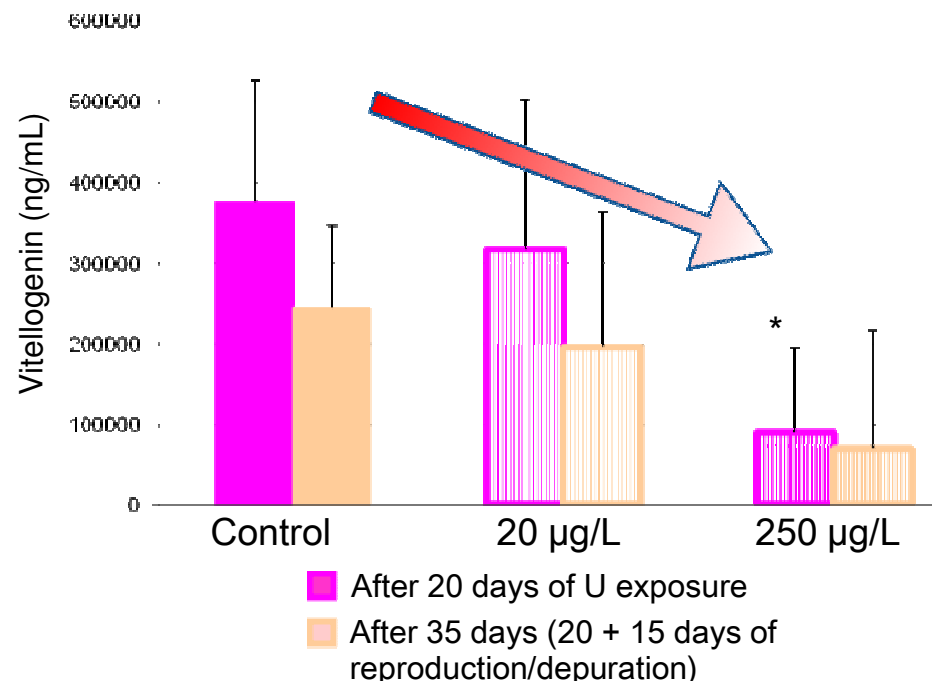
Bourrachot et al., ETC, 2008

4. Reproduction: génotoxicité/protéotoxicité

Dommages à l'ADN dans les embryons



Vitellogénine



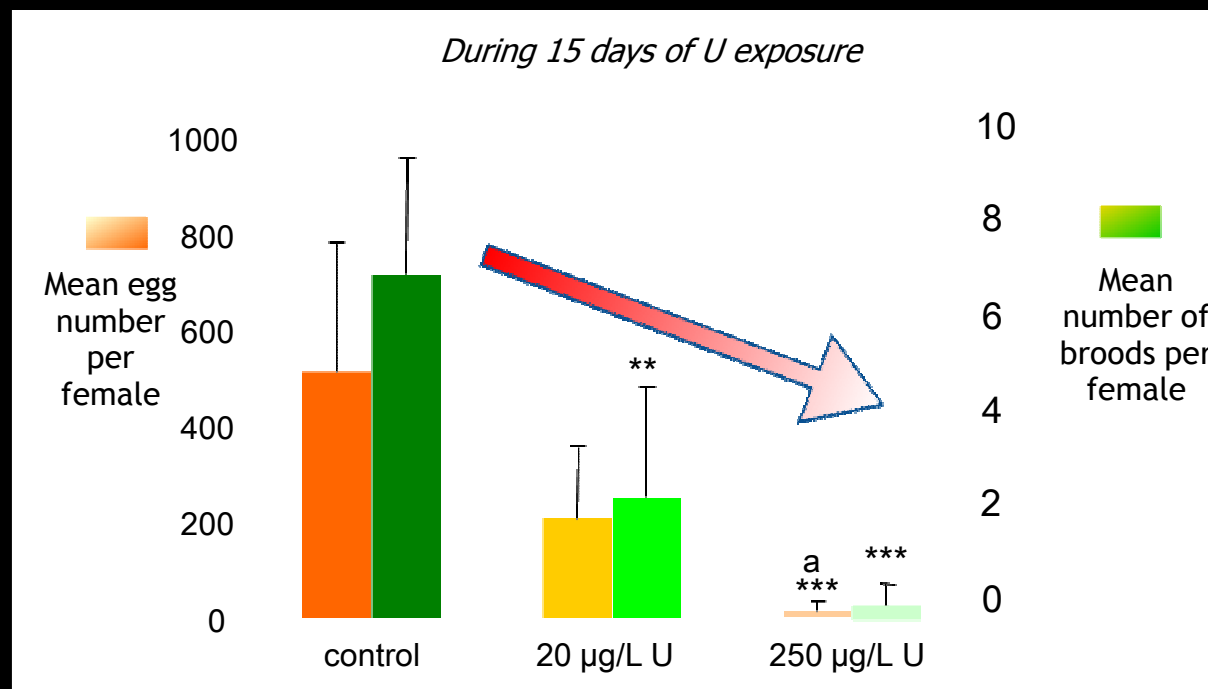
Augmentation dose-dépendante pour les 2 sexes (accumulation U dans les gonades)

Diminution chez femelles à 250 µg/L

+ Diminution de l'expression de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN (cerveau & muscles squelettiques)

Bourrachot et al., in prep.
Lerebours et al., ETC, 2009

4. Reproduction : fécondité



Diminution de la fécondité (succès reproducteur)

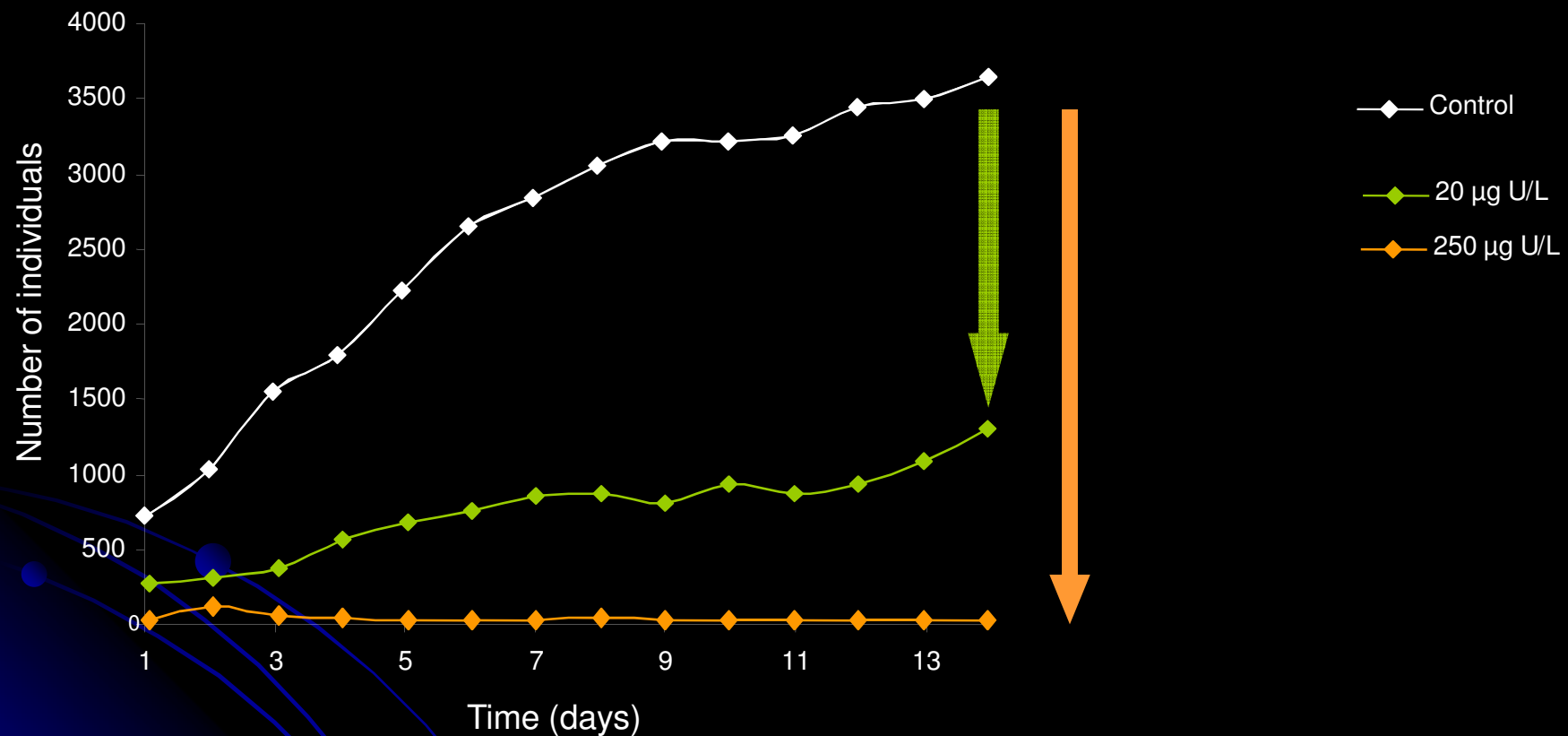
+Dommages histologiques aux gonades (disparition des structures tubulaires ; + d'ovocytes atrétiques)

Effets de l'U sur la reproduction (liens entre réponses moléculaires, cellulaires, tissulaires & individuelles)

Bourrachot et al., in prep.

5. Lien à la population : modélisation du recrutement

Matrice de Leslie

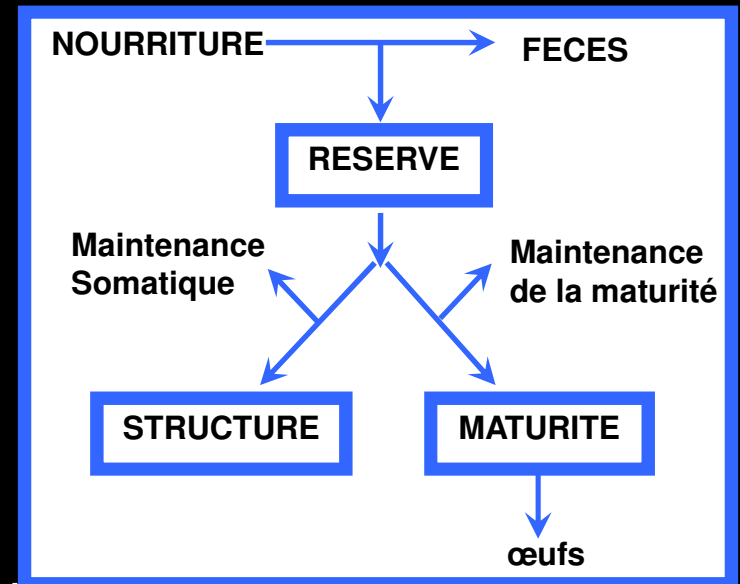


U peut affecter le renouvellement de la population
Perspective : suivre F1 et sa reproduction

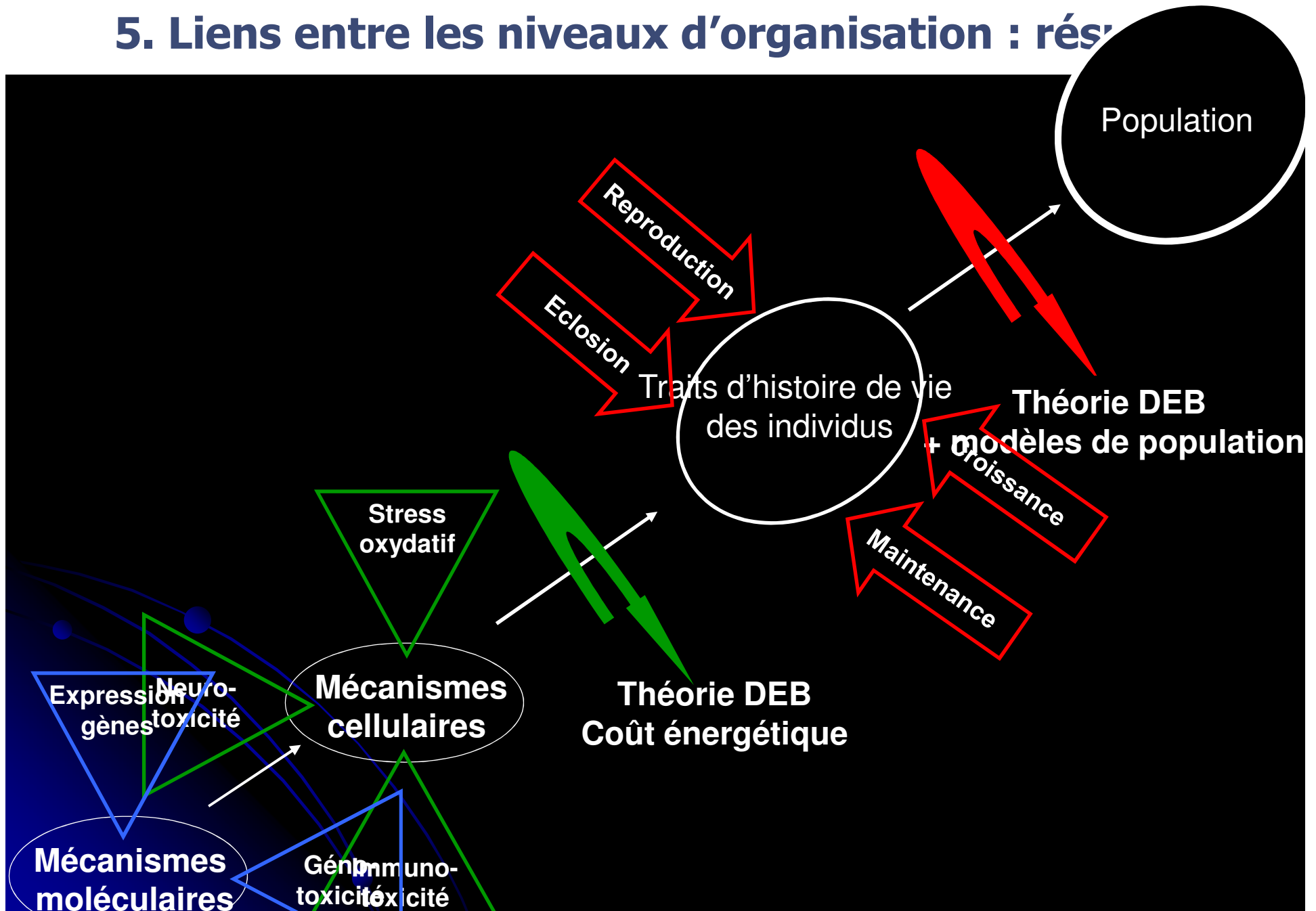
Bourrachot et al., in prep.

5. Liens entre les niveaux d'organisation

- Thèse S. Augustine (co-tutelle S. Kooijman - Vrije Universitat, Amsterdam)
 - Effets de l'uranium sur le poisson zèbre : théorie DEB
 - Traduction du stress induit par U sur le budget énergétique de *D. rerio*
 - 1. développement d'un modèle DEB standard du poisson zèbre
 - 2. effets de l'uranium sur les paramètres du DEB

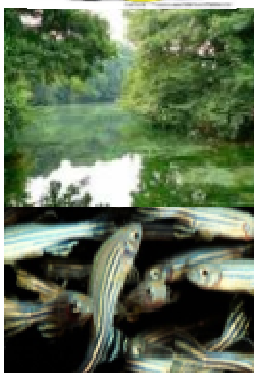
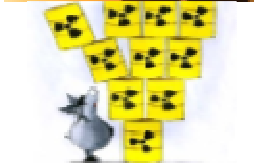
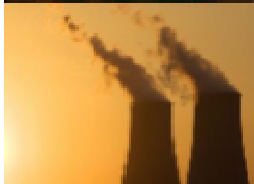
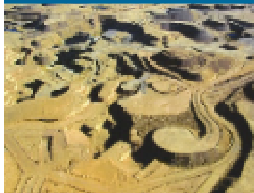
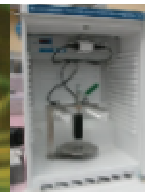
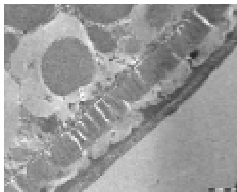
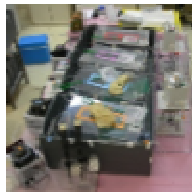
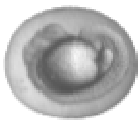


5. Liens entre les niveaux d'organisation : rés



Conclusions/Perspectives

- Approche multi-biomarqueurs => effets moléculaires associés aux effets sur les traits d'histoire de vie => meilleure compréhension des effets aux niveaux d'organisation >
- Effets majeurs observés à chaque stade de vie et à des concentrations environnementales
 - Biomarqueurs adaptés aux expositions chroniques à faibles doses
 - Prise en considération de tous les stades de vie essentielle pour évaluer la toxicité de l'U dans une démarche ERE
- Perspectives : études *in situ*



*Merci de
votre
attention*