IRSN
INSTITUT
DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

Faire avancer la sûreté nucléaire

Effets des faibles doses de rayonnements ionisants : apport des recherches expérimentales

Karine TACK

Chef du Laboratoire
de Radiotoxicologie et Radiobiologie Expérimentales
(PSE-SANTE/SESANE/LRTOX)

Séance plénière

HCTISN

7 décembre 2017

Paris

Effets des expositions à des rayonnements ionisants

Connaissances sur les effets des rayonnements ionisants

- Effets à fortes doses et effets déterministes → connaissances acquises cohorte des survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki
- Risque avéré pour les cancers solides et les leucémies (fortes doses irradiation externe)
- Latence importante (quelques années à décennies)

Fondement de l'élaboration des normes de radioprotection

Que se passe t-il aux faibles doses?

Questions ouvertes

Rapport « High Level and Expert Group » 2009

- Forme de la relation dose-réponse
- Variabilité individuelle du risque de cancer
- Sensibilité des tissus aux radiations
- Effets des différents types de rayonnements ionisants
- Risques associés aux expositions internes
- Risques de pathologies non cancéreuses

Effets des expositions à des faibles doses de rayonnements ionisants

Qu'est ce qu'une faible dose ?

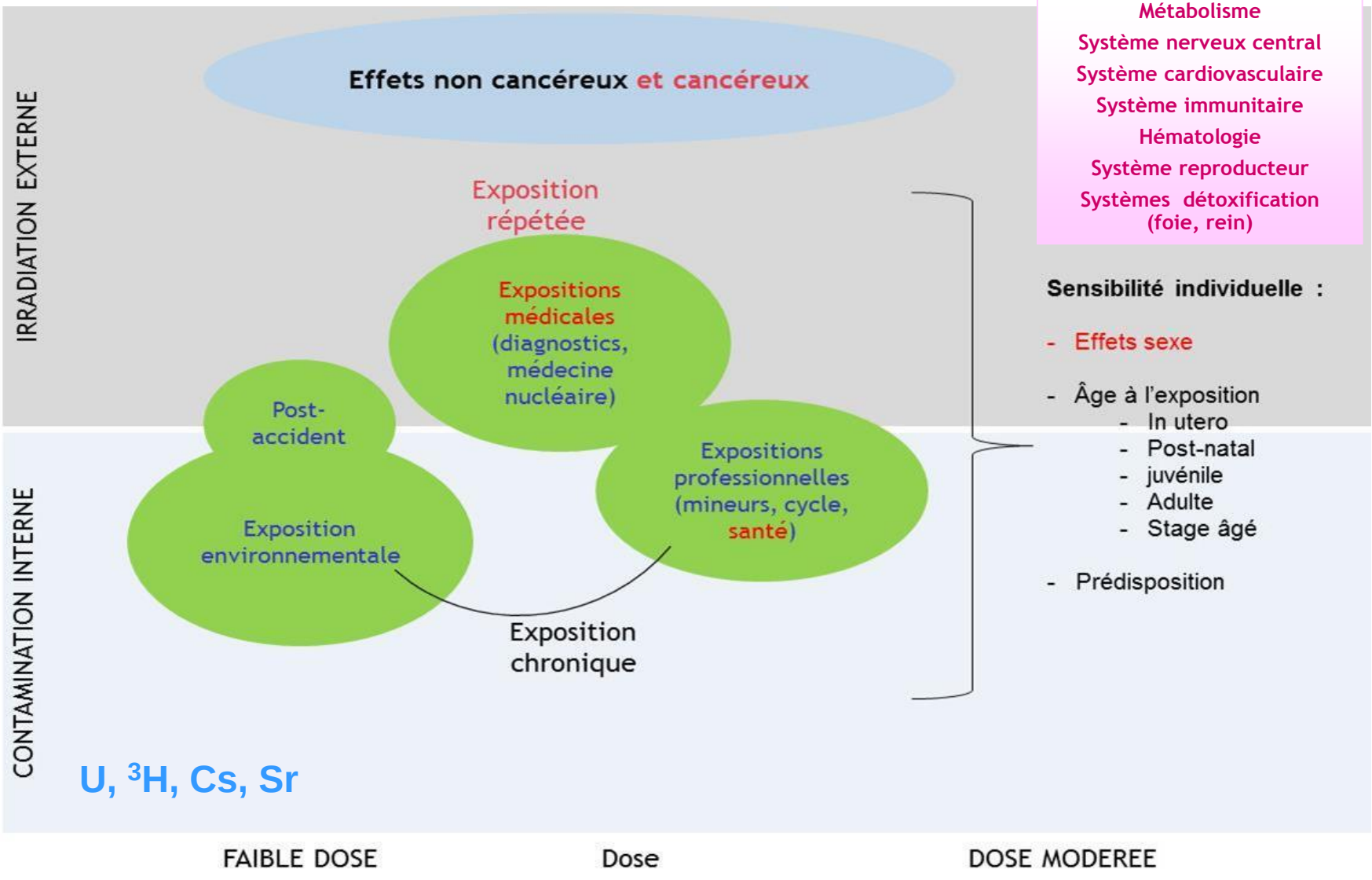
Terminology for dose bands	*Range of absorbed dose for low-LET radiation*	*Scenarios (UNSCEAR 2012)*
High	Greater than about 1 Gy	Typical dose (whole or partial body) to individuals after severe radiation accidents or from radiotherapy
Moderate	About 100 mGy to about 1 Gy	Doses to about 100,000 of the recovery operation workers after the Chernobyl accident
Low	About 10 to about 100 mGy	Dose to an individual from multiple whole-body computerized tomography (CT) scans
Very low	Less than about 10 mGy	Dose to an individual dose from conventional radiology (i.e. without CT or fluoroscopy)

→ Pour les émissions à faibles Transfert d'Energie Linéique (pour les forts TEL, tenir compte des facteurs d'atténuation)

→ Doses, pour le corps entier ou pour des organes ou tissus spécifiques, reçues en addition des doses provenant de la radioactivité naturelle

→ Ces doses ne tiennent pas compte du débit de dose auquel les doses sont délivrées (0,1 mGy/min pour des effets stochastiques)

Etudes menées sur les effets des expositions à des faibles doses à l'IRSN ***aujourd'hui***



Relation entre faibles doses de rayonnements ionisants et maladies cardiovasculaires ?

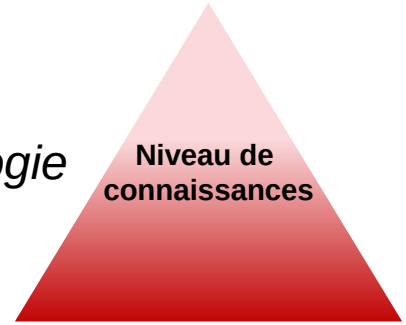
- Life span study
- Travailleur de Mayak
- Autres cohortes « environnementales » ou « professionnelles »
- Expositions post-accidentelles

Faibles doses

Difficulté d'établir une relation claire

Pathologies circulatoires et cérébrovaculaires au-delà de 0,50 Gy

Epidémiologie



Nécessité de développer des études expérimentales

Fortes doses

Radiothérapie

✓***Cancer du sein*** *(Clarke, 2005; Darby S et al, 2003; Hoving, 2007),*

✓***Maladie de Hodgkin*** *(Boivin, 1992; Hancock, 1993; Adams MJ et al,2004; Swerdlow, 2007)*

✓***Cancer infantile*** *(Malrooney, 2009; Tuemova, 2010)*

-Irradiations des survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagazaki

✓ *(Wang et al, 1999)*

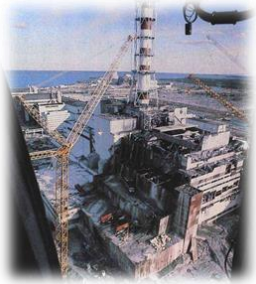
Relation établie

Infarctus du myocarde
Maladies cérébrovasculaires
Angine de poitrines
…

IRSN

Situation post-accidentelle : Tchernobyl (Ukraine-1986) & Fukushima Daiichi (Japon-2011)

Contamination des territoires =
conséquences de faibles doses en exposition chronique?
Reconquête des territoires contaminés?



Exposition populations

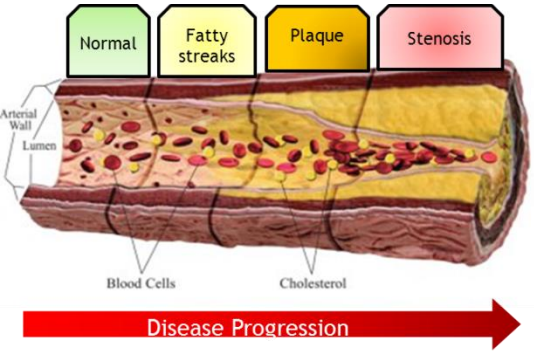
Contamination interne **Irradiation externe**

Induction ou modification des pathologies cardiovasculaires ?

- ✓ Effet différentiel exposition aiguë / exposition chronique (effet débit de dose)
- ✓ Identifier l'existence ou non d'un seuil d'apparition des effets (effet doses)
- ✓ Identification des mécanismes d'action

Pathologie cardiovasculaire d'intérêt : ATHEROSCLEROSE

Athérosclérose



- Corrélation entre fortes doses et développement de l'athérosclérose
- Maladie inflammatoire chronique
- Première cause de morbi-mortalité
- athérosclérose = pathologie sous-jacente aux maladies ischémiques et infarctus du myocarde observés dans les études épidémiologiques

Est- ce que les expositions chroniques à faibles doses sont pro-athérogènes?

Situations post-accidentelles - Rayonnements ionisants / Système vasculaire

Etude de l'effet d'une irradiation externe sur l'athérosclérose à faible dose et faible débit de dose (EDF 2014-2016 et 2017-2019)

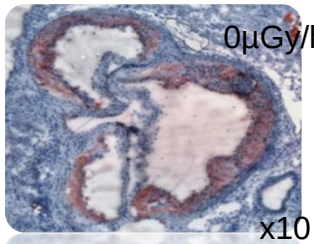
Protocole : irradiation externe corps entier , source ^{60}Co, exposition γ à **6 et 20 µGy/h,** souris APO E $^{-/-}$

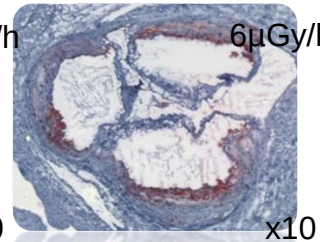
1 mois **67,1** mGy

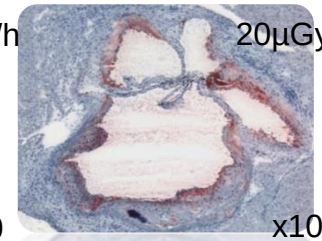
8 mois **157** mGy

Résultats :

Hausse des paramètres anti-oxydants et anti-inflammatoires (^{137}Cs)



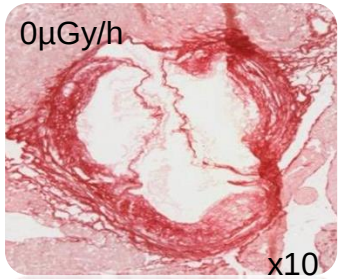


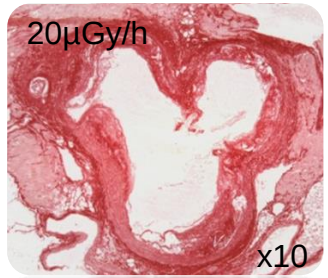


Plaques d'athérome plus petites et plus riches en collagène → Évolution favorable de la maladie → athéroprotection

Perspectives : Effets des rayonnements γ sur :

- l'immunomodulation (fonction monocytaire et lymphocytaire)
- l'intégrité vasculaire





IRSN

Situations post-accidentelles - cas des multi-expositions

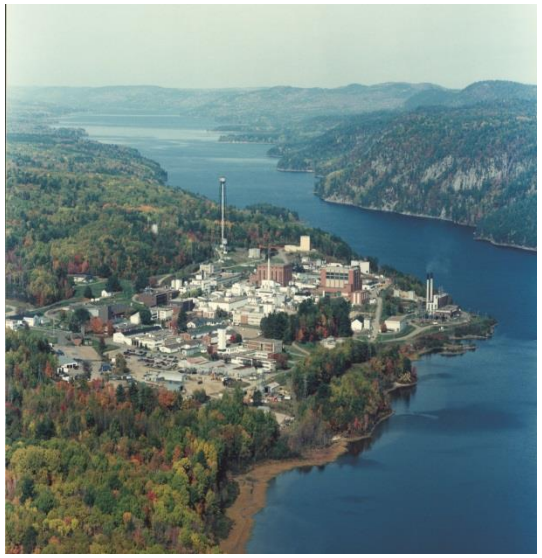
Les effets observés après exposition au ^{137}Cs ou au ^{90}Sr ne permettent pas d'expliquer les effets/pathologies décrits dans la population

- Les multi-expositions pourraient être une explication : contamination à plusieurs RN, contamination interne/ irradiation externe, contamination radiologique + contamination chimique, …
- Les études de toxicité montrent clairement des effets additifs de mélanges de substances chimiques, même à très faibles concentrations
  - Etude Pericles: mélanges de 2 à 6 pesticides retrouvés dans l'alimentation. Effets additifs voire synergiques démontrés *in vitro*
  - Projet RADAR: mélanges de 14 ou 19 polluants différents testés dans différents modèles *in vitro* et *in vivo*, au niveau du standard de qualité environnementale (EQS)→ nombreux effets biologiques significatifs démontrés
  - Etude EuroMix : mélange de polluants, différentes expositions (ingestion, inhalation, cutané)→ en cours
- Etude de l'exposome des individus → approche globale mais peu d'agents physiques
- Multi-contamination radiologique + contamination chimique : cas étudié au LRTOX

Exposition environnementale – Situations post-accidentelles - cas des multi-expositions

- Plusieurs expositions : Mélanges de ^{137}Cs, de ^{90}Sr et d'un pesticide (typiques de l'exposition françaises)→ pertinent car retombées sur sols agricoles ou jardins
- Situation étudiée : cas d'un enfant conçu par des parents vivant et s'alimentant sur un territoire contaminé, cet enfant vivant et s'alimentant lui-même sur ce territoire
- Souris exposées *in utero*, issues de parents exposés avant l'accouplement, puis exposition des souriceaux pendant la lactation et après sevrage pendant 18 mois → possibilité de connaitre la part de chaque stresseur / aux autres et simultanément → force des études expérimentales
- Biocinétique et bioaccumulation, effets biologiques
- Nombreux systèmes/organes prélevés : os, système nerveux central, organes de reproduction, thymus, métabolisme, cœur, foie, rein + urine, sang
- INRA : partenaire du projet ; ANSES : comité scientifique de ce projet.
- *Démarrage du projet: courant 2018*

Exposition environnementale – Vie autour des CNPE – Cas du tritium (1)



Etudes menées sur les effets d'une exposition au tritium sur la santé des populations en collaboration avec le CNL (Ex-AECL) au Canada de 2011 à 2015 (Chalk River, CANDU)

Protocole :

Contamination *via* l'eau de boisson

Canadian Nuclear Laboratories

- ✓ Espèce : souris C57Bl/6
- ✓ Exposition : 10 animaux/groupe
- ✓ 3 groupes : HTO (eau tritiée), OBT (Alanine, Glycine, Proline), irradiation gamma
- ✓ 3 doses par groupe: 10 kBq/L, 1 MBq/L, 20 MBq/L ou débit de dose équivalent
- ✓ 2 durées d'exposition: 1 ou 8 mois

Effets non cancéreux (IRSN) :

Central nervous system
Neuroinflammation, RedOx status, Acetylcholine pathway

Kidney & Liver
Nephrotoxicity, Apoptosis, Inflammation, RedOx status

Vascular system
Endothelial dysfunction, Inflammation, RedOx status

Metabolisms
Vitamin D, Cholesterol, Xenobiotics

Testis
Steroid hormones

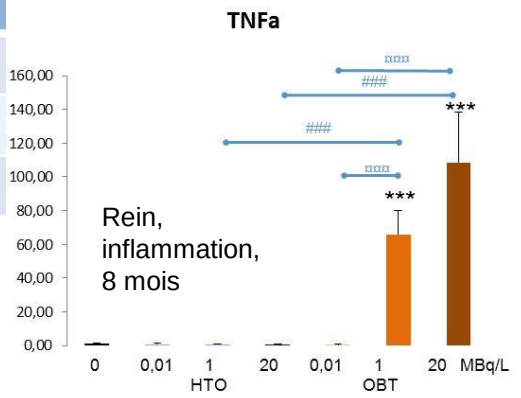
Haematopoisis
Blood cell count, haematopoietic function

Intestine
Barrier function, Apoptosis

IRSN

Exposition environnementale - Vie autour des CNPE - Cas du tritium (2)

Groupes Dose	Dose corps entier à 1 mois	Dose corps entier à 8 mois
10 kBq/L HTO	0,011 mGy	0,088 mGy
1 MBq/L HTO	1,1 mGy	8,8 mGy
20 MBq/L HTO	22 mGy	177 mGy



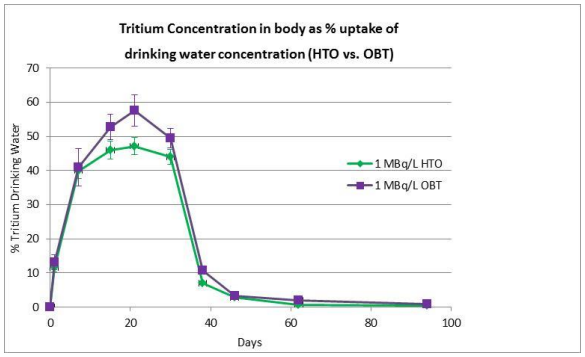
Résultats - Effets non cancéreux / bioK :

Effets exposition tritium > irradiation pour les faibles doses

Profil de distribution/excrétion HTO et OBT similaire (≠ CIPR)

Effets supérieurs pour 8 mois d'exposition et pour l'OBT

Effets notables sur certains systèmes : reins, système vasculaire et hématopoïétique, métabolisme (Ex Vitamine D)



Effets cancéreux (CNL) : Etude vie entière sur souris

Irradiation γ et HTO/OBT pendant 14 jours (66 mGy à environ 1,3 Gy) → en cours

→Publications en cours de rédaction par l'IRSN et CNL sur les effets non cancéreux

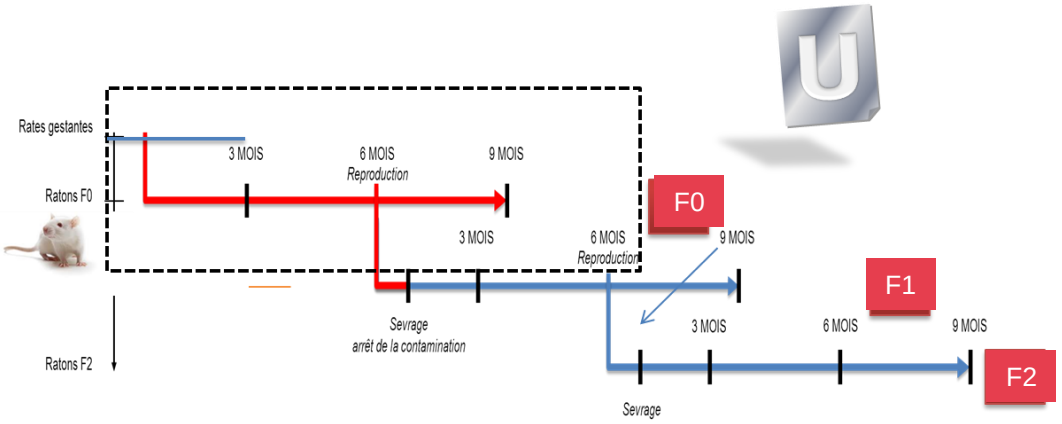
Transmissions entre les générations

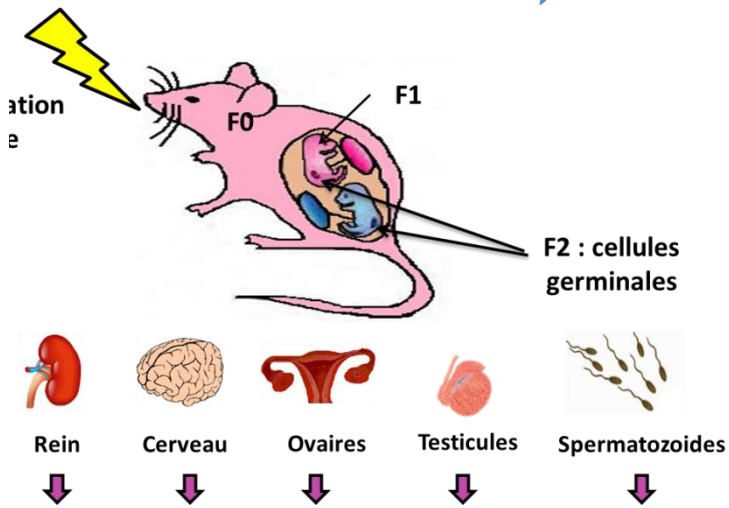
Fort enjeu sociétal et fort intérêt scientifique (données animaux / CIPR)

1ère étude : étude multigénérationnelle (2012-2013)

Voie d'exposition : Contamination interne *via* l'eau de boisson

Contaminant : Uranium Naturel à 40mg/L





Analyses des effets **épigénétiques, métabolomiques et transcriptomiques**

Système repro : modifications structurelles de l'ADN au niveau des testicules et des ovaires (F0, F1, F2) mais étapes de production des spermatozoïdes et physiologie des testicules affectées en F2 uniquement

Comportement : sensibilité > des mâles (F0), inversée en F2

Signatures métaboliques discriminantes identifiées par analyse métabolomique entre contaminés ou non, et entre mâles et femelles

→ Connaissances sur la transmission aujourd'hui difficilement accessibles en dehors des études expérimentales→ étude transgénérationnelle (5 générations en projet)

Effets des faibles doses – Etudes expérimentales Conclusion

Complémentaires des études épidémiologiques (compréhension des mécanismes, démonstration d'une relation, …)

Permettent de cibler l'exposition à un type de stresseur (RN ou irradiation) en éliminant les autres sources, maitrise de toutes les conditions

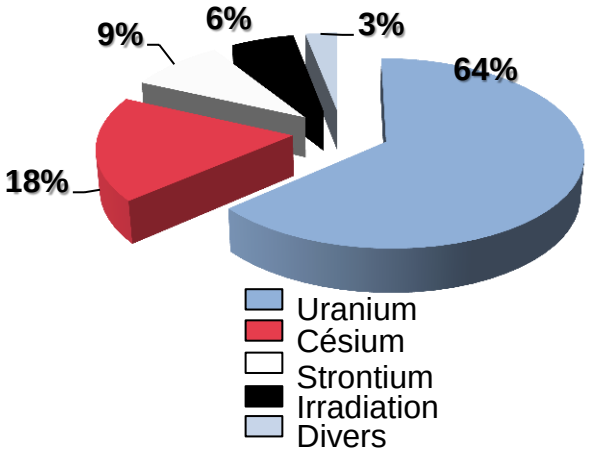
Approches multi-organes et multi-échelles (de l'individu à la cellule)

Permettent d'étudier une voie d'exposition / ensemble de voies

Permettent d'étudier des sensibilités différentes (*in utero*, jeune enfant, adule, stade âgé, prédisposé, …)

Permettent des études multi ou transgénérationnelles

Communications



- Publications scientifiques
  - 33 publications entre 2010 et 2016

- Synthèses et états de l'art
  - Publication de différentes synthèses à destination des scientifiques et du grand public
    - Revue dans journal scientifique international Uranium et système nerveux central (Dinocourt et al., Neurotoxicology of uranium, *Toxicology*, **337**, 58-71, 2015)
    - Revue dans journal français public averti Césium et systèmes métaboliques (Souidi et al., Le césium 137 : un perturbateur de la fonction physiologique, *Environ Risque Santé*, **12** (2), 2013.)
    - Revue dans revue française grand public sur les faibles doses (L'impact des faibles doses de rayonnements ionisants dans le cadre du post accident nucléaire, *La Recherche*, mai 2016).

la Recherche N°511 mai 2016

30 ans de Tchernobyl

Article « effets sur la santé et l'environnement » en situation post-accidentelle

Tchernobyl

L'impact des rayonnements à faible dose

L'effet des radionucléides présents dans l'environnement depuis la catastrophe de Tchernobyl a été étudié chez l'animal. Plusieurs systèmes sont touchés, bien qu'aucune maladie ne se déclare.

Christelle Adam-Guillermin, écotoxicologue, **Jean-Marc Bertho,** immuno-hématologue, **Philippe Lestaevel,** neurotoxicologue, et **Maâmar Souidi,** biologiste

Repères

- **L'explosion de Tchernobyl a provoqué le rejet de radionucléides, notamment du césium 137 et du strontium 90.**
- **Depuis 2003, l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire mène des recherches sur les effets biologiques des expositions à faible dose à ces radionucléides.**
- **Les études expérimentales chez l'animal montrent que l'exposition chronique à ces éléments affecte certaines fonctions physiologiques et métaboliques.**

Les deux plus grosses catastrophes ayant frappé des centrales nucléaires – Tchernobyl en Ukraine, il y a trente ans, et Fukushima Daiichi au Japon, en 2011 – ont conduit à des rejets importants de radionucléides, ces isotopes radioactifs d'un élément chimique. Il s'agit notamment du césium 137 (^{137}Cs) et dans le cas de Tchernobyl, du strontium 90 (^{90}Sr). En se dispersant dans l'environnement, ces éléments ont contaminé de façon durable la chaîne alimentaire et les eaux. Les populations sont donc potentiellement exposées sur le long terme à ces deux radionucléides contributeurs majoritaires de la dose absorbée (*).

Quels sont les effets biologiques d'une exposition chronique de faible concentration ? Aussi étonnant que cela paraisse, ils sont encore mal connus. De nombreux effets ont été observés sur la faune et la flore : dommages à l'ADN, anomalies morphologiques, changements d'abondance et de diversité des espèces. Mais il est souvent difficile de prouver qu'ils sont dus aux radionucléides. Des mécanismes adaptatifs ont pu se mettre en place, compliquant l'interprétation des résultats. Chez l'homme, de rares effets sanitaires ont été rapportés tels que l'augmentation du nombre de cancers essentiellement liée à l'exposition aiguë (cancer de la thyroïde chez l'enfant et leucémie chez les liquidateurs ukrainiens). Ou des risques cardiovasculaires, mais ils sont sujets à controverse en raison de nombreux facteurs confondants et des limitations d'un point de vue méthodologique et statistique. D'où la mise en place, depuis 2003, par l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) de programmes de recherche concernant les éventuels effets des expositions à faibles doses à ces radionucléides sur les grandes fonctions physiologiques. Voici la synthèse des connaissances actuelles issues de ces travaux. ■

(*) **La dose absorbée** est la quantité d'énergie cédée par les rayonnements ionisants lorsqu'ils pénètrent dans la matière. Elle s'exprime en grays (Gy).

(*) **Le césium** est un métal alcalin possédant 31 isotopes. En dehors de l'isotope 133, stable et présent à l'état naturel, tous sont radioactifs et d'origine anthropique.

CÉSIUM 137 et effets biologiques

De très grandes quantités de césium 137 (^{137}Cs) ont été libérées dans l'environnement, à la suite des accidents de Tchernobyl et de Fukushima Daiichi. Il s'agit d'un des isotopes radioactifs du césium (*), produits dans le réacteur nucléaire par la fission des noyaux d'uranium 235 et de plutonium 239. Les populations vivant dans les territoires situés à proximité de ces sites sont potentiellement exposées à ce radionucléide, principalement par l'ingestion quotidienne de

↗ exemple de l'Uranium

→ Diffusion sur le site internet IRSN

La recherche

Accueil > La Recherche > Publications et documentation > Aktis : revue trimestrielle multimédia > Les effets biologiques des expositions chroniques à des radionucléides et leurs impacts sur la santé > Le cerveau : un nouvel organe cible de l'uranium

L'actualité de la recherche à l'IRSN — AKTIS

Les effets biologiques des expositions chroniques à des radionucléides et leurs impacts sur la santé
(janvier 2011)

+ DES RECHERCHES permettant d'évaluer les risques liés à des radionucléides et leurs impacts sur la santé
+ Le programme de recherche expérimentale ENVIRHOM-Santé ou Comprendre les effets d'une contamination chronique à faibles doses de radionucléide sur la santé
▸ Le cerveau : un nouvel organe cible de l'uranium
  - Le passage de l'uranium dans le cerveau et ses conséquences radiotoxicologiques
  - Par quels mécanismes l'uranium agit-il sur le cerveau ?
  - Le cerveau, nouvel organe cible de la toxicité de l'uranium
+ Le système de détoxication des xénobiotiques est-il affecté par une exposition chronique à l'uranium ?
+ Ingestion chronique de césium 137 en situation post-accidentelle
+ Exposition chronique au césium 137 : Etudes expérimentales et épidémiologiques
+ La métabolomique : Application en radiotoxicologie
+ Les perspectives du programme ENVIRHOM-Santé

1 2 3

Le cerveau : un nouvel organe cible de l'uranium

Le cerveau, nouvel organe cible de la toxicité de l'uranium

Le cerveau est un nouvel organe cible de la toxicité de l'uranium. Mais tous les mécanismes d'action ne sont pas encore connus. L'existence de perturbations cognitives après une contamination chronique à l'uranium est maintenant bien démontrée. Le mécanisme d'action de l'uranium au niveau du système nerveux central est multimodal mais encore mal connu.

Alors que nous avons montré des modifications dans les voies métaboliques de certains neurotransmetteurs et une réponse du stress oxydant, d'autres mécanismes d'action de l'uranium doivent être testés par une approche pluridisciplinaire afin de comprendre comment l'uranium induit les troubles cognitifs observés. L'hypothèse d'une diminution de la neurogenèse sera notamment testée. En parallèle de cette réponse neurochimique du cerveau, les effets de l'uranium sur l'efficacité de la transmission synaptique devront aussi être examinés par des techniques d'électrophysiologie sur tranches de cerveau ex vivo.

Par ailleurs, les effets centraux de l'uranium après une contamination chronique peuvent être plus délétères si cette contamination se produit pendant la période critique de développement du système nerveux central (avant et après la naissance). C'est pourquoi des expériences doivent être réalisées sur de jeunes animaux dont les parents sont contaminés durant la gestation et/ou durant la lactation.

Enfin, pour la santé de l'ensemble des populations, il est également indispensable de déterminer si les effets neurophysiologiques observés après ingestion d'uranium enrichi et d'uranium appauvri se produisent à des niveaux d'exposition plus faibles avec de l'uranium naturel, présent dans la chaine alimentaire et les eaux destinées à la consommation humaine.

↗ Ouverture vers la société civile

Revues IRSN

- La lettre de l'IRSN (5 informations entre 2011 et 2016)
- Magazine Repères (2 débats sur Epidémiologie et Faibles Doses en 2012 et 2015)
- Revue Aktis (7 focus ou Avancées de la Recherche entre 2012 et 2016)

CLI

- Organisation en cours d'un séminaire « santé » à destination des CLI (2018)
- CLI Cadarache : programme ENVIRHOM (Santé et Eco)
  en mai 2012 et octobre 2013
- CLI ITER en mai 2012
- CLIGEET en avril 2011

Rencontres lycéennes internationales de radioprotection

- Proposition de formations théoriques et d'ateliers
  - 2012 à Nantes - lycée de Boulogne sur contamination interne et immunité.
  - 2016 à Bastia - lycée de Boulogne sur dosimétrie et immunité.
  - 2017 à Saclay - lycée de Boulogne sur la prophylaxie à l'iode

Conclusion

Les recherches menées dans le domaine des faibles doses → fortement axées sur la contamination interne. Aujourd'hui, U et Cs toujours d'intérêt selon l'exposition considérée. Mais, projets sur d'autres radionucléides : Sr et tritium

Nouveaux projets sur l'étude des effets des irradiations externes (situations post-accidentelles et expositions médicales) → nouvelles préoccupations sociétales

Expérimentations les plus réalistes possibles : représentatives des expositions en termes de radionucléides, de doses, mais également de complexité des situations → cas des multi-expositions

Conclusion

Prise en considération des interrogations de la société concernant la possible transmission des effets entre les générations liés à une exposition dans les projets de recherche menés dans le domaine des faibles doses

Interactions avec l'épidémiologie développées :

- Projets européens sur l'épidémiologie moléculaire
- Résultats des études épidémiologiques : justifications pour de nouveaux projets de recherche en radiobiologie/radiotoxicologie (Ex : irradiation externe / cardio-vasculaire, SNC)

Prise en compte de la dimension européenne dans les projets de recherche

Diffusion : diffusion plus large des résultats à destination du public (site web, revue nationale à large diffusion, fiche de synthèse etc…)

Tous ces aspects font partie intégrante des projets mis en œuvre au LRTOX.

Personnel du LRTOX (composition septembre 2017)

Statutaires

Jean-Marc BERTHO
Christelle DURAND
Téni EBRAHIMIAN
Christelle ELIE
Céline GLOAGUEN
Stéphane GRISON (thèse en cours)
Yann GUEGUEN
Chrystelle IBANEZ
Dimitri KERESELIDZE
Audrey LEGENDRE
Philippe LESTAEVEL
Line MANENS
Maâmar SOUIDI
Karine TACK

Thèse

Alice BONTEMPS
Dalila LEBSIR
Nicolas REY
Céline SERRANO

CDD-OD (2 ans)

David Cohen

Merci pour votre attention

Publications (2011 -2017)

- Bannister L, Serran M, et al. (2016). “Environmentally Relevant Chronic Low-Dose Tritium and Gamma Exposures do not Increase Somatic Intrachromosomal Recombination in pKZ1 Mouse Spleen”. Radiat. Res., 186(6):539-548.
- Bertho, J. M., Faure M. C. , et al. (2011). "Influence on the mouse immune system of chronic ingestion of 137Cs." J Radiol Prot 31(1): 25-39.
- Bertho J-M., Synhaeve N., et al. (2012). Absorbed radiation doses due to chronic ingestion of cesium-137 or strontium-90 by mice. Radioprotection, 47(2) :219-230
- Dinocourt C. , Legrand M. et al (2015). “The neurotoxicology of uranium”. Toxicology 337:58-71
- Dublineau, I., Souidi M. , et al. (2014). "Unexpected Lack of Deleterious Effects of Uranium on Physiological Systems following a Chronic Oral Intake in Adult Rat." Biomed Res Int 2014: 24.
- Ebrahimian T, Le Gallic C. et al. (2015). “Chronic Gamma-Irradiation Induces a Dose-Rate-Dependent Pro-inflammatory Response and Associated Loss of Function in Human Umbilical Vein Endothelial Cells “. Radiat. Res. 183(4):447-54. doi: 10.1667/RR13732.1
- Grison S., Fave G. et al. (2016) “Metabolomics reveals dose effect of low-dose chronic exposure to uranium in rat: identification of candidate biomarkers in urine samples”. Metabolomics, 12(10): 154
- Grison S., Fave G. et al. (2013). "Metabolomics Identifies a Biological Response to Chronic Low-Dose Natural Uranium Contamination in Urine Samples”. Metabolomics (9): 1168-1180.
- Grison S., Fave G. et al. (2014). "La Métabolomique Comme Support De La Radiotoxicologie Des Faibles Doses." Spectra analyse 299:46.
- Grison S., Fave G. et al. (2015). "Métabolomique : Un Nouvel Outil Au Service De La Radiotoxicologie Des Faibles Doses ”. Environnement, Risques & Santé 14 (6):502-10.
- Grison S., Martin JC. Et al. (2012). " The Metabolomic Approach Identifies a Biological Signature ofLow-dose Chronic Exposure to Cesium 137”. J. Radiat. Res., 53, 33-43.
- Guéguen Y., Roy L., et al. (2017). “Biomarkers for uranium risk assessment for the development of the CURE (Concerted Uranium Research in Europe) molecular epidemiological protocol”. Radiat. Res. 187(1):107-127.

Publications (2011 -2017)

- Guéguen Y., Suhard D., et al. (2015). “Low-concentration uranium enters the HepG2 cell nucleus rapidly and induces cell stress response”. Toxicol. in Vitro “; 238(2).
- Guéguen Y., Rouas C., et al., (2013) “Molecular, cellular, and tissue impact of depleted uranium on xenobiotic-metabolizing enzymes”. Arch.Toxicol. , 88(2).
- Guéguen Y., Rouas C., Leblond FA. (2012). “Les biomarqueurs d’atteinte rénale”. Néphrol. & Thérapeut. 8(3):146–155.
- Guéguen Y., Rouas C. (2012) “New data on uranium nephrotoxicity”. Radioprot. 2012; 47(3):345-359.
- Hall J., Jeggo PA., et al. (2017). “Ionizing radiation biomarkers in epidemiological studies – an update”. Mutat. Res. 771:59-84.
- Ibanez, C., Suhard D, et al. (2014). "Intranasal exposure to uranium results in direct transfer to the brain along olfactory nerve bundles." Neuropathol Appl Neurobiol 40(4): 477-488.
- Laurent O, Gomolka M, et al. (2016). “Concerted Uranium Research in Europe (CURE): toward a collaborative project integrating dosimetry, epidemiology and radiobiology to study the effects of occupational uranium exposure.” J. Radiat. Prot. 36(2):319-345.
- Le Gallic C, Phalente Y, et al. (2015). “Chronic Internal Exposure to Low Dose 137Cs Induces Positive Impact on the Stability of Atherosclerotic Plaques by Reducing Inflammation in ApoE-/- Mice”. PLoS One. 10(6):e0128539. doi: 10.1371/journal.pone.0128539.
- Legendre, A., Elie C., et al. (2016). "Endocrine effects of lifelong exposure to low-dose depleted uranium on testicular functions in adult rat”. Toxicology 368-369: 58-68.
- Legrand M, Lam S. et al. (2016) “Exposure to depleted uranium during development affects neuronal differentiation in the hippocampal dentate gyrus and induces depressive-like behavior in offspring”. NeuroTox. 57, pp. 153-162 .
- Legrand, M., Elie C., et al. (2016). "Cell proliferation and cell death are disturbed during prenatal and postnatal brain development after uranium exposure." NeuroTox. 52: 34-45.

Publications (2011 -2017)

- Lestaevel P, Airault F. et al. (2014). “Influence of environmental enrichment and depleted uranium on behaviour, cholesterol and acetylcholine in apolipoprotein E-deficient mice” J. Mol. Neurosci 53(3): 469-479.
- Poisson C., Stefani J., et al. (2014). “Chronic Uranium Exposure Dose-Dependently Induces Glutathione in Rats without any Nephrotoxicty” Free Radiat. Res. 48(10):1-33.
- Poisson C., Rouas C., et al. (2013). “Antioxidant status in rat kidneys after coexposure to uranium and gentamicin”. Human & Experiment. Toxicol. 33(2).
- Rouas C., Stefani J. et al., (2011) “Effect of nephrotoxic treatment with gentamicin on rats chronically exposed to uranium”. Toxicol. 279(1-3):27-35.
- Saint-Marc B., Elie C., et al. (2016). "Chronic uranium contamination alters spinal motor neuron integrity via modulation of SMN1 expression and microglia recruitment." Toxicol Lett 254: 37-44.
- Souidi M., Racine R. (2012). “Influence of depleted uranium on hepatic cholesterol metabolism in apolipoprotein e-deficient mice”. J. Steroid Biochem. & Mol. Biol. 129 : 201– 205.
- Souidi M, Grison S., et al. (2013) Le césium 137: un perturbateur de la fonction physiologique? Environnement, Risques et Sante12(2) : 151-159.
- Synhaeve, N., Musilli S., et al. (2016). "Immune System Modifications Induced in a Mouse Model of Chronic Exposure to (90)Sr." Radiat Res 185(3): 267-284.
- Synhaeve, N., Stefani J., et al. (2011). "Biokinetics of (90)Sr after chronic ingestion in a juvenile and adult mouse model." Radiat Environ Biophys.
- Synhaeve, N., Wade-Gueye N. M. , et al. (2012). "Chronic exposure to low concentrations of strontium 90 affects bone physiology but not the hematopoietic system in mice." J Appl Toxicol.