

Avis de Soutenance

Madame Asma OUMMADI

Biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Evaluation des effets de l'inflammation combinée à une exposition chronique et combinée à des agents toxiques issus de l'environnement pendant la période périnatale : Un potentiel facteur étiologique des pathologies dégénératives

dirigés par Monsieur Stéphane MORTAUD et Gilles GUILLEMIN

Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV

Unité de recherche : INEM - Immunologie et Neurogénétique Expérimentales et Moléculaires

Cotutelle avec l'université "Université Macquarie" (AUSTRALIE)

Soutenance prévue le **jeudi 13 juillet 2023** à 9h30

Lieu : CNRS, Délégation régionale, 3E avenue de la recherche scientifique, 45071 Orléans cedex 2

Salle : Amphithéâtre Charles Sadron

Composition du jury proposé

M. Stéphane MORTAUD	Université d'Orléans	Directeur de thèse
Mme Sakina MHAOUTY-KODJA	Sorbonne Université CNRS UMR 8246 / INSERM U1130 / Neurosciences Paris-Seine – IBPS	Rapporteuse
M. Rachid SOULIMANI	Université de Lorraine / LCOMS/ENOSIS Neurotoxicologie, Développement et Bioactivité	Rapporteur
Mme Véronique PERRIER	Université de Montpellier / Institut des Neurosciences Montpellier INSERM U1198	Examinatrice
M. Thierry CHARLIER	Université de Rennes 1 / Irset - Inserm UMR	Examineur
M. Seong Beom AHN	Macquarie University	Co-directeur de thèse
M. Pierre LAFITE	Université d'Orléans - Institut de Chimie Organique et Analytique - ICOA UMR7311	Examineur
Mme Mehrnaz JAFARIAN-TEHRANI	Université Paris Cité 5	Examinatrice
M. Gilles GUILLEMIN		Invité

Mots-clés : neurodéveloppement, inflammation, polluants environnementaux, multi-hit, pathologies neurodégénératives,

Résumé :

L'exposition chronique à des agents toxiques issus de l'environnement, tels que les métaux lourds, les pesticides ou les cyanotoxines, est de plus en plus rapportée comme étant un potentiel facteur sporadique des maladies dégénératives des motoneurones (MDMs). Cependant, peu de choses sont connues quant aux rôles de ces toxines dans l'étiologie des MDMs suite à une exposition précoce (ex : durant les périodes pré et post-natales du développement). Ces stades développementaux sont connus pour être des périodes critiques du développement cérébral durant lesquels des perturbations de processus fortement régulés peuvent avoir un impact négatif sur la structure fondamentale du cerveau. De telles modifications peuvent conduire au développement de vulnérabilités sélectives à la neurodégénérescence et être finalement responsables de maladies neurodégénératives à déclenchement tardif telles que les MDMs. Compte tenu du nombre croissant de preuves épidémiologiques, cliniques et expérimentales renforçant le lien entre l'exposition à des substances toxiques de l'environnement et l'apparition tardive des MDMs, il est primordial de mettre en œuvre des études expérimentales plus en adéquation avec la réalité. Par exemple, il s'agit d'étudier l'exposition précoce à des cocktails de

substances toxiques pour l'environnement, à de faibles doses, pouvant induire ou prédisposer des individus aux MDMs plus tard dans la vie. Ce projet de thèse s'est focalisé sur l'étude comportementale chez la souris suite à une exposition périnatale à un mélange de différentes substances toxiques pour l'environnement à faibles doses (Glufosinate d'Ammonium (GLA), β -N-méthylamino-L-alanine (BMAA) et Glyphosate (GLY)), afin de vérifier si ces derniers peuvent agir en synergie et précipiter l'apparition des symptômes des MDMs plus tard dans la vie. Nous avons également vérifié si le mélange induit plus de dommages que chaque composé pris individuellement. Dans le cadre d'une hypothèse en adéquation avec la notion d'exposome, il a également été évalué l'importance et l'impact d'une sensibilisation inflammatoire asymptomatique pendant la gestation associée à une exposition post natale aux polluants d'intérêts. Nos données révèlent qu'une exposition maternelle à un cocktail induit des perturbations des comportements moteur et anxieux chez la descendance, depuis l'adolescence ce maintenant au cours du vieillissement, ce qui n'est pas le cas lors d'une exposition aux composés pris individuellement. De plus, nous avons pu montrer que l'exposition à un seul facteur de risque (sensibilisation maternelle à de faible dose de LPS) n'était pas suffisante pour induire des modifications précoces, perdurant au cours du vieillissement, du comportement chez la descendance. Cependant, une sensibilisation inflammatoire asymptomatique associée à l'exposition ultérieure à de faibles doses de xénobiotiques, induit des effets synergiques sur le comportement des petits. Ainsi, l'ensemble de ce travail a conduit à la démonstration de l'importance de considérer la multi exposition dans la caractérisation de molécules au potentiel neurotoxique à court, moyen et long terme.