

IRSN

INSTITUT
DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

Enhancing nuclear safety

Effet différentiel d'une contamination chronique au Cs137 sur les différentes étapes de la pathologie athéromateuse

T. Ebrahimian

SFRP Paris 19 Mars 2013

IRSN
Pôle RadioProtection de l'HOMme
Service de RadioBiologie et Epidémiologie
Laboratoire de RadioTOXicologie expérimentale

Systeme de Radioprotection fonde sur l'observation des consequences sanitaires des expositions de Hiroshima/Nagasaki

Hiroshima et Nagasaki : Situation particuliere avec
exposition externe flash, forte dose, fort debit de dose

Effets sur la Sante



Cancers Radio-induits
dont la probabilite d'apparition
augmente avec la dose



Pathologies autres que les cancers
(Cataractes, pathologies neurologiques et
Cardiovasculaires...)
au dessus d'une dose seuil

➤ Forte dose de rayonnement ionisant et maladies cardiovasculaires

➡ Etudes épidémiologiques

- Traitement par radiothérapie cancer du sein
- Traitement de la maladie de Hodgkins
- Survivants des explosions d'Hiroshima et Nagasaki

} Irradiation externe

↻ **Corrélation entre la dose reçue et le développement de pathologies Cardiovasculaires : maladies de la circulation, cerebrovasculaires, coronarienne**
Association entre le risque de décès et la dose reçue

➡ Etudes expérimentales

- Irradiation externe à forte dose (14Gy) sur un modèle de souris prédisposé à l'athérosclérose (ApoE-/-) (*Hoving et al, 2008*)
- Irradiation répétée à moyenne dose (2Gy) sur un modèle de souris prédisposé à l'athérosclérose (*stewart et al, 2006*)

↻ **Corrélation entre la dose et l'accélération et la progression des lésions Athéromateuses.**

➤ Faibles doses de rayonnement ionisant et maladies cardiovasculaires

➔ Etudes épidémiologiques

- ▀ Travailleurs du cycle du combustibles
- ▀ Mineurs d'uranium
- ▀ Habitants de Tchernobyl ou Fukushima

} irradiation externe
et
contamination interne

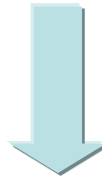
↪ Très peu de données car les maladies cardiovasculaires sont multifactoriels. Impossibilité de corréler une relation de cause à effet.

➔ Etudes expérimentales

- ▀ Contamination interne chronique avec du Cs137 sur un modèle de rat: modifications de certains paramètres plasmatique et de la pression artérielle (*Gueguen et al, 2008*)
- ▀ Irradiation externe faible dose à différents débit de dose: effet différentiel en fonction du débit de dose et du temps d'exposition (*Mitchel et al, 2011; 2013*)

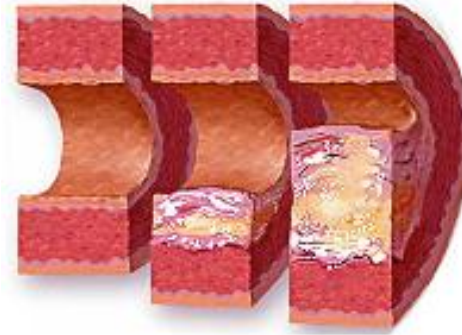
↪ Résultats divergents, Nécessité de poursuivre les études expérimentales Pour compléter les études épidémiologiques.

Nécessité de mettre en place des études expérimentales sur l'effet des **faibles doses en exposition chronique** sur les **pathologies vasculaires** permettant de démontrer certains mécanismes d'actions supportant les données épidémiologiques.



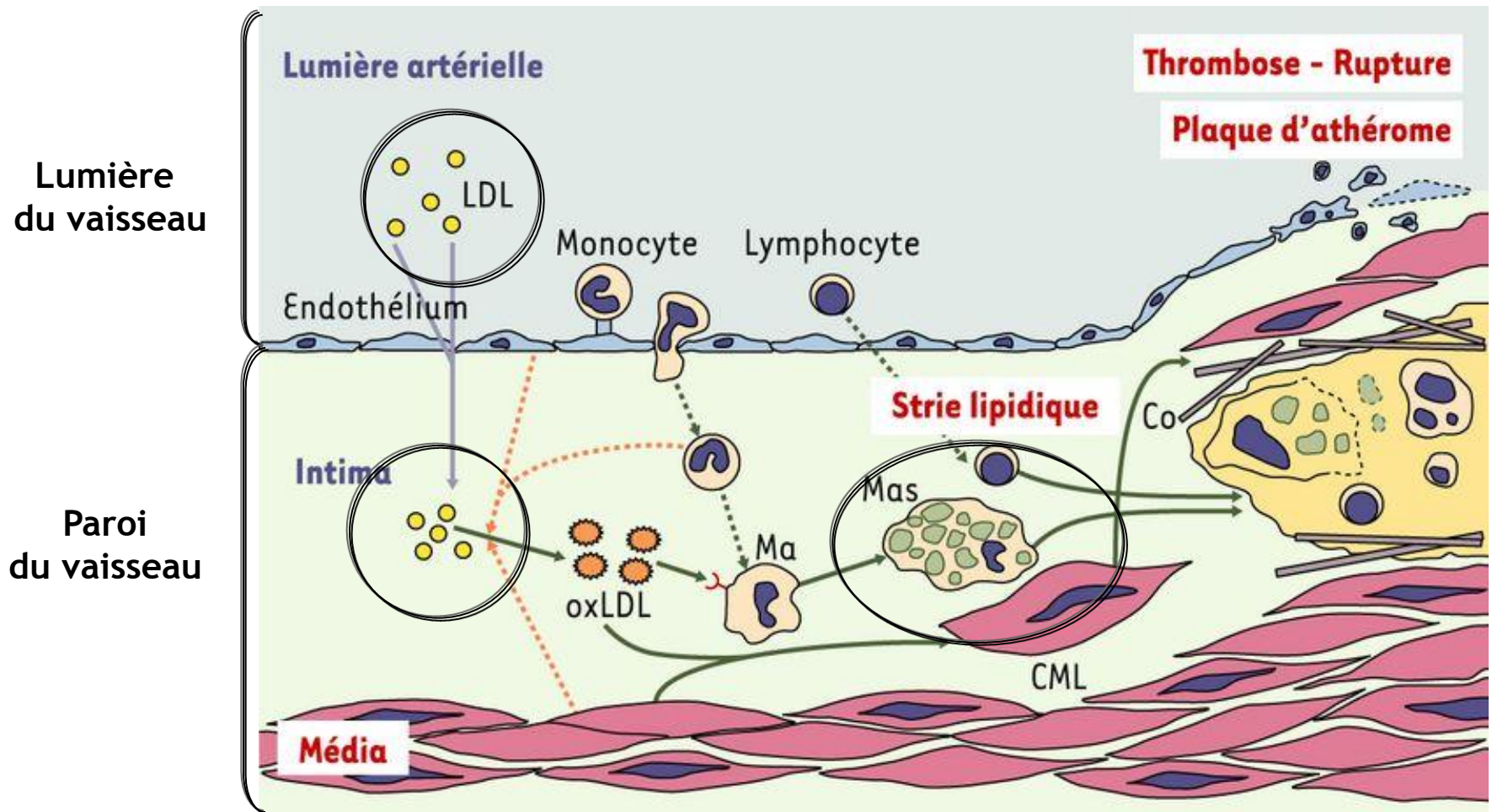
**Contribution aux recommandations pour
La radioprotection de l'homme**

➤ Atherosclerosis

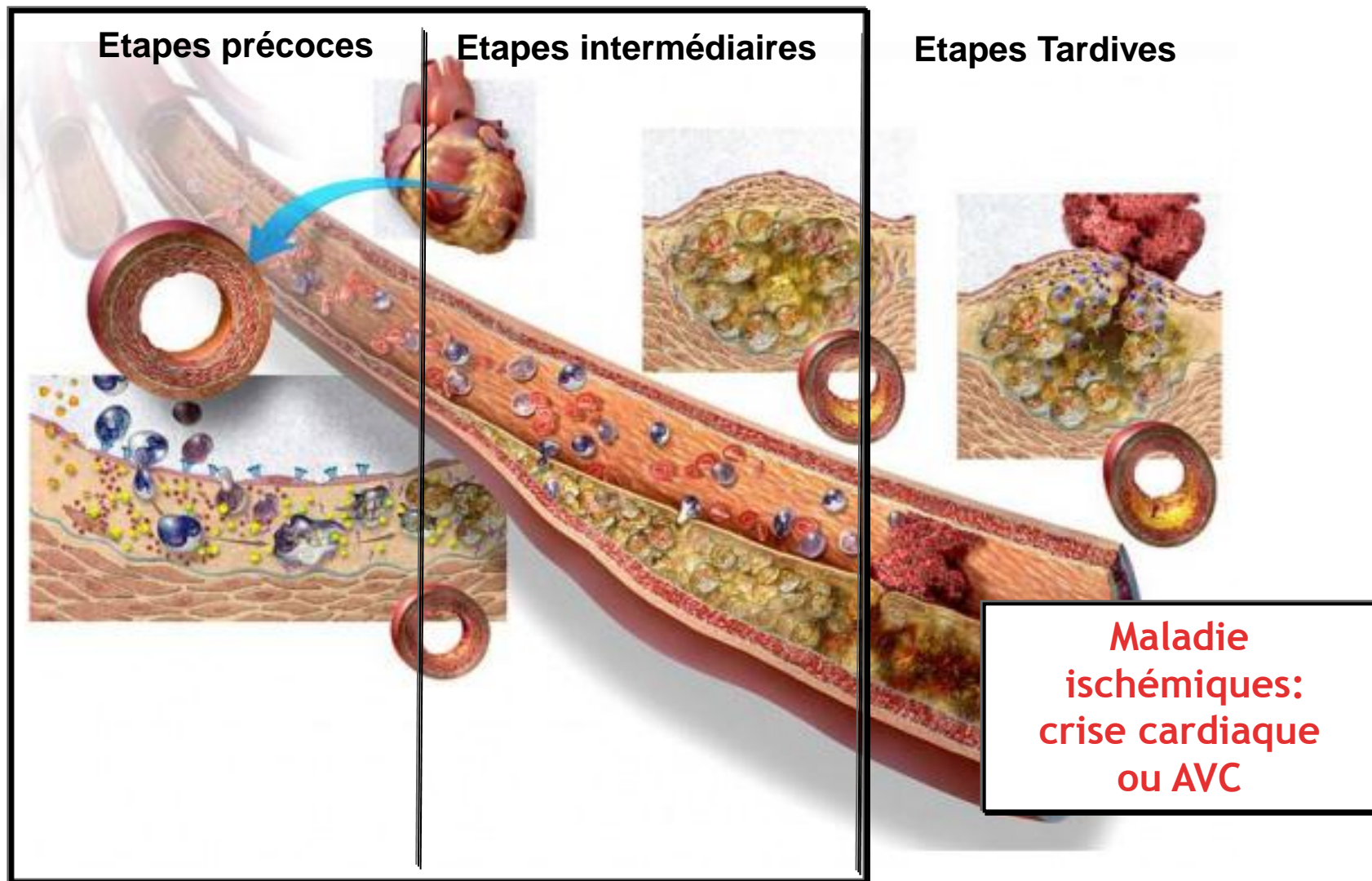


- Maladie inflammatoire chronique affectant les artères de gros et moyens calibres
- 1^{ère} cause de morbi-mortalité dans les pays industrialisés
- Corrélation entre forte dose d'irradiation et l'athérosclérose

➔ Formation de la plaque d'athérome



➤ Progression de la pathologie



➤ Situation et mode d'exposition

Situation post-accidentelle (Tchernobyl, Fukushima)



Dispersion majoritaire du ¹³⁷Cs dans l'atmosphère

➤ Cesium 137

■ Solubilité élevée : dispersion dans l'environnement

■ Demi-vie longue : ≈ 30 ans

➔ Source majeur d'exposition aussi bien en exposition externe que en contamination interne



Les populations vivants sur les territoires exposés vont être exposés de manière chronique sur le long terme

Existe-il un effet potentialisant d'une contamination
chronique au Cs137 sur
La progression de la pathologie athéromateuse ?



Etudes expérimentales sur différents modèles
animaux avec
des prédispositions afin de mimer
l'ensemble de la population

➤ Modèle de souris



■ Sain : C57Bl6

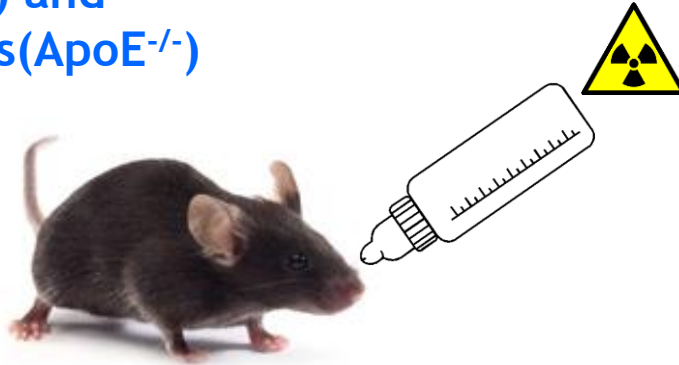
■ Predisposée : ApoE^{-/-}

➔ ApoE : responsable du transport et du catabolisme des lipides

➔ Développement chronique des plaques d'athéromes

➔ Protocole expérimentale

Sain(C57Bl6) and
Predisposées(ApoE^{-/-})



¹³⁷Cs dans l'eau de boisson :

-4 KBq/L

-20 KBq/L

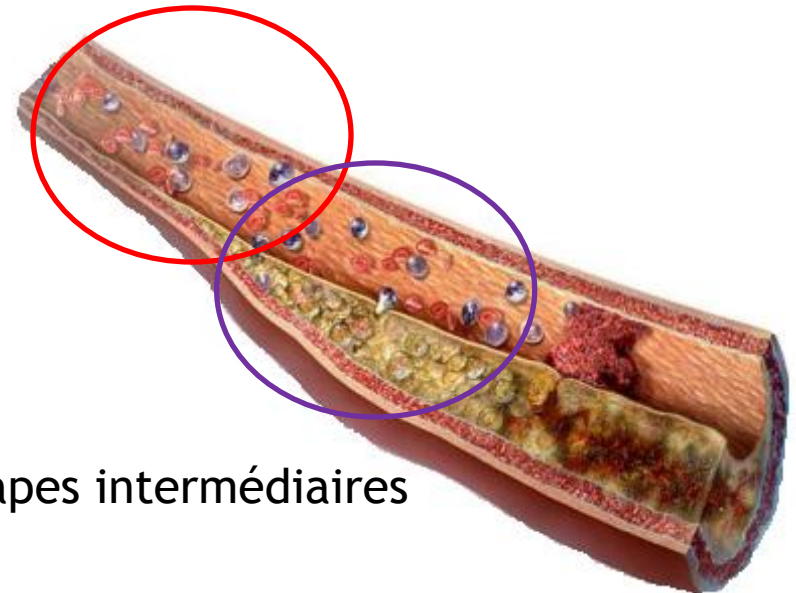
-100 KBq/L



Etapes précoces

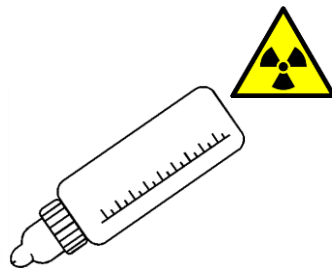


Etapes intermédiaires



➔ Doses absorbées

Sain (C57Bl6) et
Prédisposées (ApoE^{-/-})



¹³⁷Cs dans l'eau de boisson :

-4 KBq/L

-20 KBq/L

-100 KBq/L

Dose reçue à l'organisme?

Bertho et al, radioprotection, 2012

Doses absorbées (mGy)

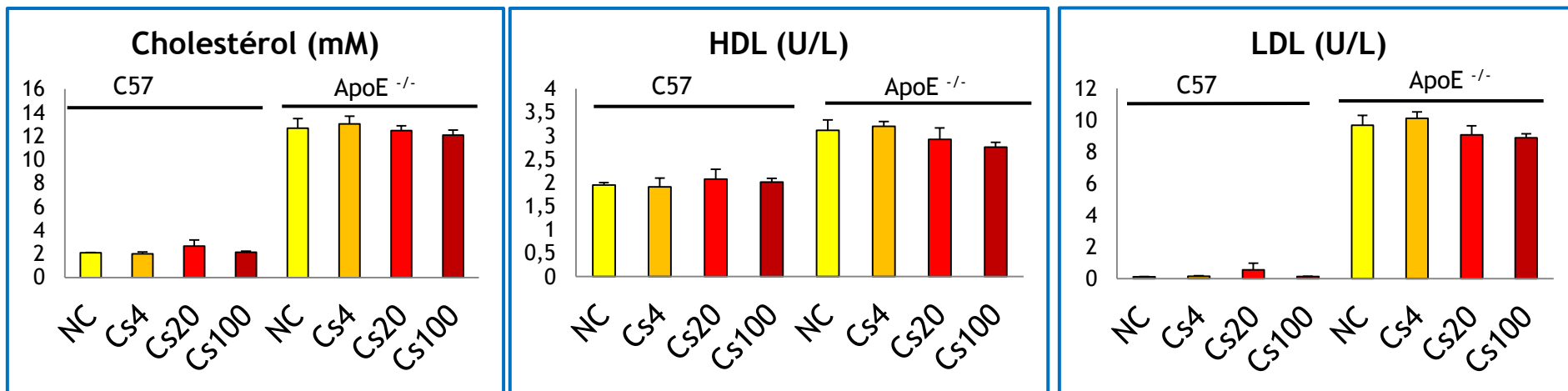
	3 mois	6 mois
4 KBq/L	1,5	3
20 KBq/L	7,5	15
100 KBq/L	37,5	75

Paramètres généraux

■ Poids des animaux (g) après 3 & 6 mois de contamination avec du Cs137

	Non contaminées		Cs 4 KBq/L		Cs 20 KBq/L		Cs 100 KBq/L	
	3 mois	6 mois	3 mois	6 mois	3 mois	6 mois	3 mois	6 mois
Healthy (C57BL6)	31,2 ± 2,9	30 ± 1,7	32,5 ± 3,9	31,2 ± 1,7	32,4 ± 3,7	29,5 ± 0,9	32,6 ± 2,2	30 ± 1,1
Predisposed (ApoE ^{-/-})	34,4 ± 4,3	35,2 ± 1,2	33,2 ± 3,2	34,2 ± 0,9	32,1 ± 5,8	33,4 ± 1,4	33,7 ± 1,9	31,8 ± 2

■ Paramètres lipidiques 3 mois



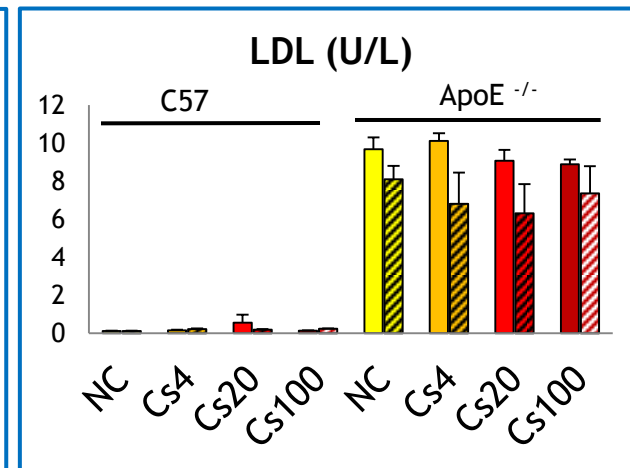
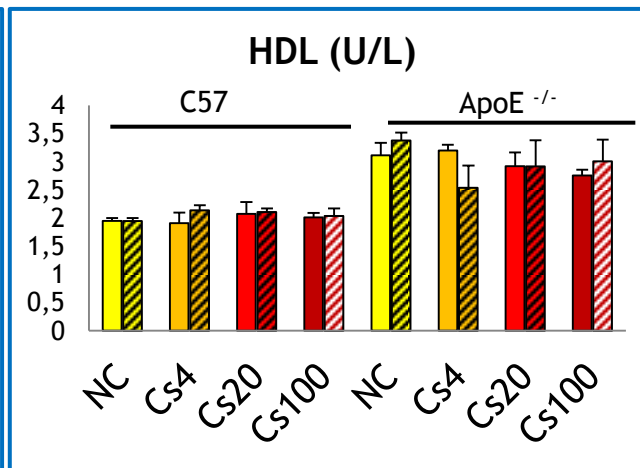
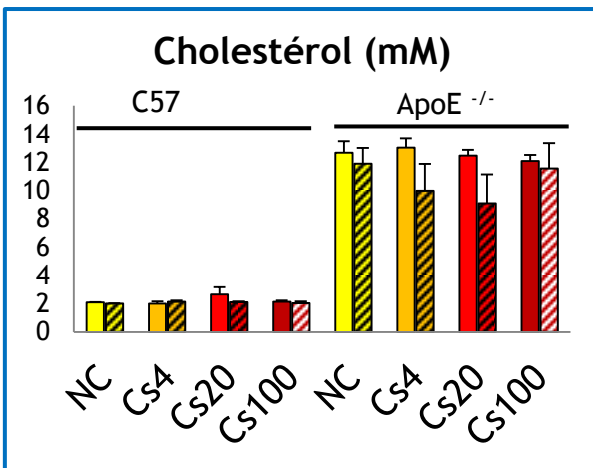
Paramètres généraux

Poids des souris (g) après 3 & 6 months de contamination avec du Cs137

	Non contaminées		Cs 4 KBq/L		Cs 20 KBq/L		Cs 100 KBq/L	
	3 mois	6 mois	3 mois	6 mois	3 mois	6 mois	3 mois	6 mois
Healthy (C57BL6)	31,2 ± 2,9	30 ± 1,7	32,5 ± 3,9	31,2 ± 1,7	32,4 ± 3,7	29,5 ± 0,9	32,6 ± 2,2	30 ± 1,1
Predisposed (ApoE ^{-/-})	34,4 ± 4,3	35,2 ± 1,2	33,2 ± 3,2	34,2 ± 0,9	32,1 ± 5,8	33,4 ± 1,4	33,7 ± 1,9	31,8 ± 2

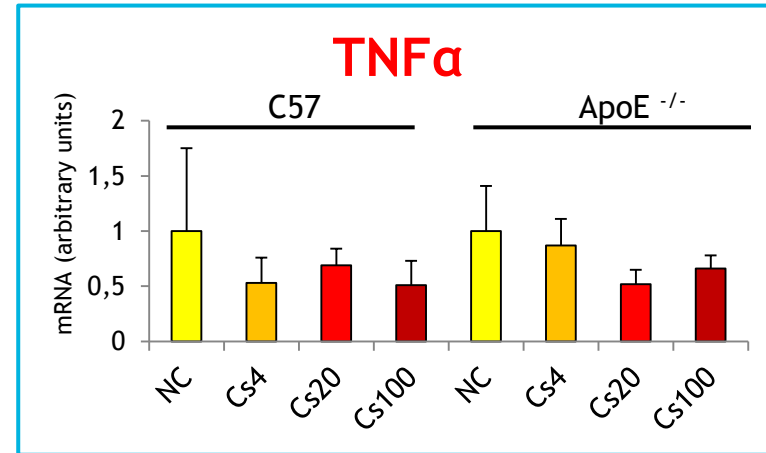
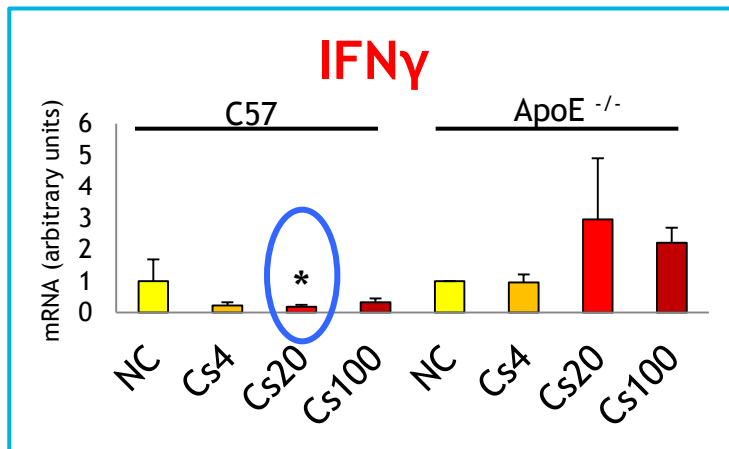
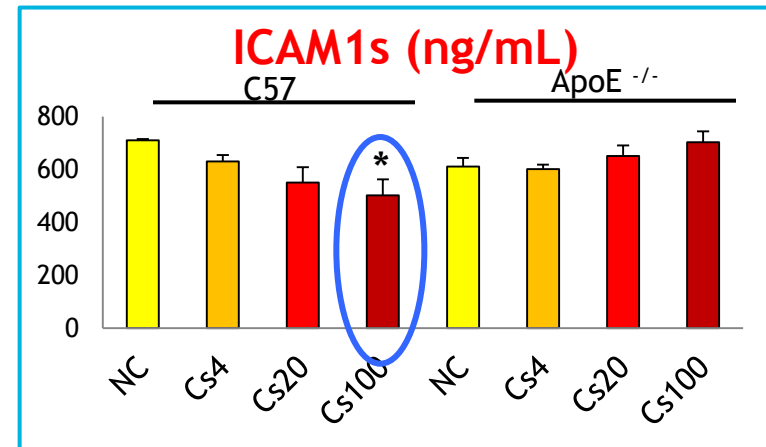
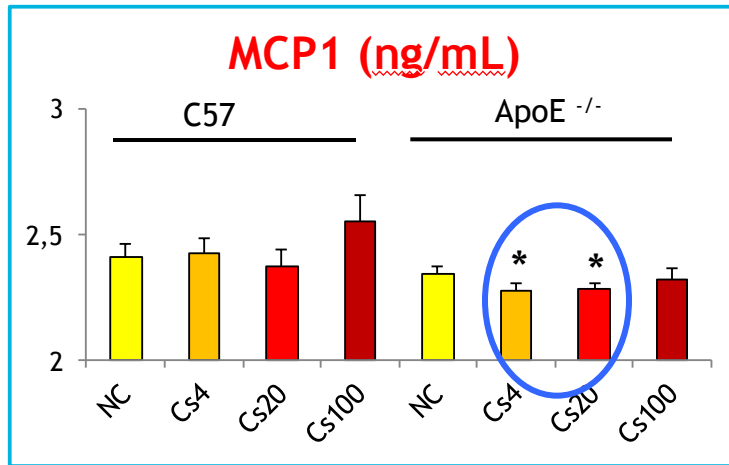
Paramètres lipidiques

□ 3 mois ▨ 6 mois



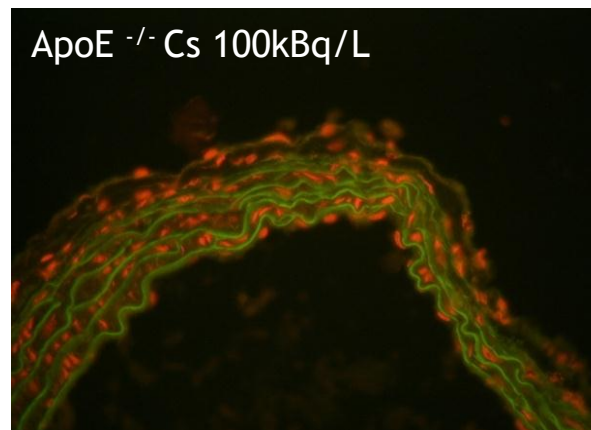
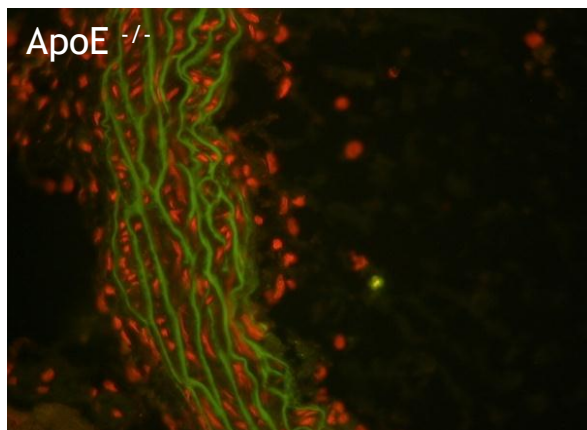
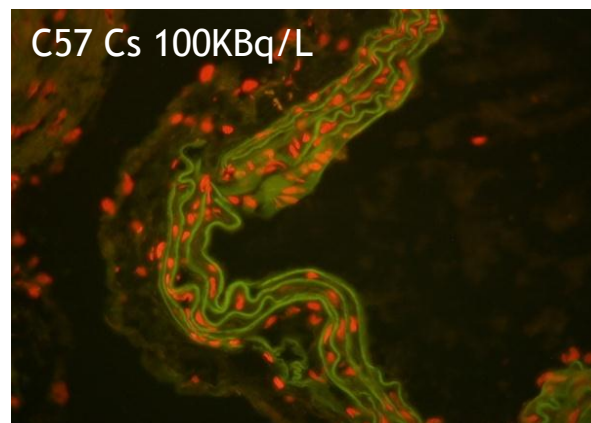
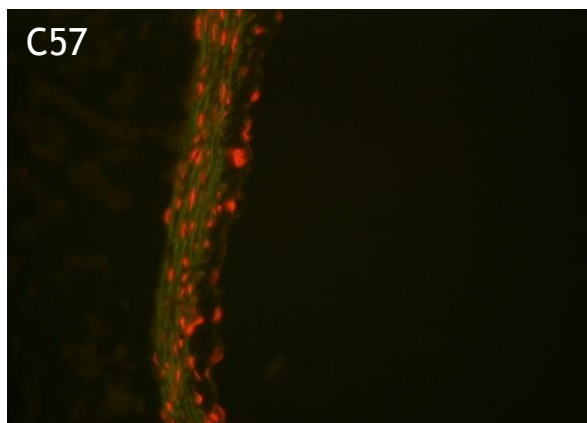
➔ Pas de différences dans le poids ou des paramètres lipidiques après 3 ou 6 mois de contamination dans tous les groupes

Expression des cytokines pro-inflammatoires - Après 3 mois de contamination



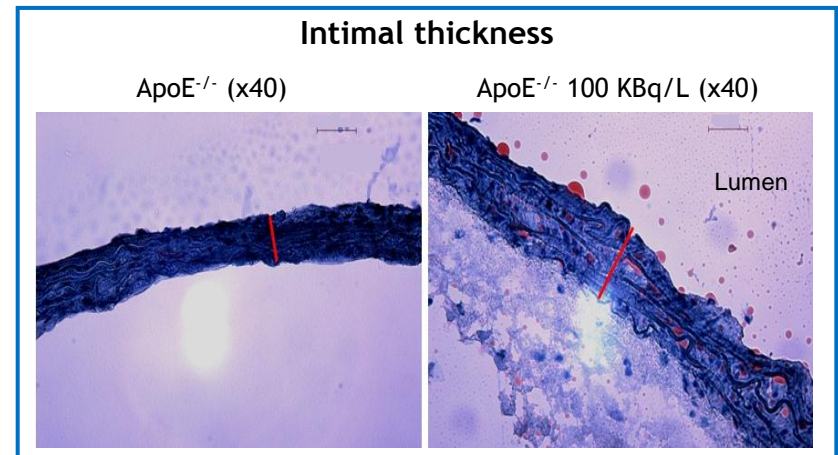
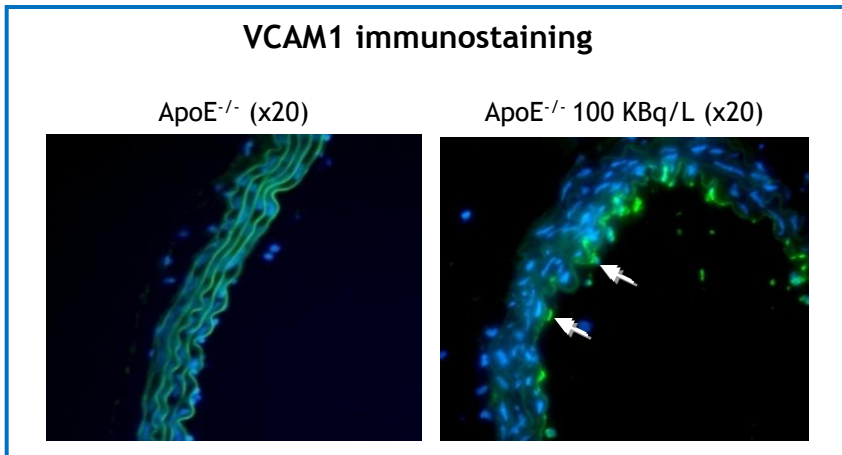
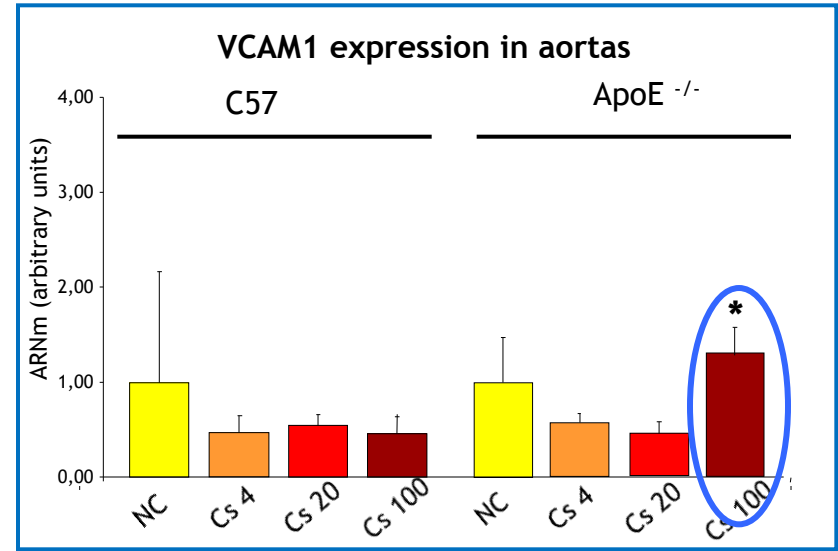
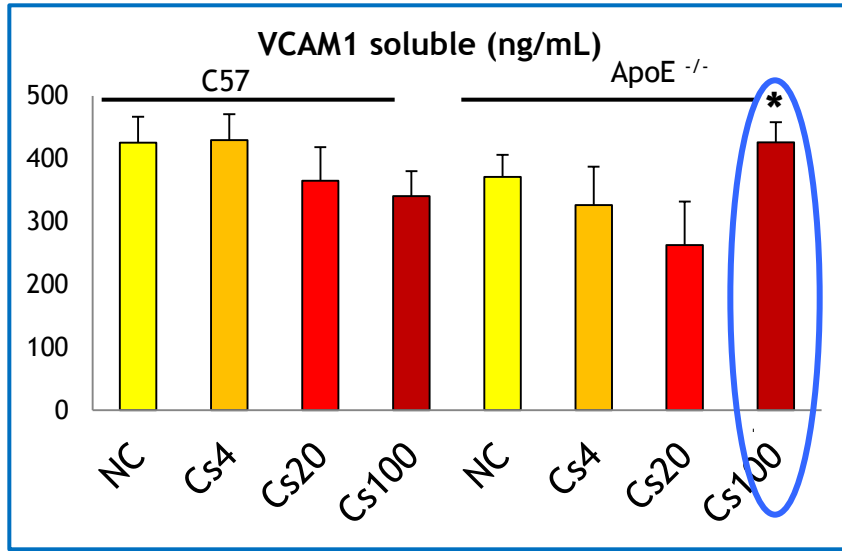
- ➡ Baisse de MCP1 plasmatique chez les ApoE^{-/-} après contamination à 4 et 20 KBq/L
- ➡ Baisse de ICAM1 plasmatique chez les C57Bl6 après contamination à 100 KBq/L
- ➡ Baisse de l'expression de IFN γ chez les C57Bl6 après contamination à 20 KBq/L

Evaluation du niveau de RLO : Marquage à la DiHydroEthidium



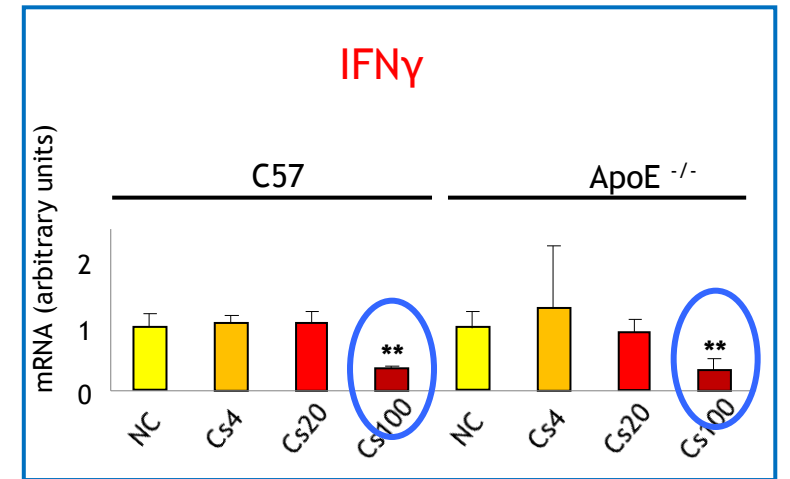
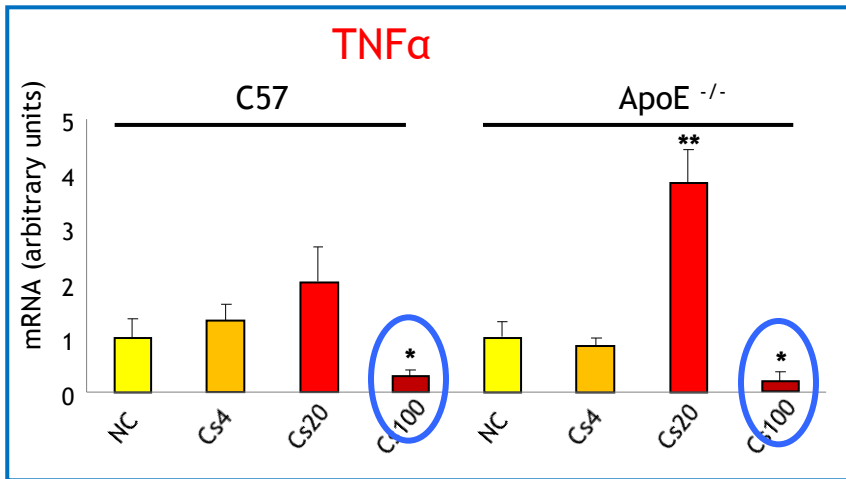
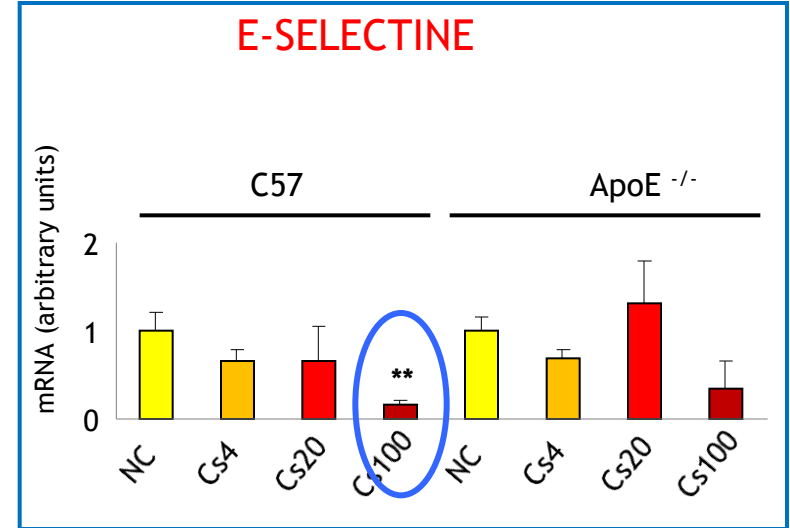
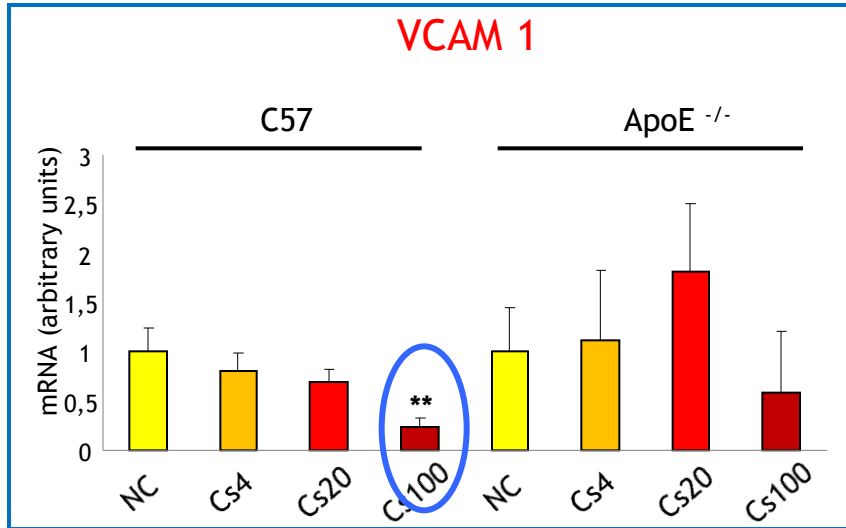
→ Pas de différences du niveau de radicaux libres après contamination au Cs137

Expression de VCAM1 et épaisseur intimal - 3 mois après contamination



→ Augmentation de l'expression de VCAM1 dans le plasma et les tissus, associé à une augmentation de l'épaisseur de la paroi artérielle chez les souris ApoE^{-/-} contaminées avec 100 KBq/L vs les souris non contaminées

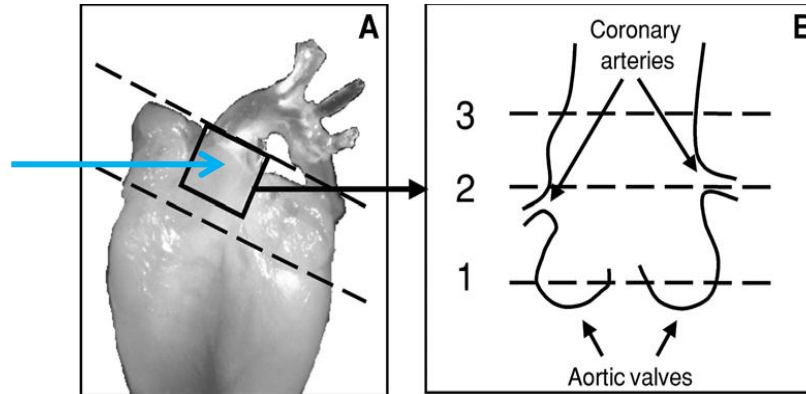
Expression des molécules inflammatoires - Après 6 mois de contamination



➔ Baisse significatif de VCAM1 et des cytokines pro-inflammatoires après contamination à 100 KBq/L

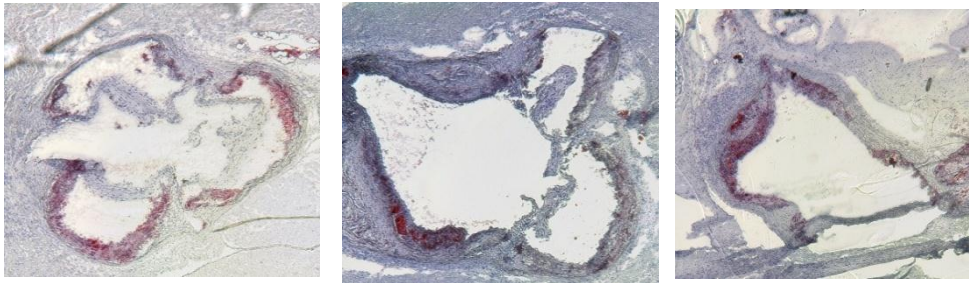
Quantification des plaques d'athéromes - Après 6 mois de contamination

Aortic sinus

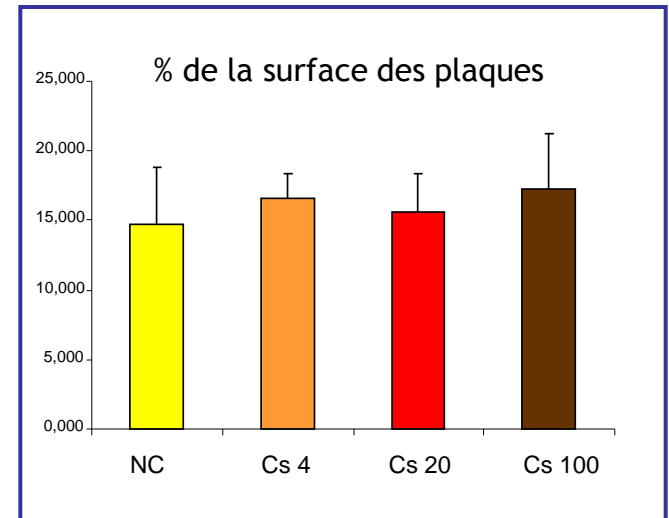
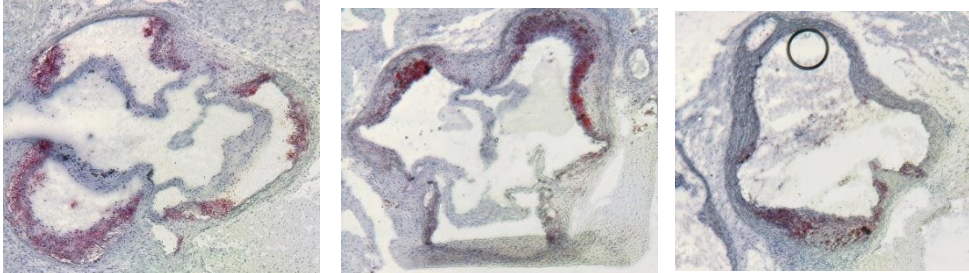


- Cryosections : 7 μ m
- Coloration huile rouge

ApoE^{-/-} (x 40)



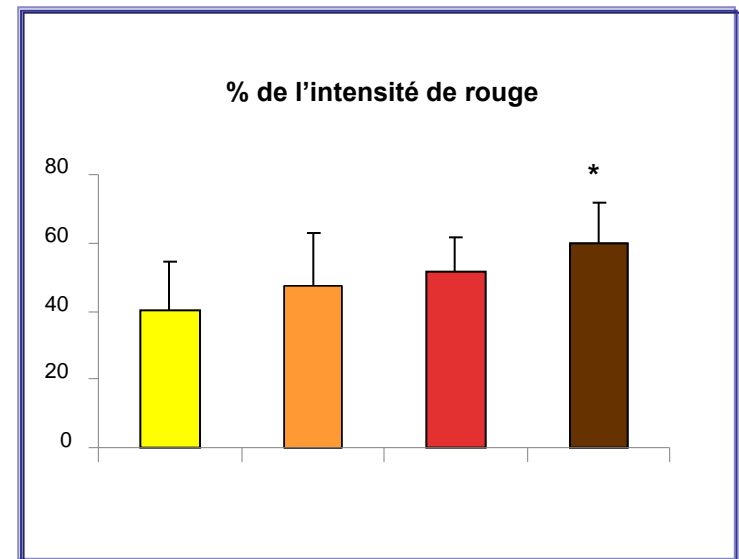
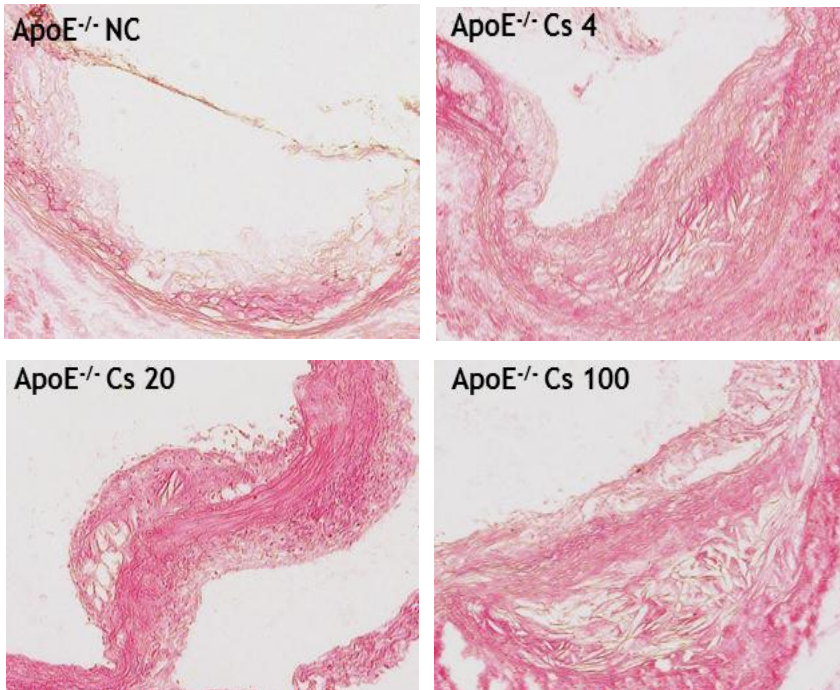
ApoE^{-/-} Cs 100 KBq/L (x 40)



➡ Pas de différence dans la quantification morphométrique des plaques d'athéromes

Quantification du collagène - Après 6 mois de contamination

Coloration rouge sirius



➔ Augmentation du collagène intraplaque des ApoE^{-/-} contaminée à 100KBq/L

Contamination interne chronique au ^{137}Cs aux étapes précoces et intermédiaire de l'athérosclérose entraîne...

Étapes précoces (3 mois)

	ICAM1 / MCP1 / TNF α / IFN γ			VCAM1			ROS levels			Intimal thickness		
	4	20	100	4	20	100	4	20	100	40	20	100
Cs 137 (KBq/L)	4	20	100	4	20	100	4	20	100	40	20	100
C57BL6	↘	↘	↘	=	↘	↘	=	=	=	=	=	=
ApoE $^{-/-}$	↘	=	=	↘	=	↗	=	=	=	=	=	↗

Étapes intermédiaires (6 mois)

^{137}Cs (KBq/L)	E-SEL / VCAM1			TNF α / IFN γ			Size lesions		
	4	20	100	4	20	100	4	20	100
C57BL6	=	=	↘	=	=	↘			
ApoE $^{-/-}$	=	=	↘	=	=	↘	=	=	=

➔ Effets non-linéaires avec la dose

➔ Réponse adaptative

Conclusions

- Contamination chronique à faibles concentrations de ^{137}Cs entraîne
 - Au temps précoce de la pathologie
 - À 100 KBq/L chez le modèle prédisposé (ApoE^{-/-}) un début de réaction inflammatoire
 - Au temps intermédiaire
 - À 100 KBq/L chez le modèle prédisposé (ApoE^{-/-}) une adaptation du système par une diminution importante de l'expression de molécules pro-inflammatoires (TNF α et IFN γ)
 - La taille des plaques d'athérome reste inchangée quelque soit la concentration de ^{137}Cs



- Effets à plus long terme (9 mois de contamination)
- Identification du phénotype des plaques (hémorragique ou inflammatoire?)
- Modèle de souris plus sensible (C57Bl6 avec régime riche en cholestérol)

Merci de votre attention!