

Titre : Effets multigénérationnels d'une exposition intra-utérine à de faibles doses et faibles débits de doses de Césium-137 en situation d'exposition post accidentelle

Mots clés : Faible dose, césium-137, intra-utérine, rayonnements ionisants, métabolisme, DOHaD

Résumé : Depuis les accidents de Tchernobyl et de Fukushima, l'évaluation des effets des faibles doses de rayonnements ionisants (RI) sur la descendance constitue un enjeu majeur en radioprotection. Si les effets génotoxiques des fortes doses sont bien documentés, les conséquences à long terme des faibles doses (≤ 100 mGy) demeurent insuffisamment caractérisées, en particulier lors d'une exposition au cours du développement fœtal. La vie intra-utérine représente en effet une fenêtre critique de vulnérabilité en raison des processus de développement et de programmation biologique qui s'y déroulent. Dans le cadre du concept DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease), cette étude visait à évaluer les effets à long terme d'une contamination interne prénatale à faible dose de césium-137 et son influence sur la réponse à un second facteur de stress environnemental, représenté par un régime riche en lipides.

Des souris gestantes C57BL/6J ont été exposées au césium-137 via l'eau de boisson pendant toute la gestation, correspondant à une dose interne totale d'environ 100 mGy. Après le sevrage, les descendants ont reçu un régime standard ou riche en lipides. Les analyses réalisées à 10 semaines et à 15 mois ont porté sur le foie, le système nerveux central et le système reproducteur mâle.

Les résultats révèlent des modifications neurocomportementales, métaboliques et moléculaires dépendantes du sexe, de l'âge et du régime alimentaire, sans altération majeure du système nerveux central ni du système reproducteur mâle. En revanche, le foie apparaît comme une cible particulièrement sensible. Chez les mâles exposés in utero puis soumis à un régime riche en lipides, une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques, associée à une dyslipidémie et à des altérations hépatiques, a été observée.

Ces résultats suggèrent que l'exposition prénatale au césium-137 accroît la vulnérabilité hépatique et potentialise les effets délétères d'un régime riche en lipides.

Bien qu'aucune pathologie ne soit détectée à 10 semaines, les analyses métabolomiques ont mis en évidence des signatures précoces dépendantes du sexe et du régime alimentaire. Chez les mâles, elles étaient compatibles avec une susceptibilité accrue au développement ultérieur de tumeurs hépatiques, tandis que chez les femelles elles suggéraient l'activation de mécanismes adaptatifs potentiellement protecteurs. Les analyses dosimétriques indiquent que cette susceptibilité est principalement liée à l'exposition fœtale, malgré une contribution plus limitée de l'exposition postnatale via le lait maternel.

En conclusion, nos résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle une exposition prénatale à faible dose de césium-137 induit une vulnérabilité hépatique latente. En présence d'un stress inflammatoire chronique d'origine nutritionnelle induit par un régime riche en lipides, cette altération précoce pourrait favoriser, chez les mâles, le développement d'une carcinogenèse hépatique associée à la stéatopathie métabolique.

Title: Multigenerational effects of prenatal exposure to low-doses and low-dose rates of cesium-137 in a post-accident exposure scenario

Keywords: Low-dose, cesium-137, in utero, ionizing radiation, metabolism, DOHaD

Abstract: Since the Chernobyl and Fukushima nuclear accidents, assessing the effects of low-dose ionizing radiation (IR) exposure on offspring has become a major challenge in radiological protection. While the genotoxic effects of high radiation doses are well documented, the long-term consequences of low-dose (≤ 100 mGy) exposure remain insufficiently characterized, particularly when exposure occurs during fetal development. Indeed, intrauterine life represents a critical window of vulnerability due to the developmental and biological programming processes taking place during this period. Within the framework of the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) concept, the present study aimed to evaluate the long-term effects of prenatal internal contamination with low-dose cesium-137 and its influence on the response to a second environmental stressor, namely a high-fat diet.

Pregnant C57BL/6J mice were exposed to cesium-137 through drinking water throughout gestation, resulting in a total internal dose of approximately 100 mGy. After weaning, offspring were fed either a standard diet or a high-fat diet. Analyses performed at 10 weeks, and 15 months of age focused on the liver, central nervous system, and male reproductive system. The results revealed sex-, age-, and diet-dependent neurobehavioral, metabolic, and molecular alterations, with no major effects observed in either the central nervous system or the male reproductive system.

In contrast, the liver emerged as a particularly sensitive target organ. Male offspring exposed in utero and subsequently challenged with a high-fat diet exhibited an increased incidence of liver tumors, associated with dyslipidemia and hepatic alterations. These findings suggest that prenatal exposure to cesium-137 increases hepatic vulnerability and potentiates the adverse effects of a high-fat diet.

Although no pathological manifestations were detected at 10 weeks of age, metabolomic analyses identified early sex- and diet-dependent metabolic signatures. In males, these signatures were consistent with an increased susceptibility to subsequent liver tumor development, whereas in females they suggested the activation of potentially protective adaptive mechanisms. Dosimetric analyses further indicated that this susceptibility was primarily associated with fetal exposure, despite a more limited contribution from postnatal exposure through maternal milk transfer.

In conclusion, our findings support the hypothesis that prenatal exposure to low-dose cesium-137 induces a latent hepatic vulnerability. In the presence of chronic nutrition-induced inflammatory stress caused by a high-fat diet, this early-life alteration may promote the development of metabolic dysfunction-associated liver carcinogenesis in male offspring.