

Titre : Coexposition aux rayonnements ionisants et à un régime riche en lipides : effets sur la microvascularisation cérébrale et cardiaque chez la souris

Mots clés : irradiation, high-fat diet, microvascularisation, hippocampe, cœur

Résumé : Selon la CIPR (2012), un seuil de 0,5 Gy a été établi, au-delà duquel une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires est observée. Cependant, des études épidémiologiques menées sur des cohortes de travailleurs du nucléaire suggèrent une association entre l'exposition à des doses de rayonnement ionisant (RI) inférieures à 0,5 Gy et le développement de maladies circulatoires. Néanmoins, le nombre limité d'études disponibles et leur variabilité ne permettent pas de conclure de manière définitive. Plusieurs études expérimentales ont montré qu'une exposition à de faibles doses de RI pouvait moduler le développement de l'athérosclérose en réduisant le profil inflammatoire et en favorisant la stabilité des plaques d'athérome. Bien que des altérations de la microcirculation soient fréquemment observées dans les pathologies cardio- et cérébrovasculaires, les effets des RI sur celle-ci restent peu documentés. Le caractère multifactoriel de ces maladies complique l'identification d'un lien causal direct avec une exposition aux RI. Il est donc essentiel d'étudier les effets des RI en association avec d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. Parmi eux, l'obésité, dont la prévalence augmente dans les pays industrialisés, est connue pour ses effets délétères sur la microvascularisation. L'objectif de cette thèse est d'évaluer les conséquences d'une co-exposition à des doses modérées de RI et à un régime hyperlipidique sur la microvascularisation cardiaque et cérébrale. Notre hypothèse est que la coexposition entraînerait des altérations plus importantes que chaque facteur pris isolément. Pour cela, des souris C57BL/6J ont été exposées à une irradiation gamma « corps entier » à des doses de 0, 300 ou 1000 mGy. Elles ont ensuite été soumises à un régime normal ou à un régime riche en lipides. Le cœur et l'hippocampe ont été prélevés à 4 temps post-irradiation (24 h, 15 j, 3 et 6 mois) afin d'évaluer des marqueurs du stress oxydant, de l'inflammation, et de l'angiogenèse.

Les résultats indiquent qu'à 6 mois post-exposition à 300 mGy, avec ou sans régime riche en lipides, il n'y a pas de modification significative de l'expression de marqueurs de dysfonction endothéliale, d'inflammation ou de stress oxydant au niveau cardiaque et cérébral. Au niveau moléculaire, on observe dans le ventricule droit une diminution de l'expression protéique de *smooth muscle actin* et de claudine 5 liée au régime alimentaire indépendamment de l'irradiation. Des échographies Doppler ne montrent aucune altération de la fonction cardiaque à 6 mois post-exposition, qu'il s'agisse de contractilité du ventricule gauche ou des flux aortiques et pulmonaires. Ces résultats suggèrent des effets compatibles avec un remodelage vasculaire, qui restent toutefois subcliniques. En revanche, dans l'hippocampe à 6 mois post-irradiation, le groupe co-exposé à 1000 mGy et au régime riche en lipides présente une augmentation de la densité capillaire, évaluée par l'aire du marquage CD31. Cette observation s'accompagne d'une augmentation des marqueurs inflammatoires, avec une activation accrue des microglies, une hausse de l'expression de plusieurs chimiokines (CCL3, CCL5) et de molécules d'adhésion (ICAM-1). En conclusion, ce travail met en évidence une réponse différenciée de la vascularisation cardiaque et cérébrale à l'exposition aux RI. Aucun effet significatif n'est observé à 300 mGy, même en présence d'un régime riche en lipides. En revanche, dans l'hippocampe, un seuil d'apparition des effets est observé à 1000 mGy en coexposition à un régime hyperlipidique favorisant l'installation d'un profil pro-inflammatoire persistant associé à un remodelage vasculaire. Ces résultats soulignent l'importance d'étudier les effets des doses faibles à modérées de RI dans un contexte de coexposition à d'autres facteurs de risque, afin de mieux comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans le développement des maladies circulatoires chez les personnes exposées.

Title: Combined exposure to ionizing radiation and a high-fat diet: effects on cerebral and cardiac microcirculation in mice

Keywords: gamma irradiation, high-fat diet, microcirculation, hippocampus, heart

Abstract: The results indicate that 6 months post exposure to 300 mGy with or without high-fat diet, there are no significant changes in expression of markers of endothelial dysfunction, oxidative stress or inflammation in the heart and brain. At the molecular level, a diet-related decrease in the protein expression of smooth muscle actin and claudin 5 was observed in the right ventricle, regardless of radiation exposure. Indeed, Doppler echocardiograms show no impairment of cardiac function 6 months post-exposure, whether in terms of left ventricular contractility or aortic and pulmonary artery blood flow. Taken together, the results suggest effects consistent with vascular remodeling. However, these effects remain subclinical and have no functional impact on the heart. In the hippocampus 6 months post-exposure, the group coexposed to 1000 mGy and a high-fat diet showed increased capillary density, as assessed by the CD31-stained area. This finding is accompanied by increased levels of inflammatory markers, including microglial activation and elevated expression of several chemokines (CCL3, CCL5) and adhesion molecules (ICAM-1). In conclusion, this study highlights a distinct response of cardiac and cerebral vascularization to IR exposure. No significant effects were observed at 300 mGy, even with a high-fat diet. In contrast, in the hippocampus, a threshold for the onset of effects was observed at 1000 mGy with co-exposure to a high-fat diet, promoting the development of a persistent pro-inflammatory profile associated with vascular remodeling. These results highlight the importance of studying the effects of low- to moderate doses of IR in the context of co-exposure to other risk factors, to better understand the cellular and molecular mechanisms underlying the development of circulatory diseases in exposed populations.

The results indicate that 6 months post exposure to 300 mGy with or without high-fat diet, there are no significant changes in expression of markers of endothelial dysfunction, oxidative stress or inflammation in the heart and brain. At the molecular level, a diet-related decrease in the protein expression of smooth muscle actin and claudin 5 was observed in the right ventricle, regardless of radiation exposure. Indeed, Doppler echocardiograms show no impairment of cardiac function 6 months post-exposure, whether in terms of left ventricular contractility or aortic and pulmonary artery blood flow. Taken together, the results suggest effects consistent with vascular remodeling. However, these effects remain subclinical and have no functional impact on the heart. In the hippocampus 6 months post-exposure, the group coexposed to 1000 mGy and a high-fat diet showed increased capillary density, as assessed by the CD31-stained area. This finding is accompanied by increased levels of inflammatory markers, including microglial activation and elevated expression of several chemokines (CCL3, CCL5) and adhesion molecules (ICAM-1). In conclusion, this study highlights a distinct response of cardiac and cerebral vascularization to IR exposure. No significant effects were observed at 300 mGy, even with a high-fat diet. In contrast, in the hippocampus, a threshold for the onset of effects was observed at 1000 mGy with co-exposure to a high-fat diet, promoting the development of a persistent pro-inflammatory profile associated with vascular remodeling. These results highlight the importance of studying the effects of low- to moderate doses of IR in the context of co-exposure to other risk factors, to better understand the cellular and molecular mechanisms underlying the development of circulatory diseases in exposed populations