

Thèse remarquée

Étude des effets des radionucléides (uranium et césium-137) sur le métabolisme de la vitamine D chez le rat. E. Tissandié. Thèse de doctorat de l'université Blaise Pascal (Clermont-Ferrand II), soutenue le 8 Novembre 2007, laboratoire d'accueil : IRSN/DRPH/SRBE, laboratoire de radiotoxicologie expérimentale. Directeurs de thèse : Dr M. Souidi (IRSN) et Pr JM. Lobaccaro (CNRS).

L'uranium et le césium-137 (^{137}Cs) sont des radionucléides qui se retrouvent dans l'environnement du fait de leur présence naturelle ou accidentelle. Par conséquent, certaines populations humaines peuvent être exposées à ces radioéléments principalement par ingestion chronique.

La toxicité chimique ou radiologique de l'uranium et du ^{137}Cs a été démontrée au niveau du foie, du rein et du cerveau qui sont les organes clés du métabolisme de la vitamine D. De plus, des modifications de l'homéostasie osseuse et phosphocalcique ont été rapportées suite à une contamination aiguë ou chronique à l'uranium ou au ^{137}Cs . Cependant les effets de ces deux radionucléides sur le métabolisme de la vitamine D, hormone essentielle au maintien minéral de l'organisme (Tissandié *et al.*, 2006a), ne sont pas connus.

Les objectifs de ce travail de thèse étaient d'évaluer *in vivo* les effets de l'uranium appauvri (UA) ou enrichi (UE) et du ^{137}Cs sur le métabolisme de la vitamine D au niveau du foie, du rein et du système nerveux central. Un modèle animal expérimental a été utilisé pour la première fois pour montrer qu'une exposition chronique à des doses environnementales d'UA ou de ^{137}Cs diminue le taux de vitamine D active ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) et entraîne des modifications moléculaires des enzymes de types cytochromes P450 (CYPs) impliqués dans ce métabolisme et des récepteurs nucléaires associés. Nous avons démontré qu'une contamination à l'UA et à l'UE affectent de la même manière l'expression du récepteur à la vitamine D, le VDR (*vitamin D receptor*) et de son partenaire obligatoire RXR (*retinoic X receptor alpha*) et par conséquent peuvent moduler l'expression des gènes cibles de la vitamine D impliqués dans le transport du calcium au niveau rénal (Tissandié *et al.*, 2007a, 2007b). Ces résultats suggèrent que ces effets sont dus à la toxicité chimique de l'uranium. À l'inverse, les principales cibles moléculaires du ^{137}Cs sont les CYPs qui sont impliquées dans la biosynthèse de la vitamine D (CYP2R1, CYP27B1) au niveau du foie et du système nerveux central. Chez ce modèle adulte, ces perturbations ne sont pas associées à un dérèglement de l'homéostasie minérale (Tissandié *et al.*, 2006b). En revanche l'exposition chronique au ^{137}Cs durant la période de développement post-natal affecte non seulement le métabolisme de la vitamine D mais également l'homéostasie osseuse et phosphocalcique. Ces résultats suggèrent une susceptibilité accrue des individus en croissance face à la contamination au ^{137}Cs , par rapport aux adultes.

RÉFÉRENCES

- Tissandié E., Guéguen Y., Lobaccaro J.M.A., Aigueperse J., Souidi M. (2006a) Vitamine D ; métabolisme, régulation et pathologies associées, *Médecine Sciences* **22**, 1095-1100.
- Tissandié E., Guéguen Y., Lobaccaro J.M.A., Aigueperse J., Gourmelon P., Paquet F., Souidi M. (2006b) Chronic contamination with ¹³⁷Cesium affects vitamin D3 metabolism in rats, *Toxicology* **225**, 75-80.
- Tissandié E., Guéguen Y., Lobaccaro J.M.A., Grandcolas L., Voisin P., Aigueperse J., Gourmelon P., Souidi M. (2007a) In vivo effects of chronic contamination with depleted uranium on vitamin D3 metabolism in rat, *Biochimica et biophysica acta-general subjects* **1770**, 266-272.
- Tissandié E., Guéguen Y., Lobaccaro J.M.A., Grandcolas L., Aigueperse J., Gourmelon P., Souidi M. (2007b) Enriched uranium affects the expression of vitamin D receptor and retinoid X receptor in rat kidney, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* (sous presse).