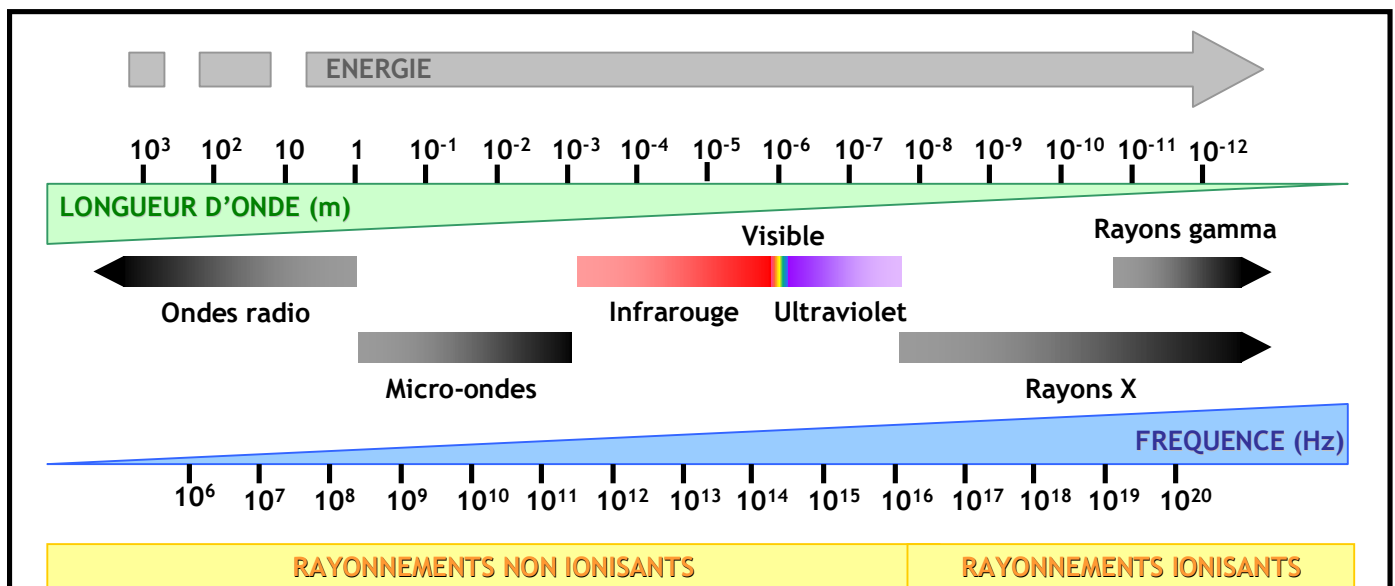
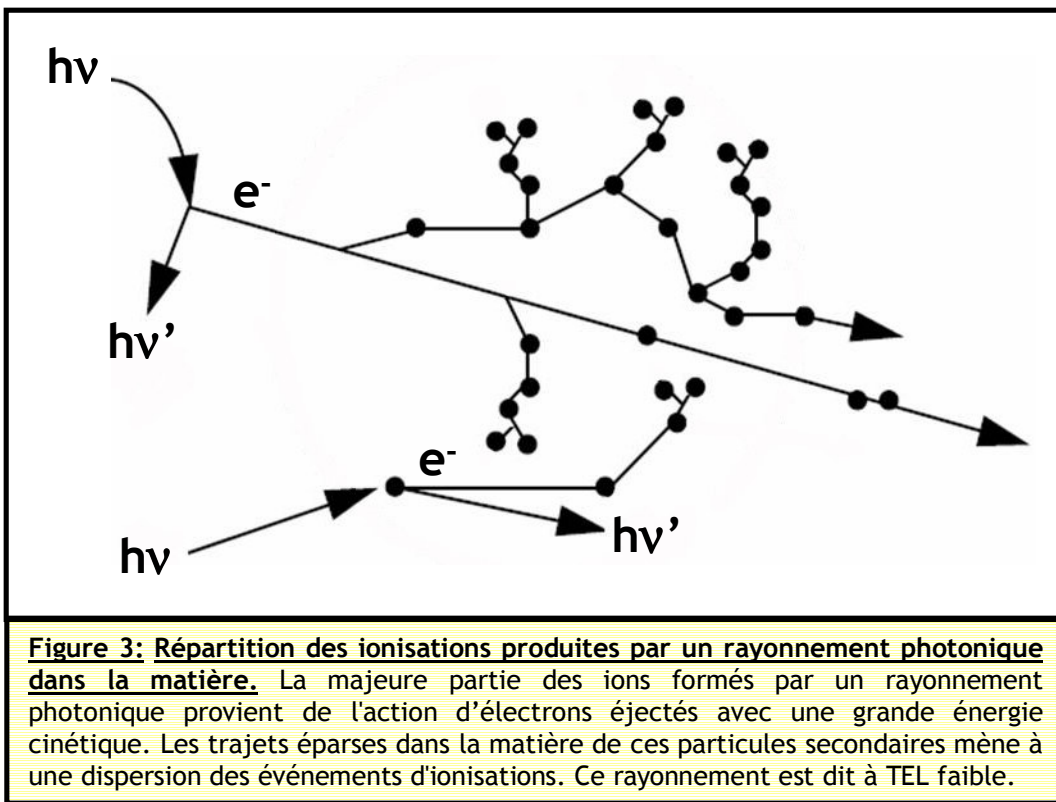
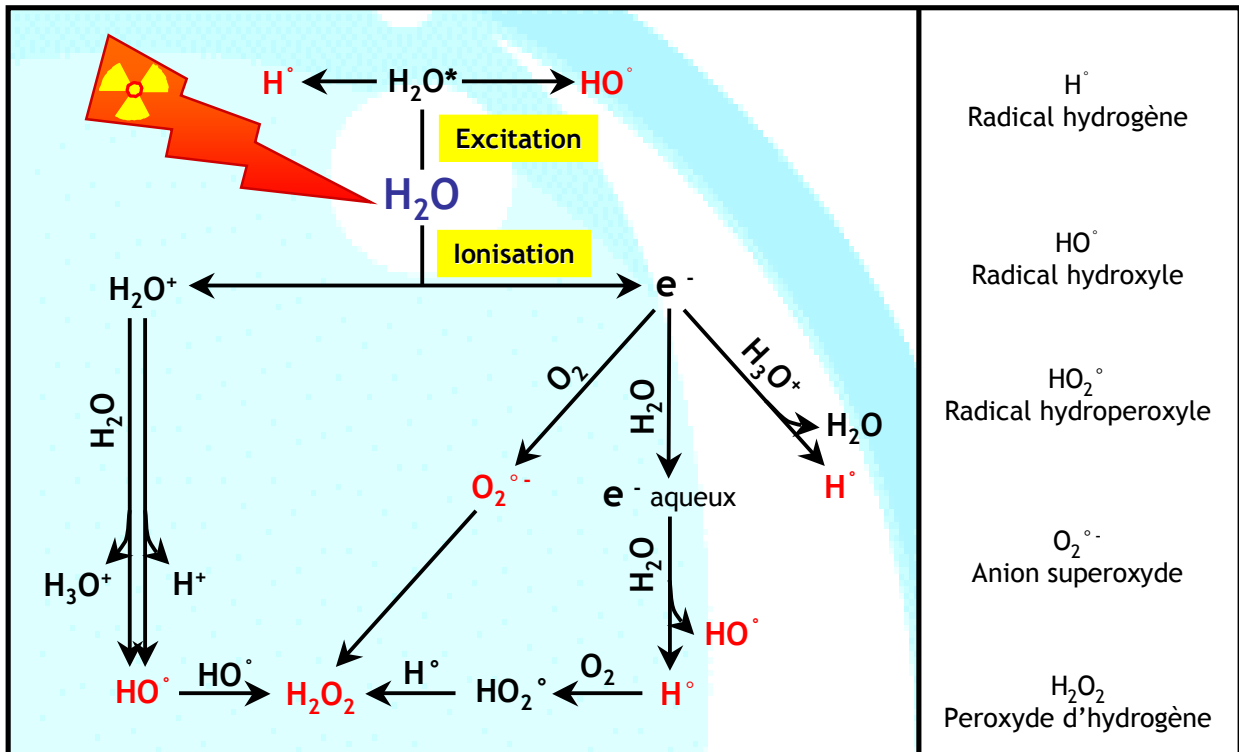


**Figure 1: Rayonnements ionisants issus de la radioactivité.** Trois types de rayonnements ionisants peuvent être issus de la désintégration naturelle d'éléments radioactifs. Les rayonnements  $\alpha$  et  $\beta$  émettent leur énergie sous forme de particules chargées, respectivement de noyaux d'hélium et d'électrons. Les rayons gamma sont des ondes électromagnétiques émettant leur énergie sous forme de photons.

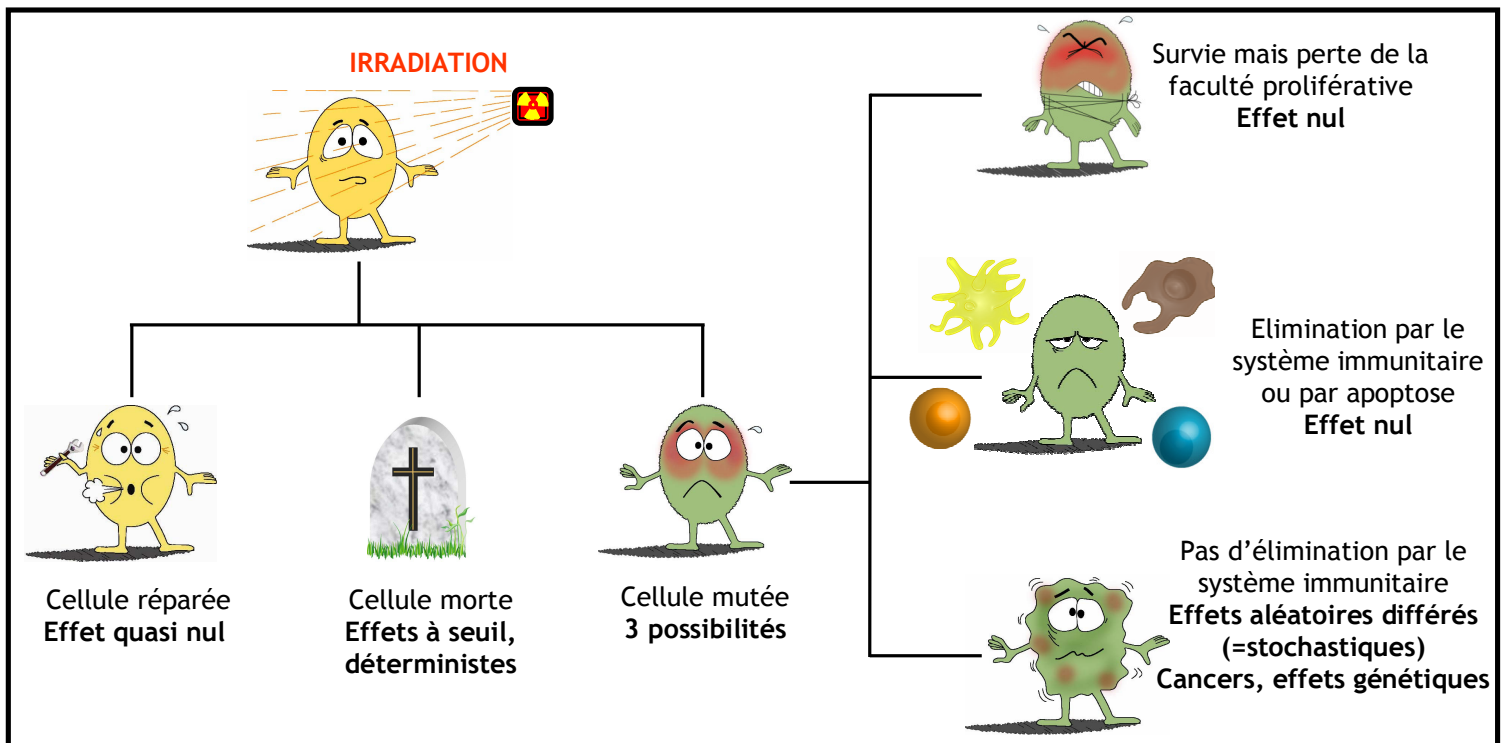


**Figure 2: Spectre des ondes électromagnétiques.** Les rayonnements X et  $\gamma$  sont les ondes électromagnétiques les plus énergétiques.





**Figure 4: Radiolyse de la molécule d'eau.** L'eau étant le composé le plus important de la matière biologique, elle est la molécule la plus concernée par le phénomène de radiolyse. Son excitation et son ionisation mènent à la formation de radicaux libres responsables d'effets indirects des rayonnements ionisants. La combinaison entre elles de ces radicaux libres donnent naissance à des espèces radicalaires encore plus réactives telles que le peroxyde d'hydrogène.



**Figure 5: Conséquences de l'irradiation d'une cellule.** Selon la complexité et le nombre de dommages radio-induits, le devenir de la cellule est différent.

Localisation du cancer	Nombre de décès		
	Hommes	Femmes	Total
Poumon	22649	4515	27164
Côlon-rectum	9505	7468	15973
Sein	-	11637	11637
Prostate	10004	-	10004
Foie	6287	1569	7856
Pancréas	3728	3453	7181
Lymphome non Hodgkinien	2664	2579	5243
Leucémies	2547	2548	5095
Lèvre-bouche-pharynx	4341	749	5090
<b>TOTAL</b>	<b>60725</b>	<b>34518</b>	<b>95243</b>

**Figure 6: Répartition des décès par type de cancer dans la population française en 2001.** Ces données sont extraites du rapport de l'INVS d'octobre 2003, disponibles à l'adresse internet [http://www.invs.sante.fr/publications/2003/rapport\\_cancer\\_2003/p199\\_annexes.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2003/rapport_cancer_2003/p199_annexes.pdf)

Volume tumoral	Dose moyenne (90% stérilisation)	Tumeur	Dose moyenne (90% stérilisation)
Maladie infraclinique	45 - 60 Gy	Leucémie	15 - 25 Gy
Tumeur < 2 cm	60 - 64 Gy	Maladie de Hodgkin	30 - 45 Gy
2 cm < Tumeur < 4 cm	65 - 70 Gy	Carcinome épidermoïde	55 - 75 Gy
Tumeur > 4 cm	75 - 85 Gy	Adénocarcinome	55 - 80 Gy
		Carcinome urothélial	60 - 75 Gy
		Gliome	60 - 80 Gy
		Mélanome	70 - 85 Gy

**Figure 7: Doses d'irradiation utilisées lors de protocoles radiothérapeutiques en fonction du volume et de l'histologie des tumeurs.** Les doses délivrées nécessaires à la stérilisation tumorale dépendent notamment du type de cancer et de son volume.

### Irradiation étalée

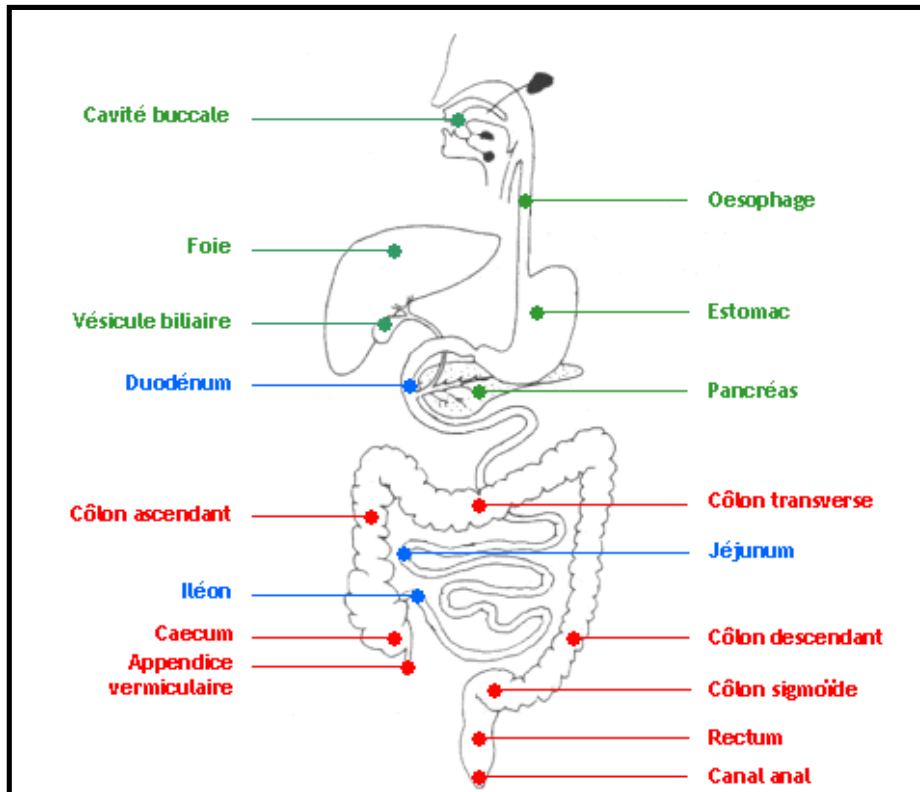
3 Gy / séance; 3 séances / semaine; 18 séances pendant 6 semaines; 54 Gy total

2 Gy / séance; 5 séances / semaine; 39 séances pendant 7-8 semaines; 78 Gy total

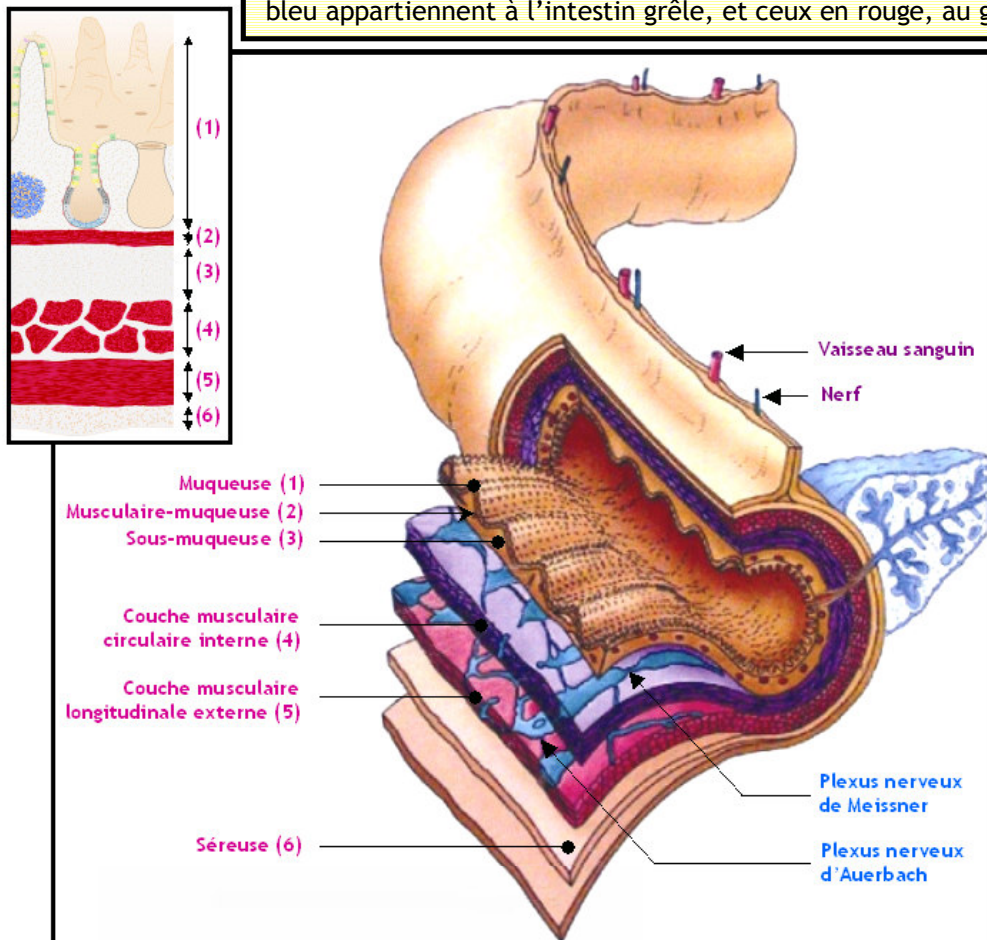
1,8 Gy / séance; 10 séances / semaine; 25 séances pendant 2,5 semaines; 45 Gy total

2 Gy / séance; 5 séances / semaine; 22-23 séances pendant 4,5 semaines; 45 Gy total

**Figure 8: Exemples de protocoles radiothérapeutiques pour traiter des cancers abdomino-pelviens digestifs ou non.** Les deux derniers protocoles sont typiques de ceux utilisés pour le traitement d'un adénocarcinome de côlon. Le deuxième est employé dans le cas d'un cancer de la prostate.

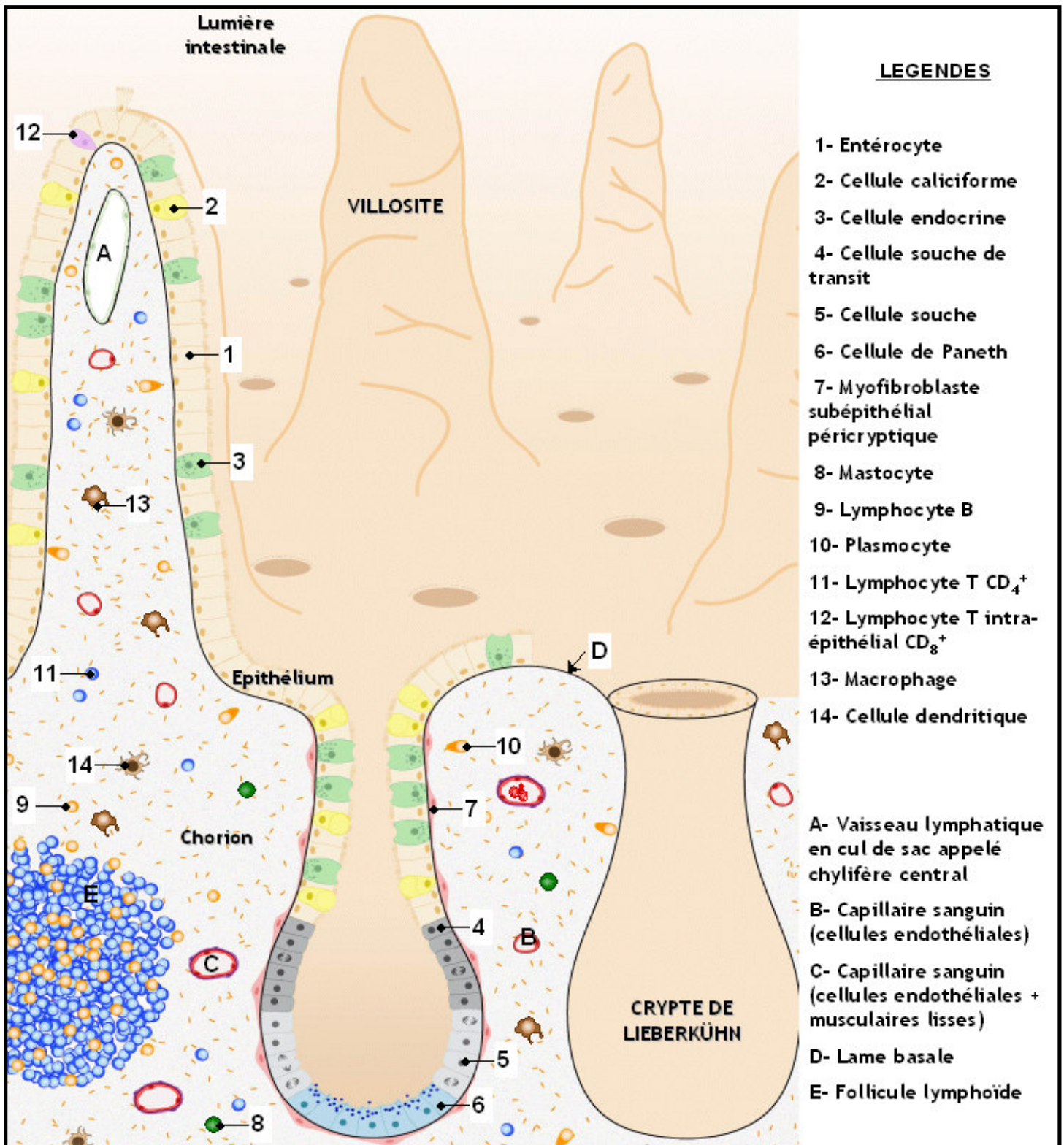


**Figure 9: Représentation schématique de l'appareil digestif.** Les organes légendés en vert font parti de l'appareil digestif supérieur et des annexes digestives, les segments du tractus digestif légendés en bleu appartiennent à l'intestin grêle, et ceux en rouge, au gros intestin.

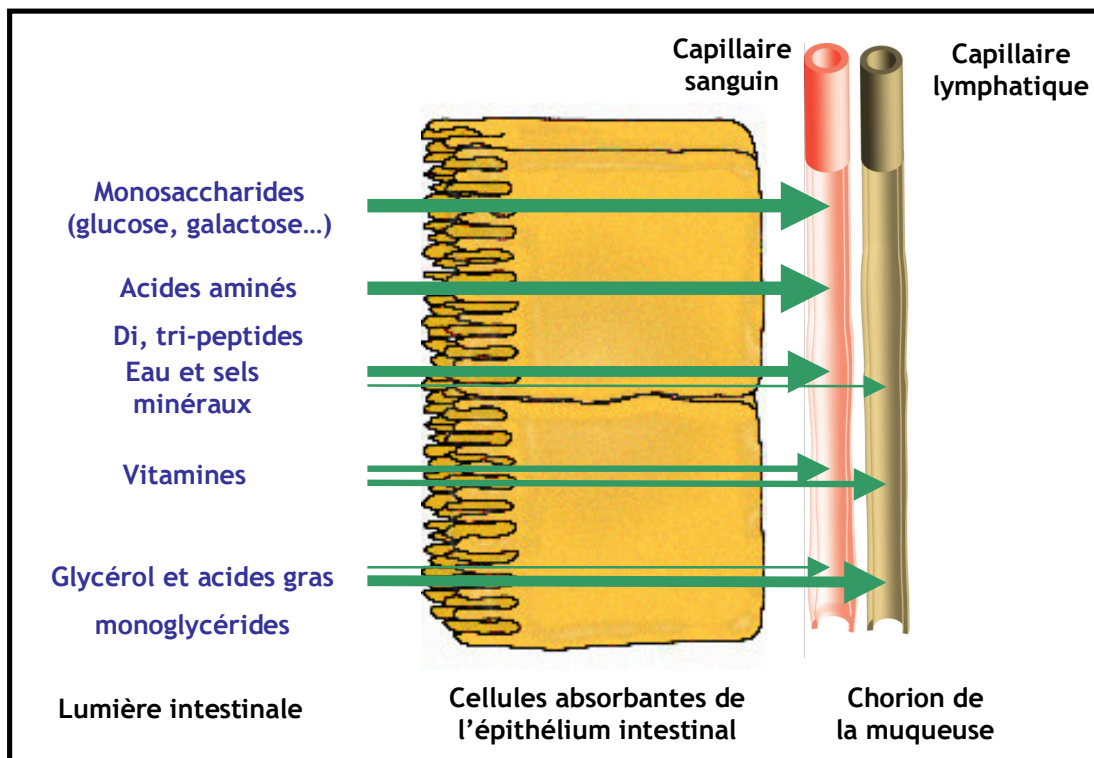


**Figure 10: Organisation des couches tissulaires de la paroi de l'intestin grêle de vertébrés.** Schéma modifié de <http://academic.brooklyn.cuny.edu/biology/bio4fv/page/small-intestine.html>

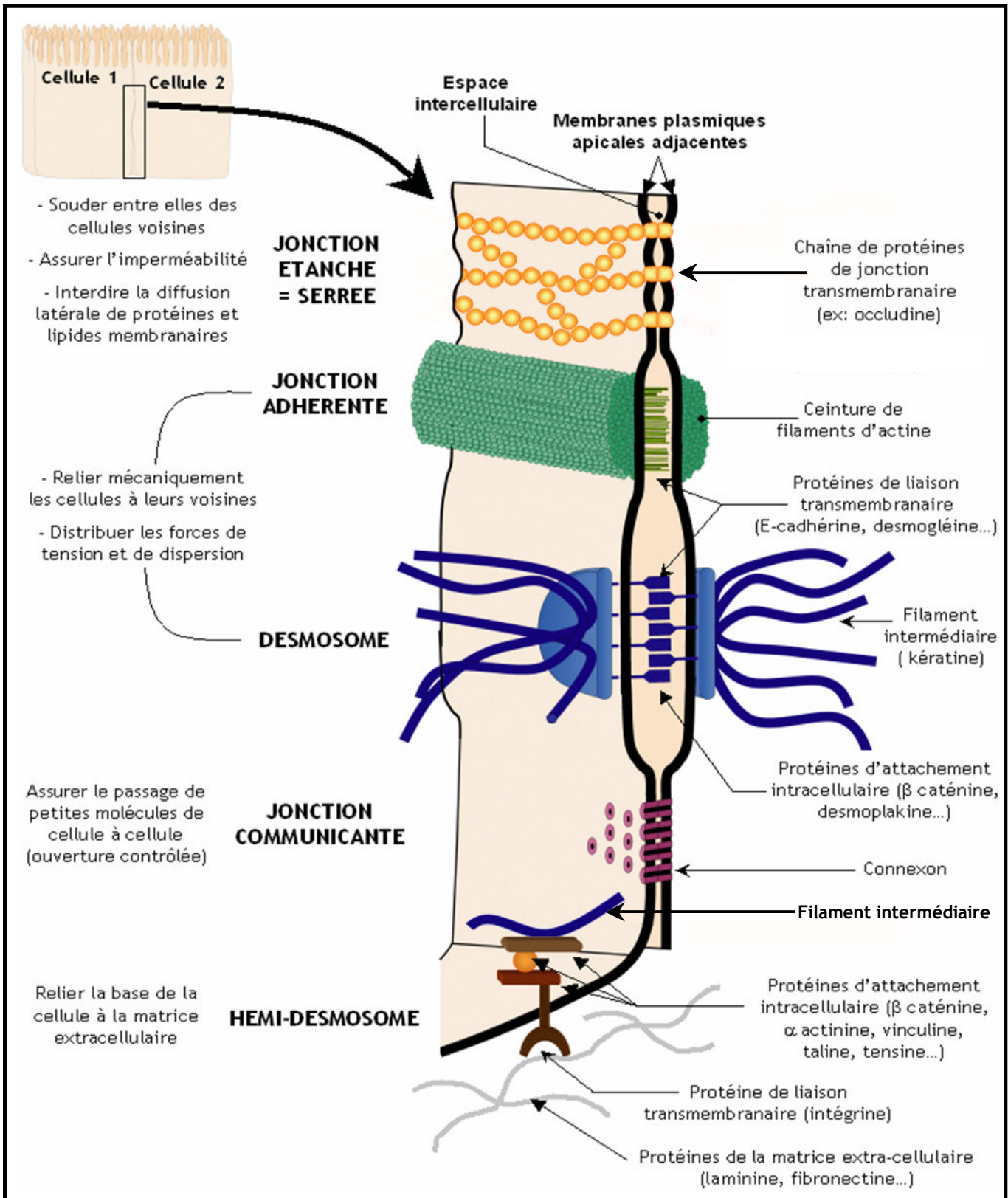




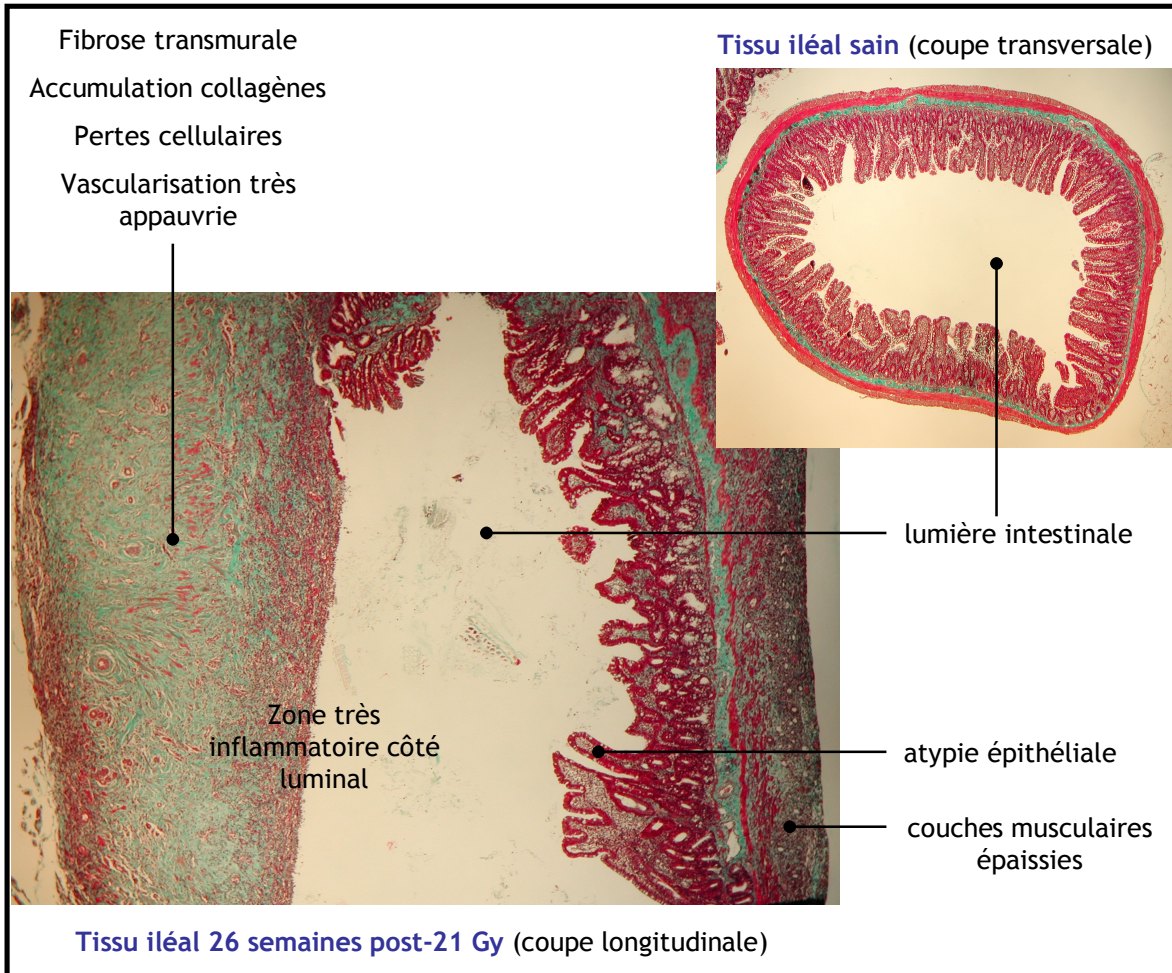
**Figure 11: Représentation schématique de la muqueuse de l'intestin grêle.** La muqueuse de l'intestin grêle disposant d'un étage villositaire (villosités) et d'un étage glandulaire (cryptes de Lieberkühn) est composée d'un épithélium monostratifié et du chorion ou *lamina propria*. Pour des raisons de simplicité, les terminaisons nerveuses et le muscle de Brücke, expansion perpendiculaire de la musculaire muqueuse, ne sont pas représentés. Également, les myofibroblastes sous l'épithélium ne sont représentés qu'au niveau des cryptes et non des villosités. Cette représentation schématique ne respecte pas les proportions de dimensions et les nombres cellulaires relatifs.



**Figure 12: Distribution entre la voie lymphatique et sanguine des éléments issus de la digestion, réabsorbés au niveau de l'intestin.** La réabsorption intestinale des nutriments, des vitamines, des sels minéraux et de l'eau est partagée entre la voie lymphatique et sanguine. Ces éléments sont réabsorbés par des transports actifs primaires ou secondaires, par diffusion simple ou facilitée.



**Figure 13: Représentation schématisée des différentes jonctions cellule-cellule et cellule-matrice présentes au niveau des cellules épithéliales.** Les jonctions inter-cellulaires sont assurées par des jonctions serrées et d'ancrage (jonctions adhérentes et desmosomes). Ces cellules peuvent communiquer par des jonctions communicantes. La cohésion de l'ensemble de la barrière formée par l'épithélium est réalisée par un ancrage des cellules épithéliales à la lame basale par l'intermédiaire d'hémidesmosomes.



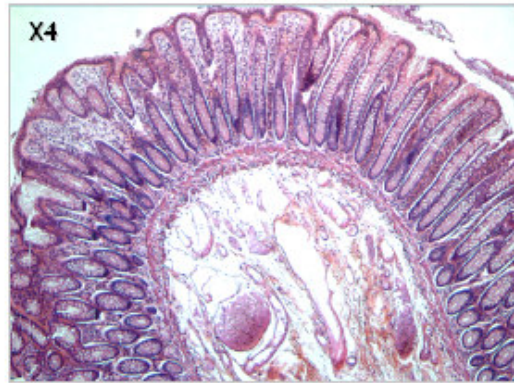
**Figure 14: Illustration photographique d'une fibrose intestinale radique chez le rat sur coupe tissulaire.** (Communication personnelle d'Agnès FRANCOIS, IRSN). L'intestin de rat fut exposé à une dose de rayons X de 21 Gy selon un modèle d'irradiation d'anse grêle extériorisée, 26 semaines avant le prélèvement. La coloration histologique est un Trichrome de Masson au vert de méthyle, colorant en vert les collagènes et les muscles en rouge vif.

Tissu	Dommages à 5 ans	Dose de tolérance à 5 ans		Longueur irradiée
		1-5%	25-50%	
Intestin grêle	Ulcérations, perforations	50 Gy	65 Gy	100 cm <sup>2</sup>
Côlon	Ulcérations, étranglement	45 Gy	65 Gy	100 cm <sup>2</sup>
Rectum	Ulcérations, étranglement	55 Gy	80 Gy	100 cm <sup>2</sup>

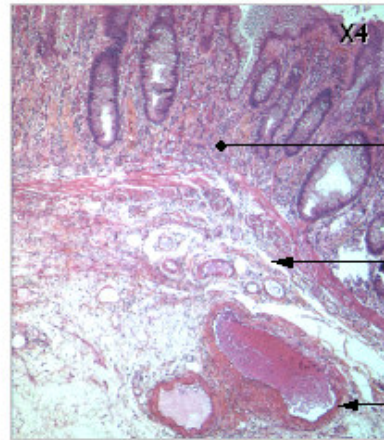
Figure 15: Doses reçues à l'intestin présentant jusqu'à 5 ou 50% de risques d'induire des complications 5 ans post-irradiation.

		GRADE										
		0	1	2	3	4						
Effets intestinaux aigus	Aucun changements	Fréquences accrues et modifications de la qualité des selles ne nécessitant pas de médication	Inconfort rectal ne requérant pas d'analgésiques	Diarrhées nécessitant un traitement par anti- diarrhéique/perte de mucus ne requérant pas de couches	Douleurs rectales ou abdominales nécessitant des analgésiques	Diarrhées nécessitant une assistance parentérale	Pertes sévères de mucus et de sang requérant des couches	Distension abdominale	Occlusion aiguë et subaiguë	Fistule ou perforation	Hémorragies nécessitant une transfusion sanguine	Douleurs abdominales ou ténésme requérant une diversion intestinale
		Quelques diarrhées	Quelques crampes	Diarrhées modérées et coliques	Plus de 5 selles quotidiennes	Occlusion ou hémorragies nécessitant une chirurgie	Nécrose/fistule					
Effets intestinaux tardifs	Aucun changements	5 selles quotidiennes	Légère incontinence fécale ou selles légèrement teintées de sang	Production rectale excessive de mucus ou saignements intermittents								

**Figure 16: Niveaux de sévérité des complications aiguës et tardives d'une irradiation intestinale.** Ces grades de sévérité basés sur des symptômes cliniques furent déterminés par le "Radiation Therapy Oncology Group" (RTOG) et le "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC).

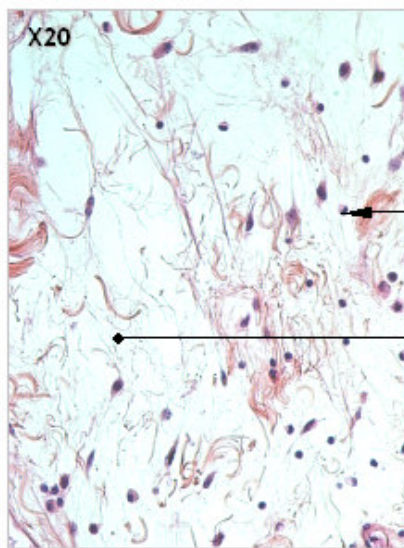


RECTUM D'APPARENCE HISTOLOGIQUE SAINÉ  
(i.e. loin de la tumeur)



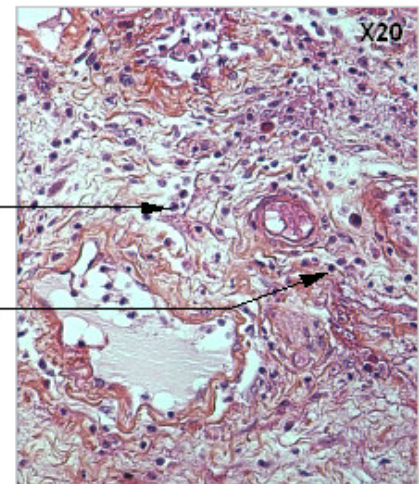
SEGMENT IRRADIE

Muqueuse très inflammatoire  
Muscularis mucosa dystrophique  
Vaisseau sanguin hypertrophique avec paroi épaissie



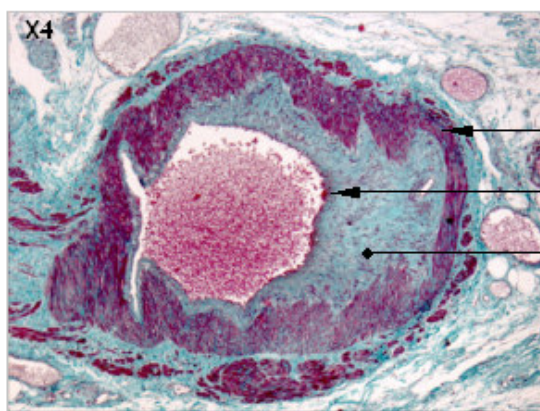
SEGMENT IRRADIE (sous-muqueuse)

Cellule inflammatoire  
Oedème



RECTUM IRRADIE (sous-muqueuse très inflammatoire)

Leucocyte polynucléaire  
Leucocyte mononucléé



RECTUM IRRADIE (vaisseau sanguin dans la sous-muqueuse)

Couche de cellules musculaires lisses  
Couche de cellules endothéliales  
Hyperplasie néo-intimale (cellules musculaires lisses dans une matrice de collagène)

**Figure 17: Représentations photographiques de coupes histologiques de rectum de patients ayant subi une radiothérapie pelvienne (45 Gy; 2 Gy par fraction), au temps 6 semaines post-irradiation. Les coupes sont colorées à l'hématoxyline-éosine-safran ou bien au trichrome de Masson au vert de méthyle. (Photos aimablement données par Fabien MILLIAT, IRSN)**

### Causes exogènes:

- traumatisme mécanique accompagné ou non d'une plaie tissulaire
- agent chimique: composé acide, composé basique, toxine, allergène
- agression physique: ultraviolets, rayonnements ionisants, chaud, froid
- corps étranger: débris de matière inerte, implant
- organisme vivant pathogène: bactérie, virus, parasite, agent fongique

### Causes endogènes:

- ischémie aiguë secondaire à une thrombose vasculaire
- stimulation immunologique par une réaction antigène-anticorps
- cristaux d'urate

**Figure 18: Liste non exhaustive de stimuli déclencheurs d'un processus inflammatoire.**



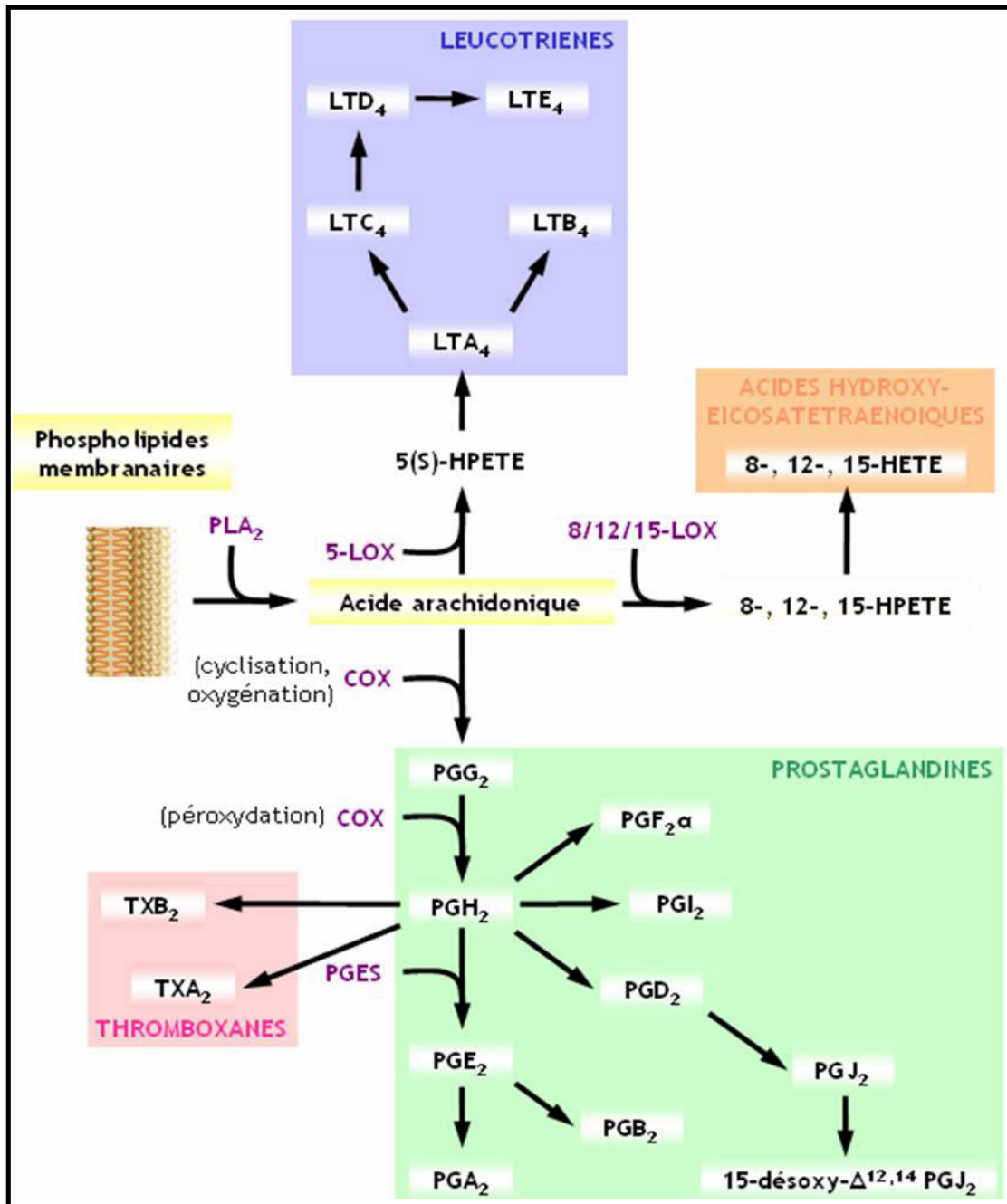
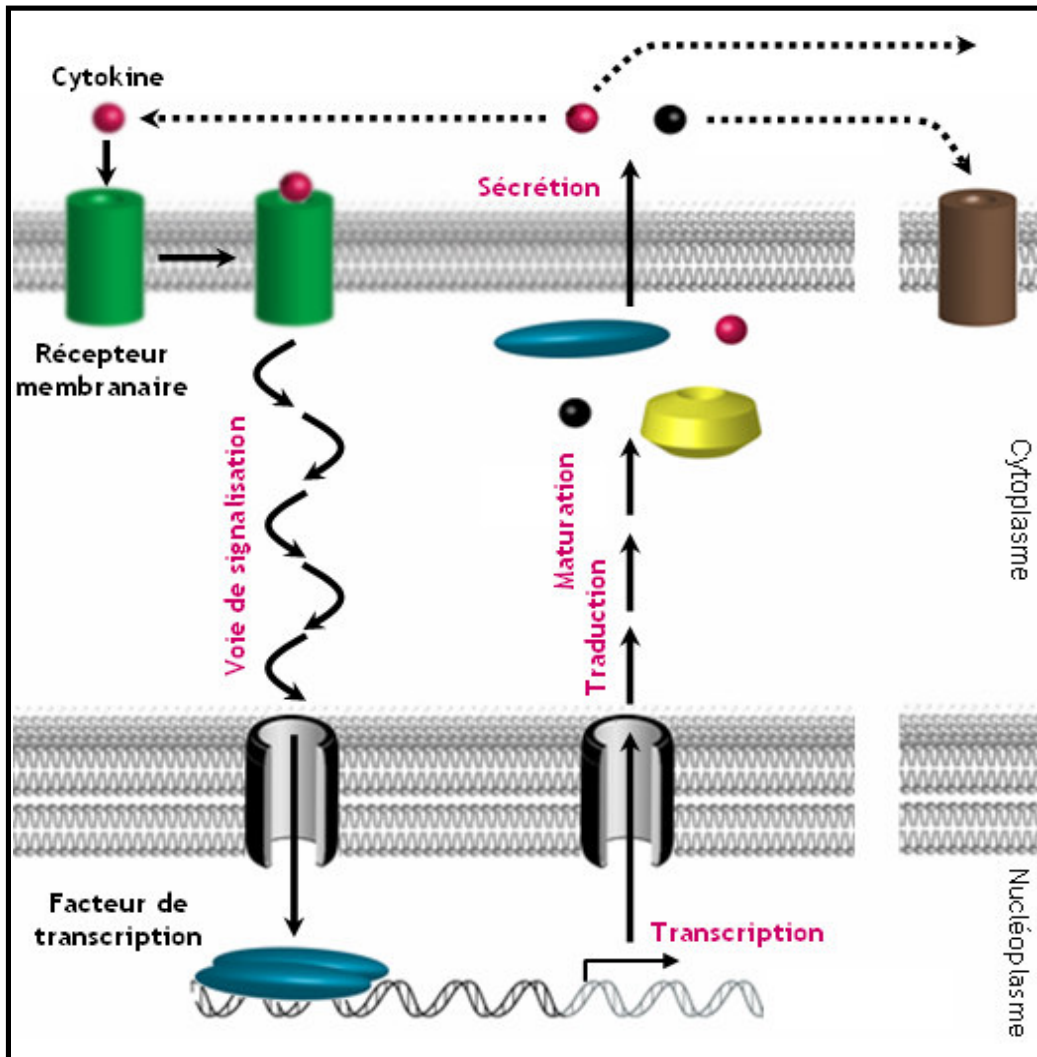
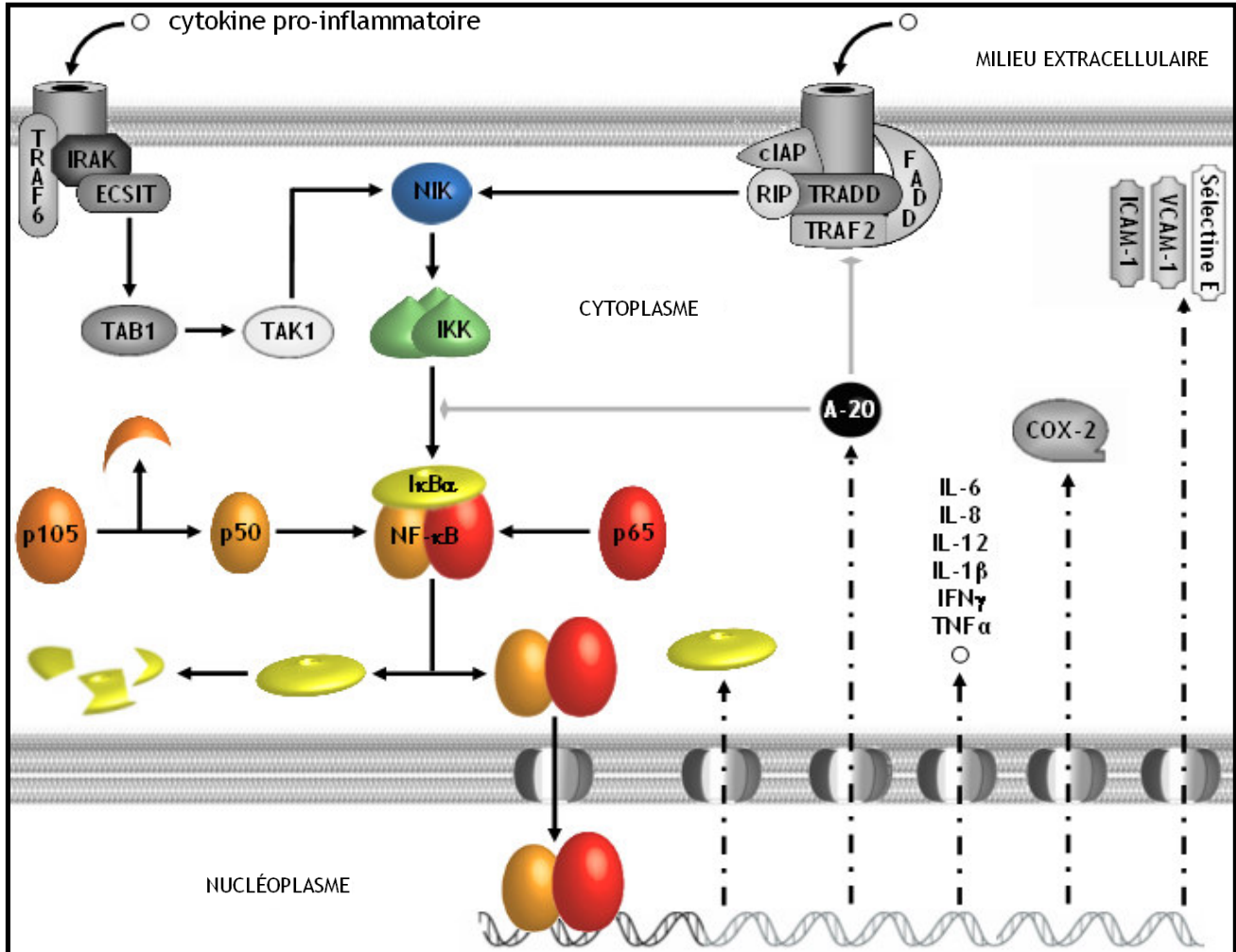


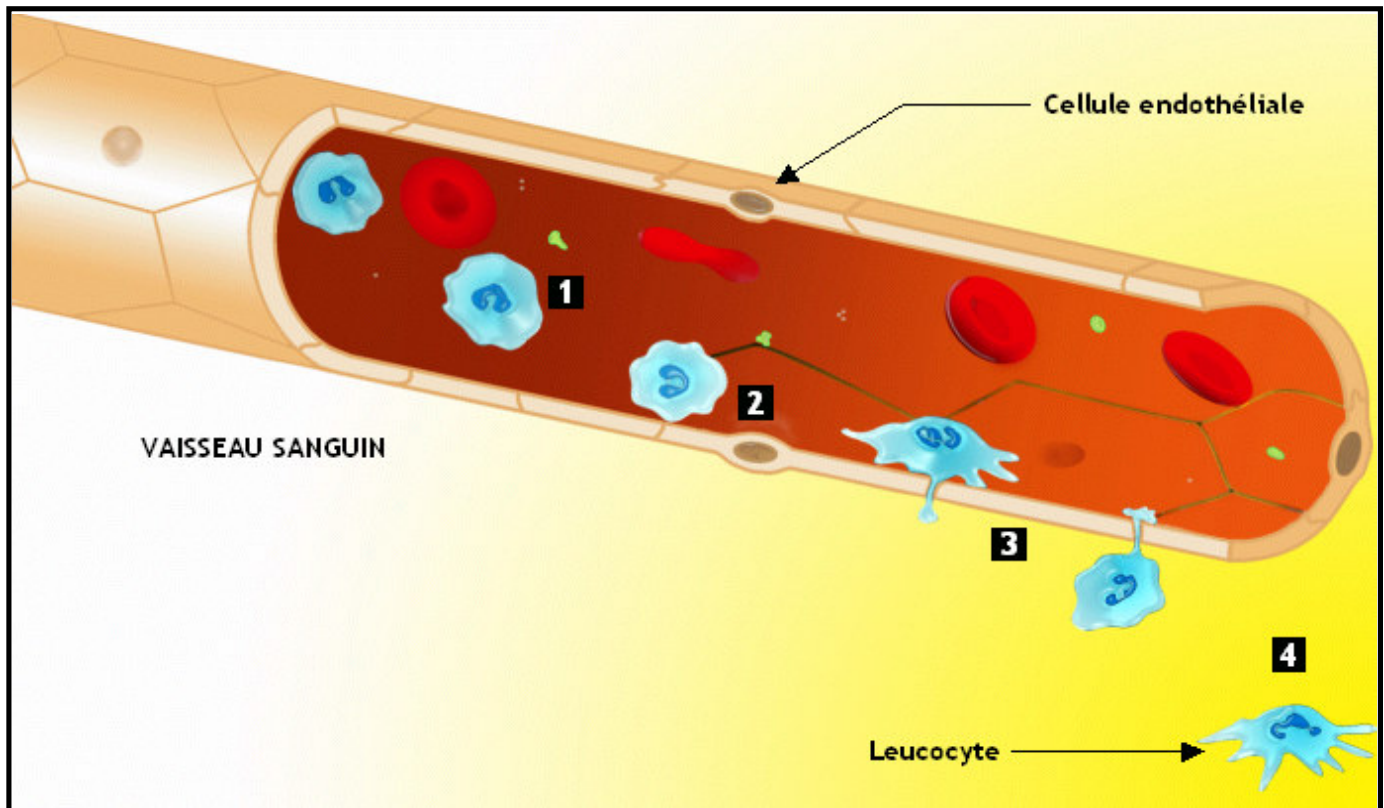
Figure 19: Formation des eicosanoïdes dérivés de l'acide arachidonique. PLA<sub>2</sub>: phospholipase A<sub>2</sub>; LOX: Lipo-Oxygénase; COX: Cyclo-Oxygénase; PGES: Prostaglandin E Synthase; HPETE: Acide HydroPéroxyEicosaTétraEnoïque; HETE: Acide HydroxyEicosaTétraEnoïque; TX: Thromboxane; LT: LeucoTriène; PG: ProstaGlandine.



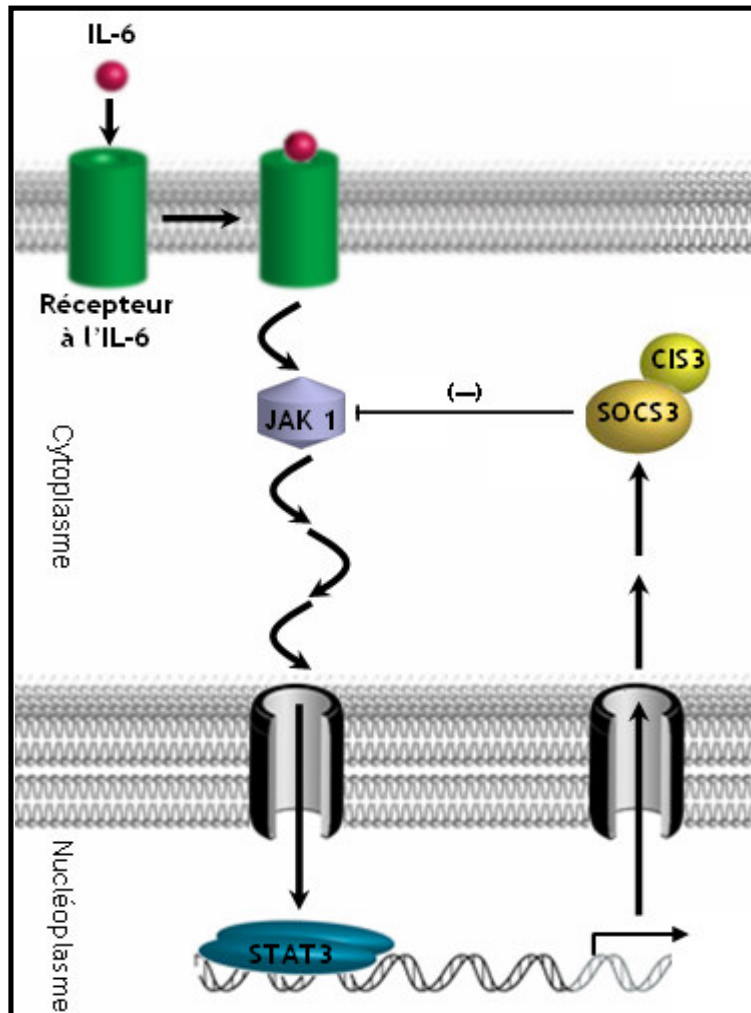
**Figure 20: Mode d'action des cytokines.** La fixation d'une cytokine soluble sur son récepteur membranaire spécifique entraîne une cascade de signalisation jusqu'à l'activation d'un facteur de transcription, modifiant le profil d'expression de la cellule activée. Cette dernière peut notamment sécréter d'autres cytokines de même nature ou pas, pour maintenir son activation ou activer d'autres cellules.



**Figure 21: Voie d'activation du facteur de transcription Nuclear Factor Kappa B (NF-κB).** NF-κB est un facteur de transcription existant sous une forme latente lorsqu'il est associé à la protéine inhibitrice I-κBα qui le séquestre dans le cytoplasme. Plusieurs voies de signalisation, dont celle impliquant les kinases NIK et IKK, entraîne la phosphorylation, l'ubiquitination puis la dégradation d'I-κBα par le protéasome. La facteur NF-κB ainsi libre migre jusque dans le noyau, puis se fixe à des séquences consensus présents dans le domaine 5' non traduit de gènes pour en induire leur transcription. Ces gènes transcrits sont impliqués dans diverses fonctions cellulaires et physiologiques, dont l'apoptose, la prolifération, la migration et les réponses inflammatoire et immune adaptative.



**Figure 22: Représentation schématisique du phénomène de diapédèse leucocytaire.** La diapédèse leucocytaire est le passage de cellules immunocompétentes depuis la circulation sanguine jusqu'aux tissus; c'est un phénomène essentiel au développement d'un processus inflammatoire. Ci-après sont décrites les différentes étapes. Lors de la phase initiale, les cellules endothéliales bordant les vaisseaux sanguins de l'environnement proche du site de lésion sont activées par des médiateurs pro-inflammatoires. Quittant la partie centrale du courant circulatoire pour s'approcher de la paroi vasculaire (1-étape de margination), les cellules immunitaires adhèrent aux cellules endothéliales (2-étape d'adhérence). Les cellules, ainsi retenues pour ne pas dépasser le site d'infection ou de dommage tissulaire, peuvent émigrer dans l'espace extravasculaire (3-extravasation) en se frayant un chemin entre les cellules endothéliales et en dépolymérisant les basales. Ces étapes sont réalisées grâce à l'intervention de molécules dont l'expression a été induite telles que des chimiokines, des molécules d'adhésion exprimées par les cellules endothéliales (famille des sélectines et des immunoglobulines: Sélectine-E, ICAM-1, VCAM-1) dont les ligands complémentaires se situent sur les leucocytes circulants (famille des sélectines et des intégrines: Sélectine-L, LFA-1, CR3, LPAM). Une fois parvenues jusqu'aux tissus environnants, ces cellules immunitaires mobilisées pour le développement inflammatoire rejoignent le foyer lésionnel (4) en suivant des gradients chimiques de diverses molécules par chimiotactisme (facteurs du complément C3a et C5a, LTB4, peptides bactériens, chimiokines).



**Figure 23: Exemple d'un rétrocontrôle négatif d'une voie de signalisation activée par des cytokines.** Les protéines de la famille des SOCS/CIS sont de classiques régulateurs pour rétrocontrôler négativement la voie JAK/STAT.

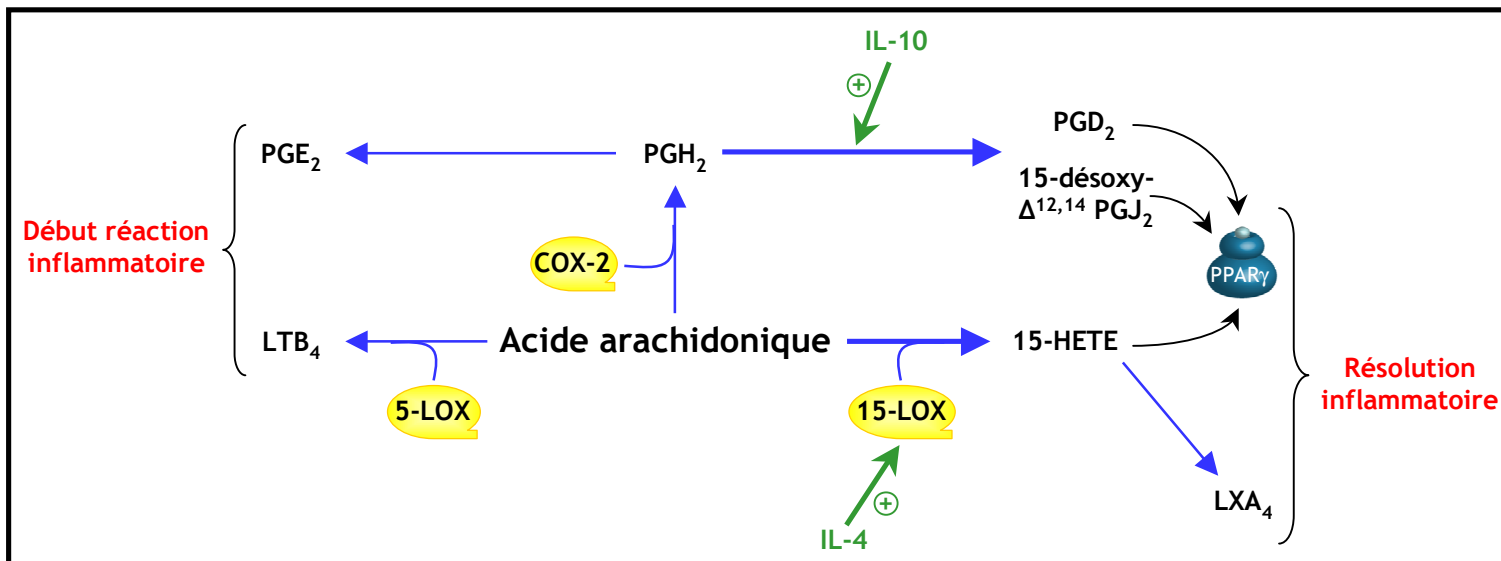


Figure 24: Exemples de détournement d'une voie métabolique pro-inflammatoire vers une autre anti-inflammatoire. LOX: Lipo-Oxygénase; COX: Cyclo-Oxygénase; HETE: Acide HydroxyEicosaTétraEnoïque; LT: LeucoTriène; PG: ProstaGlandine ; LX: LipoXine

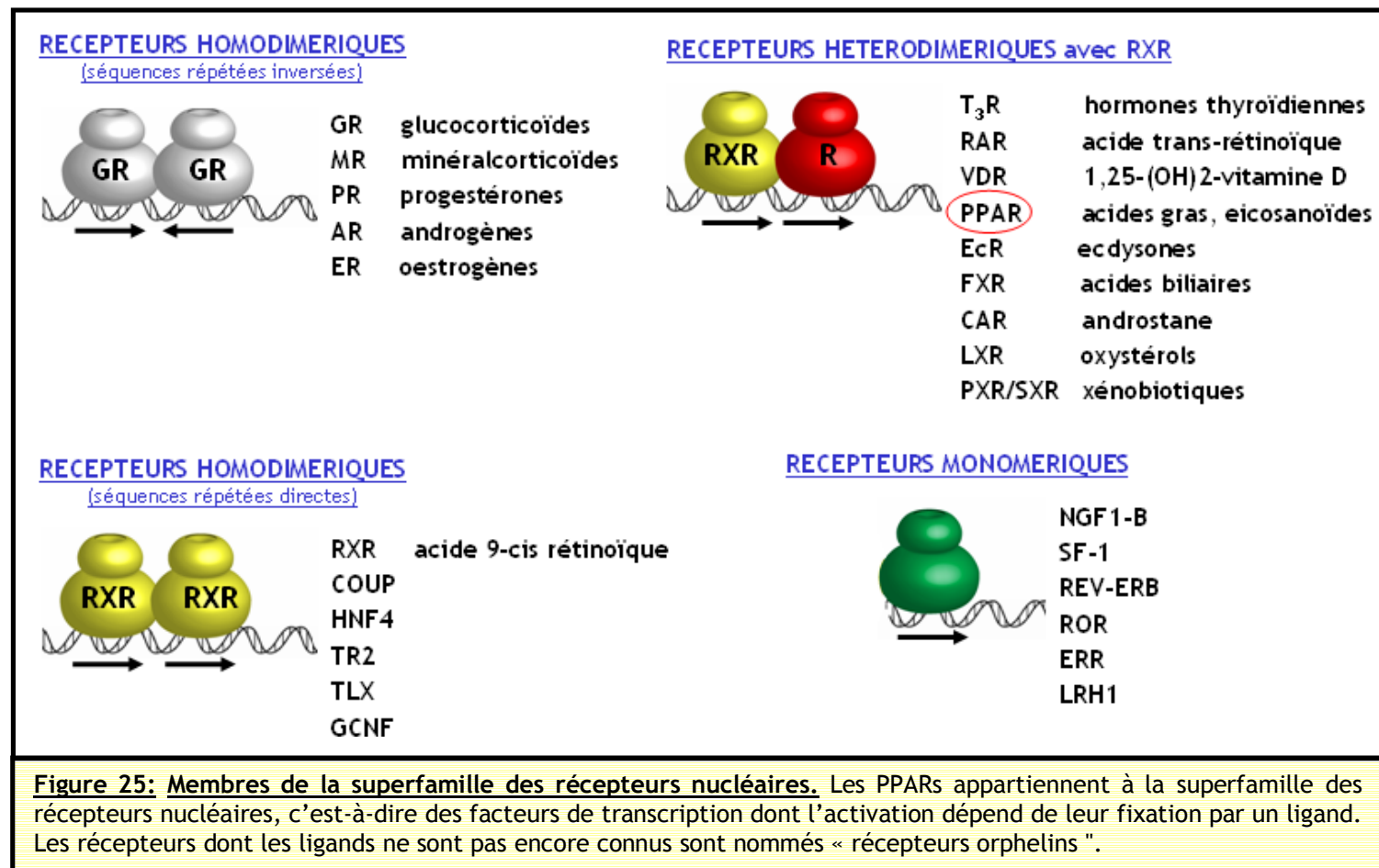
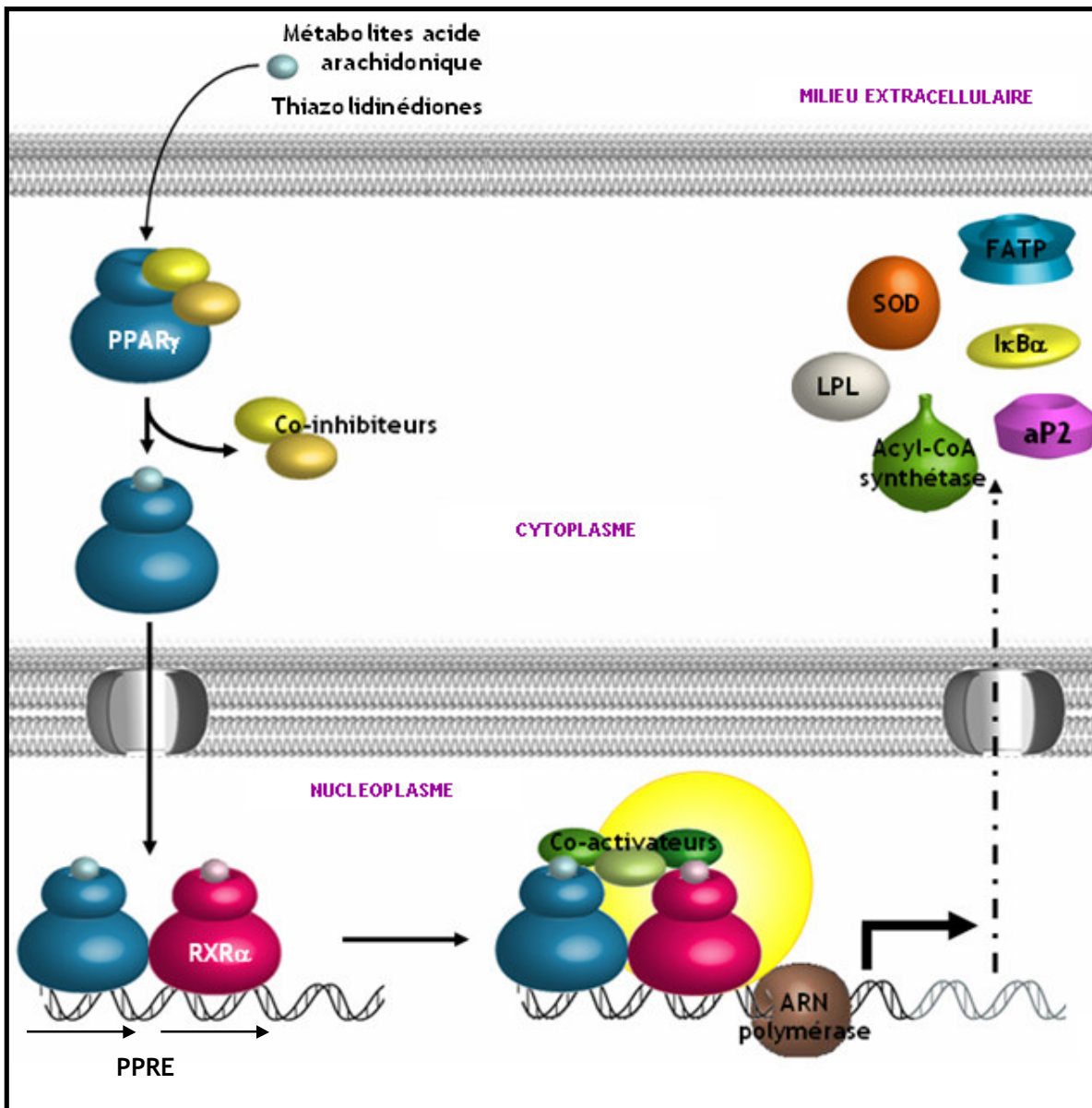


Figure 25: Membres de la superfamille des récepteurs nucléaires. Les PPARs appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires, c'est-à-dire des facteurs de transcription dont l'activation dépend de leur fixation par un ligand. Les récepteurs dont les ligands ne sont pas encore connus sont nommés « récepteurs orphelins ».

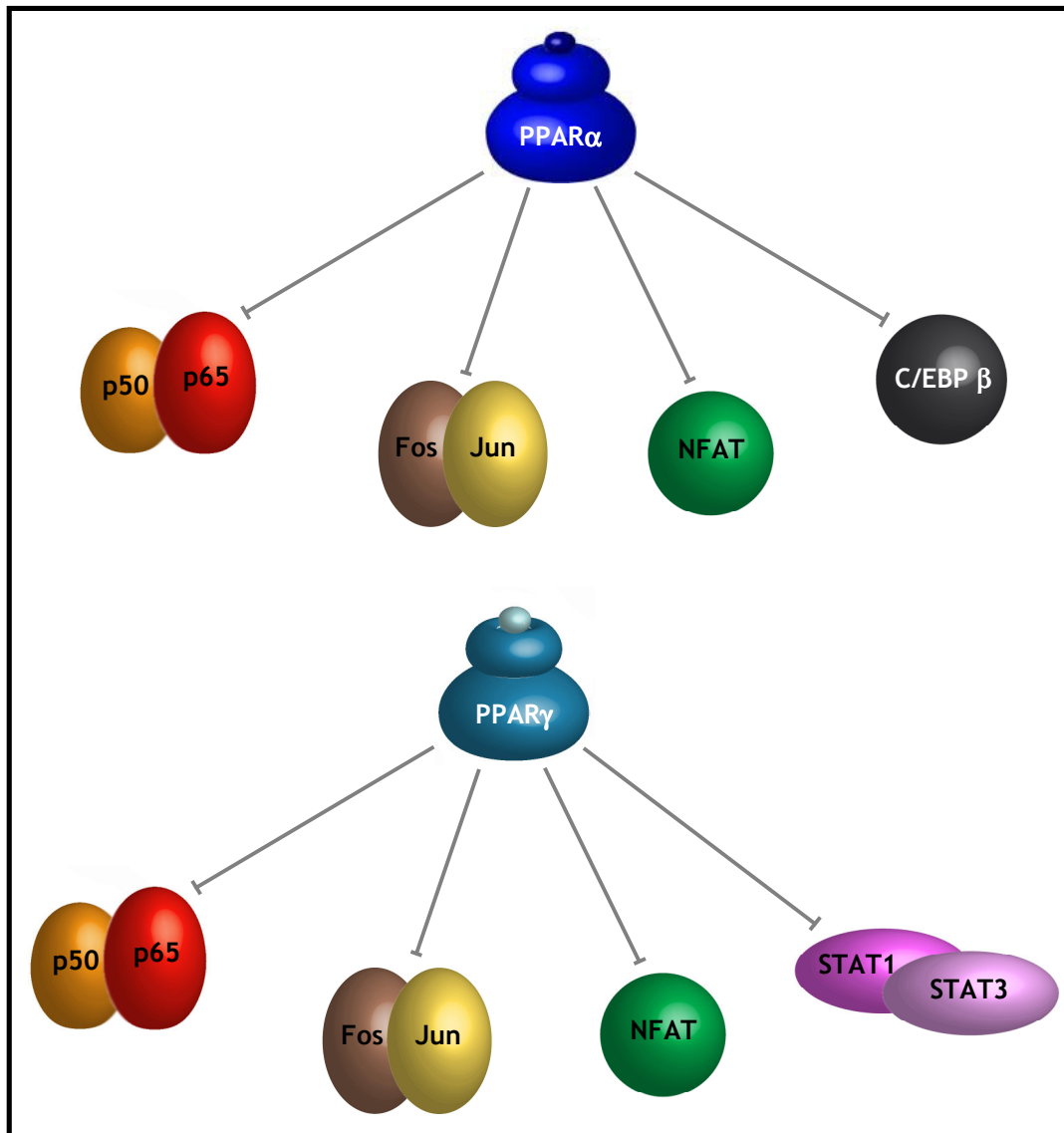
				PPAR $\alpha$	PPAR $\beta$	PPAR $\gamma$
Ligands agonistes endogènes naturels	Acides gras poly-insaturés	$\omega$ 3	$\gamma$ -linoléique	+	+	+
			eicosapentaénoïque	+	+	+
		$\omega$ 6	linoléique	+	+	-
			arachidonique	+	+	+
	Acides gras mono-insaturés	$\omega$ 9	palmitoléique	+	+	+
			oléique	+	+	+ / -
	Acides gras saturés		palmitique	+	+	
	Métabolites de l'acide arachidonique		LTB4	+		
			15 désoxy $\Delta^{12,14}$ PGJ <sub>2</sub>			+
			PGA <sub>1</sub>	+	+	+
			PGI <sub>2</sub>	+	+	
			8-HETE	+		
	Formes oxydées de l'acide linoléique		15-HETE			+
			9-HODE			+
13-HODE					+	
Ligands agonistes synthétiques	Fibrates		fénofibrate	+		
			bésafibrate	+	+	+
			clofibrate	+		
	Antidiabétiques thiazolidinédiones (=glitazones)		Rosiglitazone (Avandia™)			+
			Troglitazone (Rezulin™)			+
			Pioglitazone (Actos™)			+
			Ciglitazone			+
	Autres ligands synthétiques		GW 1929			+
			5-ASA			+
			WY 14,643	+		
			GW 7647	+		
			GW 9578	+		
			L-165,041		+	
GW 501516		+				

Figure 26: Liste non exhaustive de ligands agonistes naturels et synthétiques des récepteurs nucléaires PPAR. [Desvergne B, 1999; Bishop-Bailey D, 2003; Wang T, 2006].

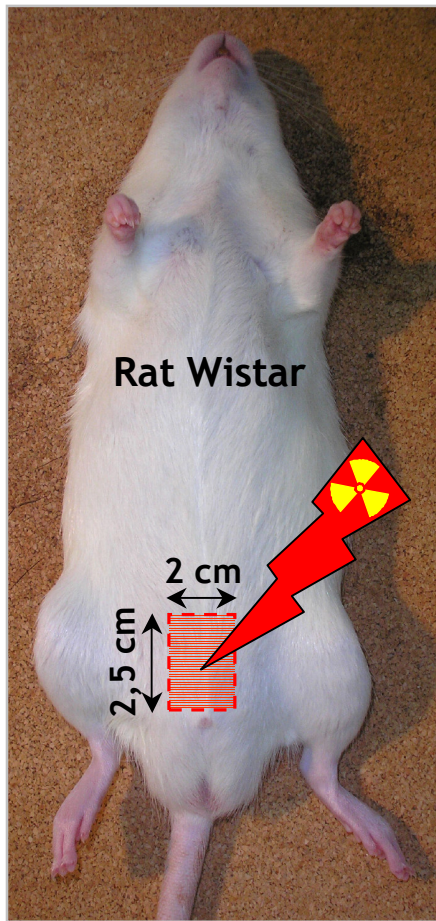


**Figure 27: Mécanisme d'action de PPAR $\gamma$  pour assurer son rôle de trans-activation transcriptionnelle.** Une fois lié à un ligand, le récepteur nucléaire PPAR $\gamma$  se sépare de co-inhibiteurs puis s'associe avec le récepteur nucléaire RXR $\alpha$ , tout en étant transloqué dans le noyau. Lié à ce partenaire moléculaire, ils reconnaissent ensemble des séquences désoxyribonucléotidiques spécifiques, les PPRE, situées dans les régions promotrices de leurs gènes cibles. Ensuite, l'hétérodimère PPAR:RXR recrute des co-activateurs permettant d'engager la transcription de gènes cibles essentiellement impliqués dans métabolisme énergétique.



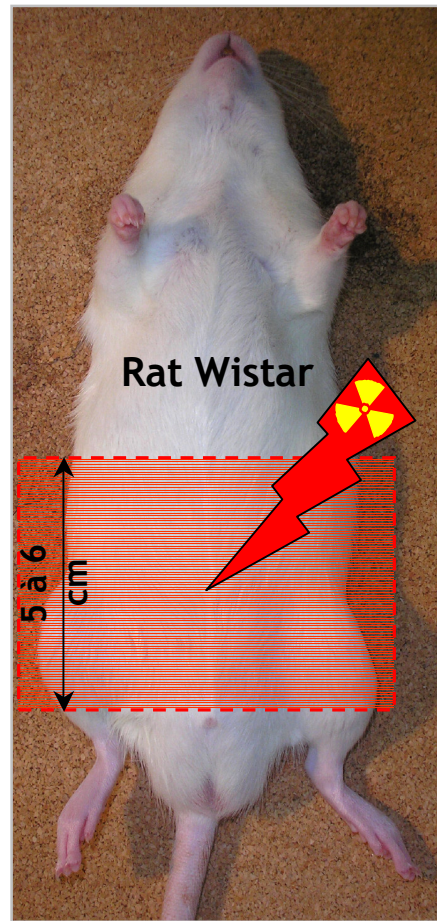


**Figure 28: Actions anti-inflammatoires de PPAR $\alpha$  et de PPAR $\gamma$  par des mécanismes de trans-inhibition de voies pro-inflammatoires.** Les isotypes  $\alpha$  et  $\gamma$  des PPARs assurent majoritairement leur rôle anti-inflammatoire en interférant avec des voies de signalisation activant des facteurs de transcription contrôlant l'expression de gènes impliqués dans l'inflammation et/ou l'immunité.



**Modèle d'irradiation  
colorectale fractionnée**

Dose maximale de 52 Gy délivrée  
en fraction de 4 Gy à raison de 3  
fractions par semaine



**Modèle d'irradiation  
abdominale**

Dose unique de 10-11 Gy

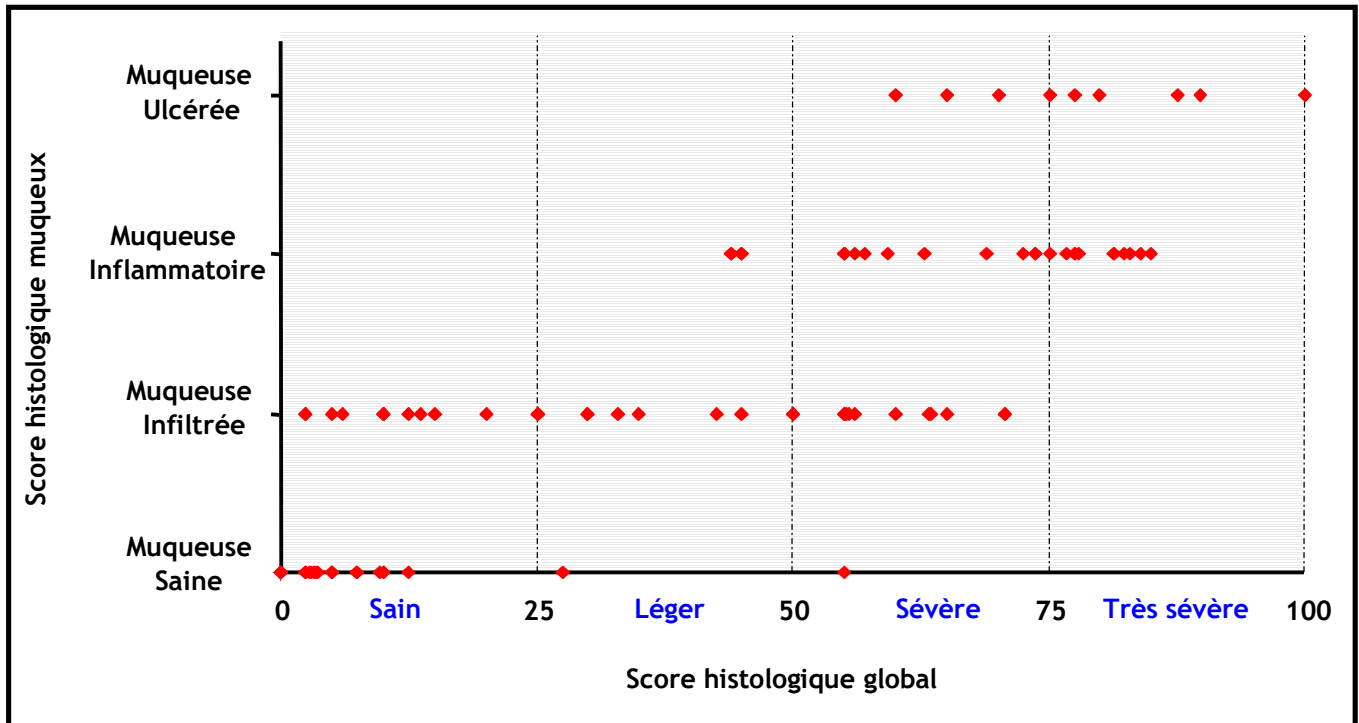
**Figure 29: Configurations d'exposition de rats aux rayonnements ionisants gamma ( $\text{Co}^{60}$ ).**

REACTIFS	TEMPS	TEMPERATURE	ROLE
Formaldéhyde 10%	10 min	35 °C	Déshydratation progressive
Ethanol 80%	10 + 25 min		
Ethanol 95%	10 + 25 min		
Ethanol absolu	25 min		
Butanol absolu	15 + 15 min		Eclaircissement
Toluène	40 min		Pré-imprégnation
Xylène	40 min		
Paraffine	15 + 30 + 60 + 90 min	58 °C	Imprégnation

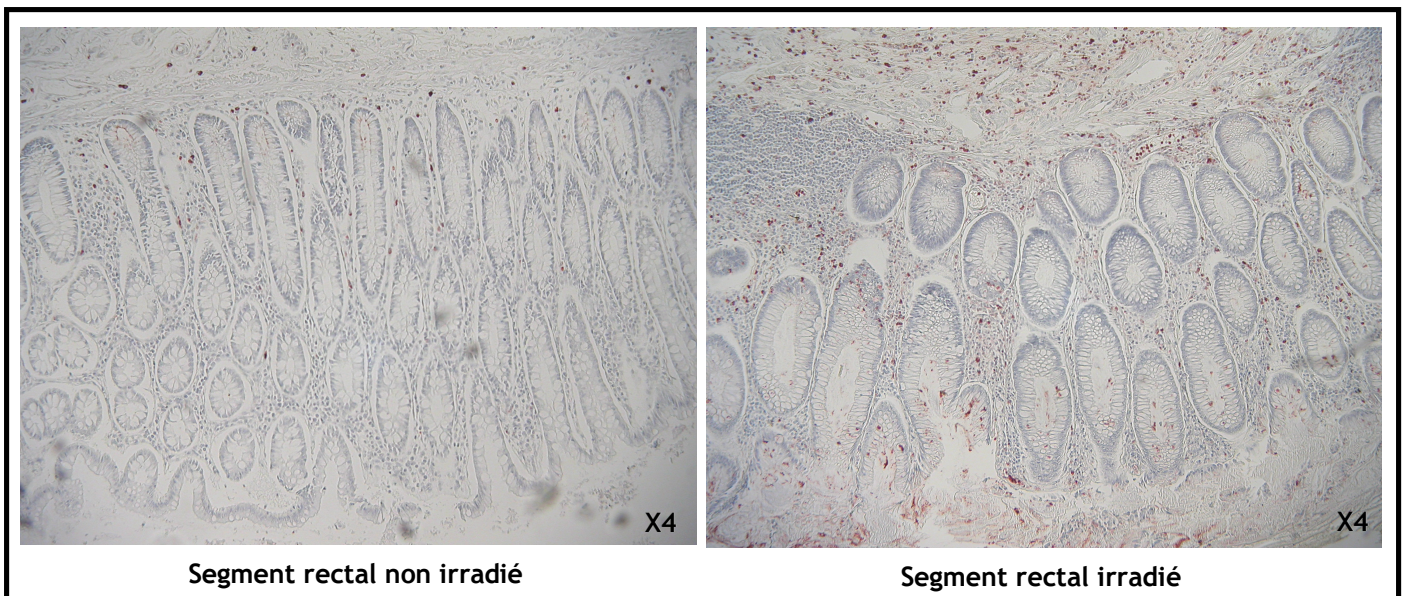
**Figure 30: Protocole de préparation des prélèvements biologiques aux études histologiques.** Les échantillons biologiques prélevés sont successivement déshydratés, éclaircis puis imprégnés dans la paraffine, à l'aide d'un automate Tissue-Tek® VIP (Sakura).

Gènes codant:	Amorce sens (5'-3')	Amorce antisens (5'-3')
<b>Facteurs sécrétés</b>		
CINC	GACTGTTGTGGCCCGTGAG	CCGTCAAGCTCTGGATGTTCT
IFN $\gamma$	CACGCCGCGTCTTGGT	TCTAGGCTTTCAATGAGTGTGCC
IL-1 $\beta$	CAACAAAAATGCCTCGTGC	TGCTGATGTACCAGTTGGG
IL-10	GTTGCCAAGCCTTGTGAGAAA	TTTCTGGGCCATGGTTCTCT
IL-23	GCGTTCTCTTCCGTTCCA	TGCTCCGTGGGCAAAGAC
IL-13	Applied Biosystems	
IL-4	Applied Biosystems	
MCP-1	CAGCCAGATGCAGTTAATGCC	AGCCGACTCATTGGGATCAT
TGF $\beta$ 1	TCCCAAACGTCGAGGTGAC	CAGGTGTTGAGCCCTTTCCA
TNF $\alpha$	CATCTTCTCAAATTCGAGTGACAA	TGGGAGTAGACAAGGTACAACCC
<b>Récepteurs membranaires</b>		
CCR4	GCCTCCAAGACAGACTTCCTTG	AGCGTTCGGTTCTAGTTTCCAC
CCR5	CGGAATTCTCCCAACAAA	CTTTCTTCTGGACTCCCTACAACA
CXCR3	AGGTCAGTGAACGTCAAGTGCTAG	CAAAAAGAGGAGGCTGTAGAGGA
IL-12R $\beta$ 2	GGCTGCATCCTCCATTACAGA	CTGCTTATTGGATGTGAGTTTTG
<b>Facteurs nucléaires</b>		
GATA-3	GGCGGCGAGATGGTACTG	TCTGCCATTCAATTTATGGTAGA
p65 NF- $\kappa$ B	CCACGATCTGTTTCCCTCAT	TGATCTCCACATATGGCCCAG
PPAR $\alpha$	CCTCTTCCCAAAGCTCCTTCA	GTACGAGCTGCGCATGCTC
PPAR $\gamma$	TCATGACCAGGGAGTTCTTCA	TCATCTAATTCCAGTGCATTGAACTT
RXR $\alpha$	CGCAAAGACCTGACCTACACC	TCCTCCTGCACAGCTTCCC
T-bet	TCCTGTCTCCAGCCGTTTCT	CGCTCACTGCTCGGAACTCT
<b>Protéines cytoplasmiques</b>		
HPRT	GCTCGAGATGTCATGAAGGAGA	TCAGCGCTTTAATGTAATCCAGC
iNOS		
SOCS1	ACACTCACTCCGCACCTTC	AGCAGCTCGAAAAGGCAGTC
SOCS3	CCTCCAGCATCTTTGTC-GGAAGAC	TACTGGTCCAGGAACTCCCGAATG

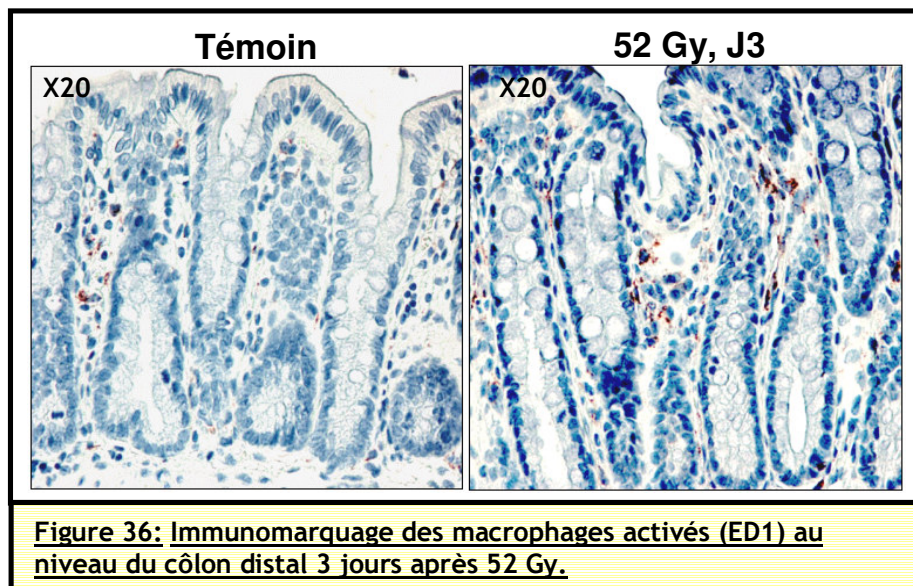
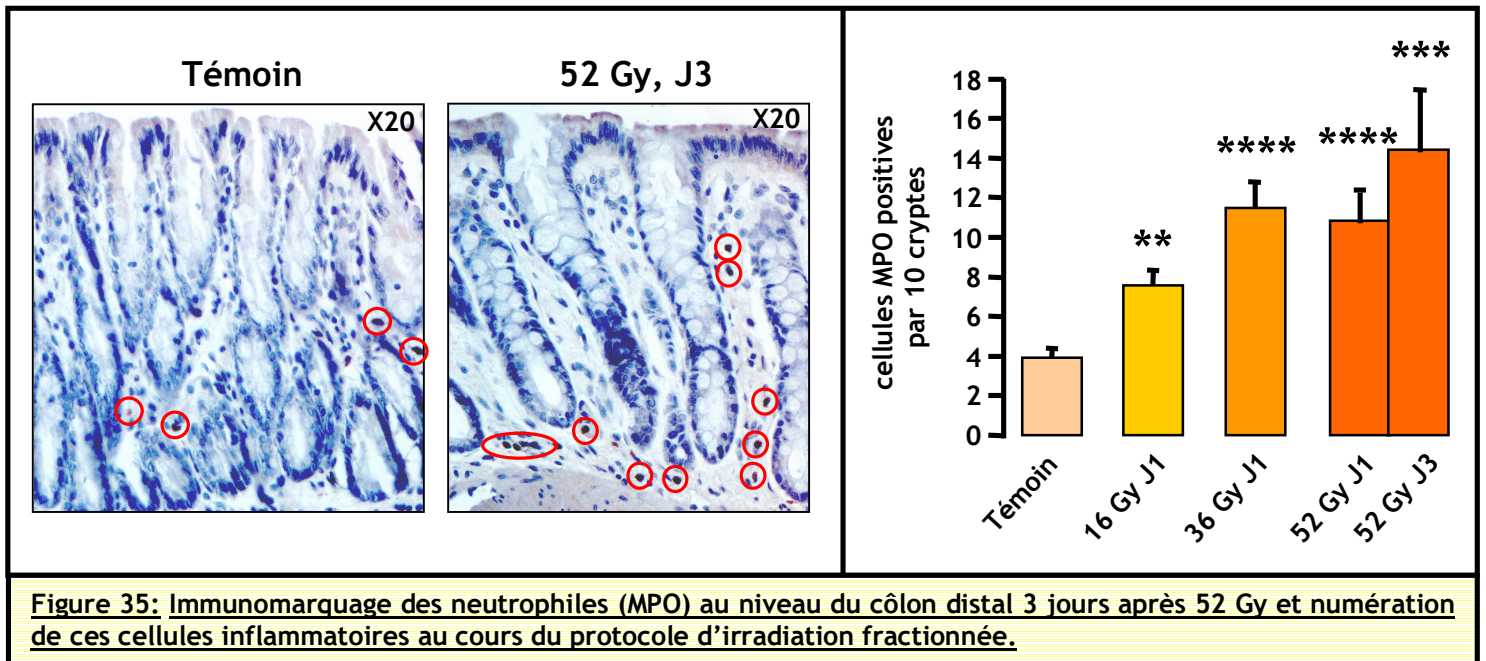
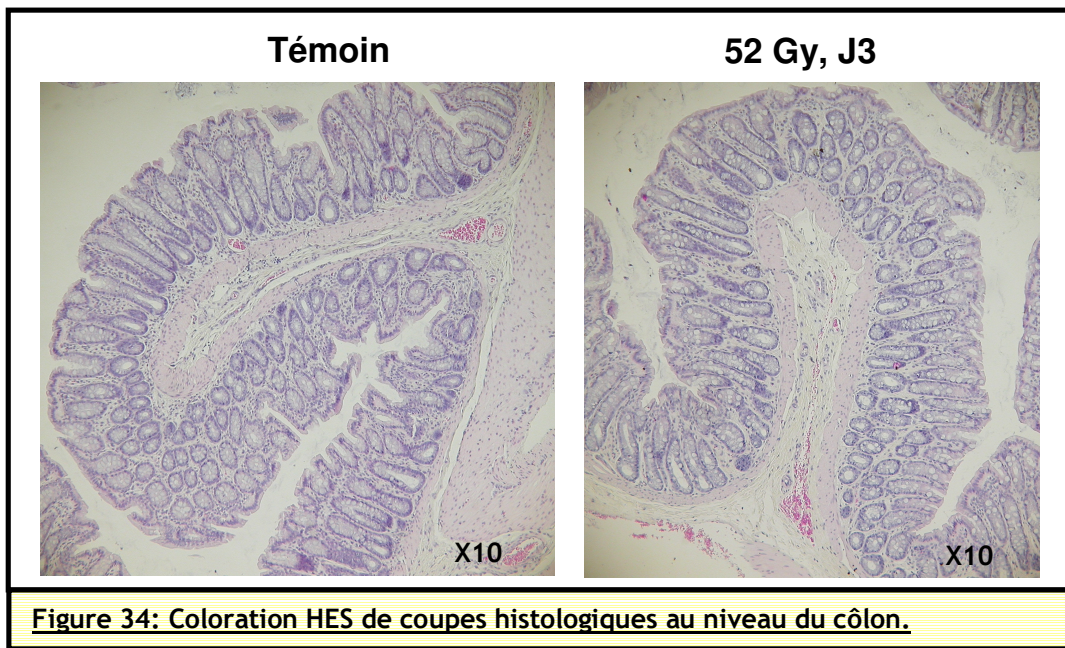
**Figure 31: Liste des amorces utilisées pour l'amplification PCR des gènes étudiés.** Les séquences des amorces sont déterminées par le logiciel Primer Express (Applied Biosystems) et sont utilisées pour l'amplification PCR par la technologie SYBR Green (Applied Biosystems). Les amplifications PCR concernant IL-4 et IL-13 sont effectuées à partir de kits pré-développés basés sur la technologie TaqMan.

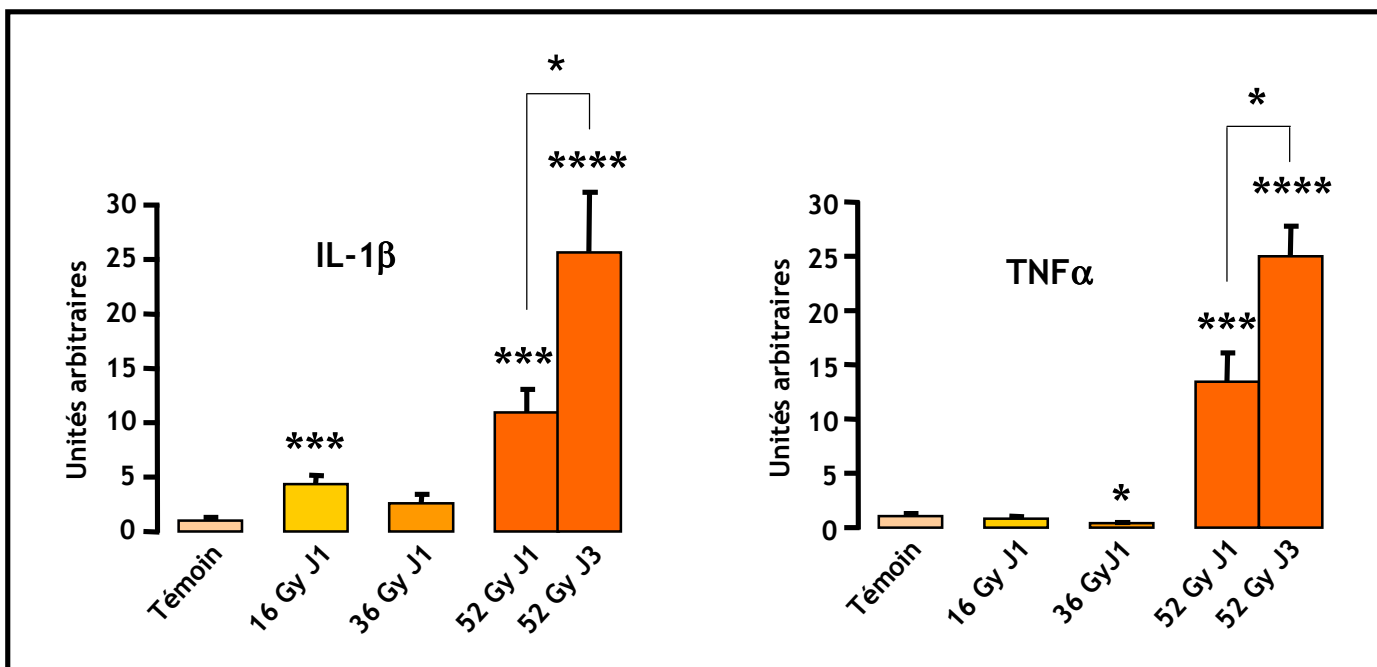


**Figure 32: Score d'atteinte histopathologique de la muqueuse mis en relation avec le score global des lésions rectales radiques comprenant tous les compartiments du tissu.** (D'après une aimable communication personnelle d'Agnès FRANCOIS, IRSN)



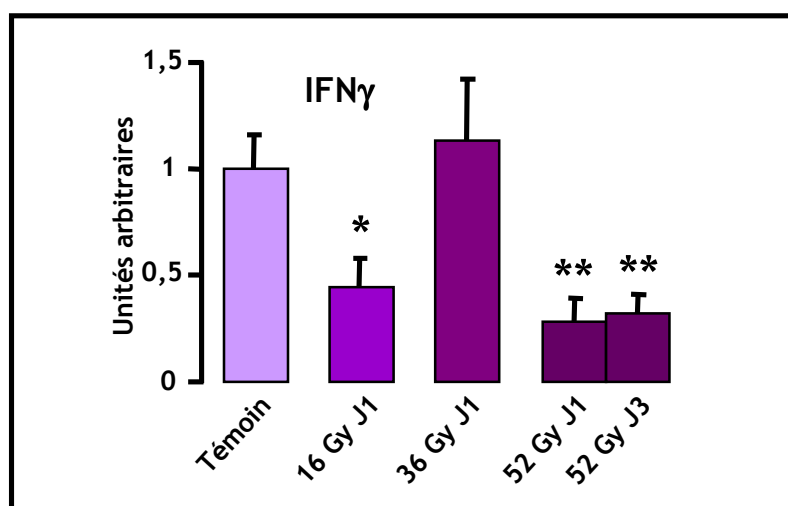
**Figure 33: Immunomarquage de macrophages au niveau du rectum d'un patient ayant subi une radiothérapie pelvienne de 45 Gy.**





**Figure 37: Taux d'ARN messagers des cytokines pro-inflammatoires IL-1β et TNFα, 24 h après les doses d'irradiation cumulées de 16 et 36 Gy ainsi que 24 et 72 h après 52 Gy, déterminés par RT-PCR au sein de la muqueuse colique.**

\*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*  $P < 0,005$ ; \*\*\*\*  $P < 0,001$



**Figure 38: Taux d'ARN messagers d'IFNγ, 24 h après les doses d'irradiation cumulées de 16 et 36 Gy ainsi que 24 et 72 h après 52 Gy, déterminés par RT-PCR au sein de la muqueuse colique.**

\*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*  $P < 0,005$ ; \*\*\*\*  $P < 0,001$

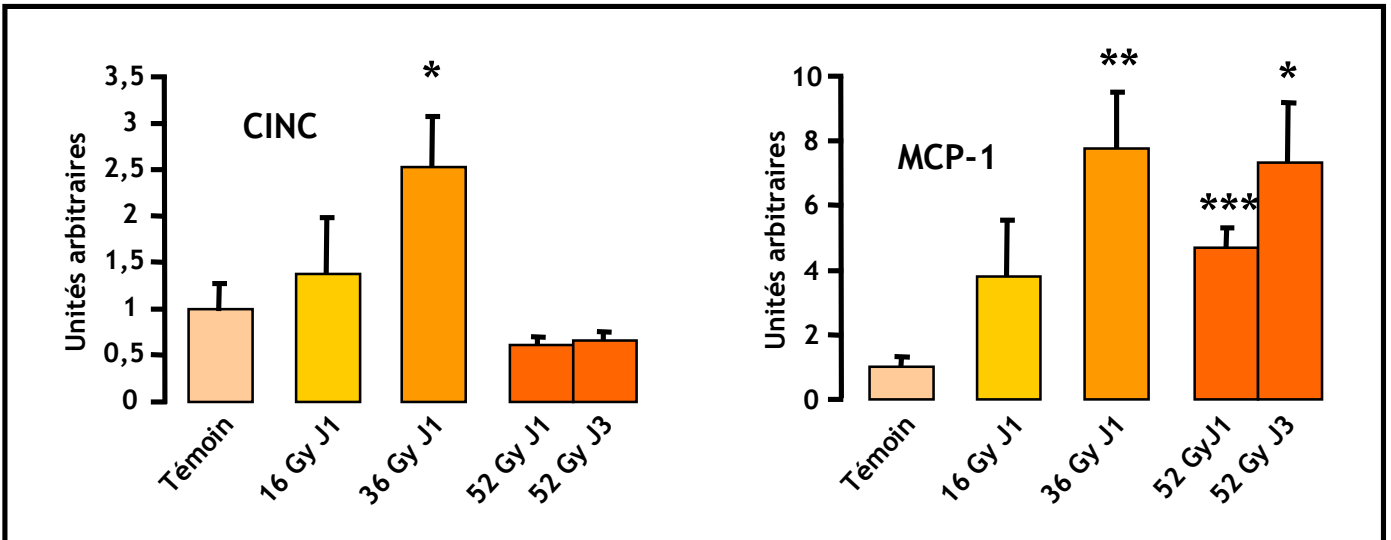


Figure 39: Taux d'ARN messagers des chimiokines CINC et MCP-1, 24 h après les doses d'irradiation cumulées de 16 et 36 Gy ainsi que 24 et 72 h après 52 Gy, déterminés par RT-PCR au sein de la muqueuse colique.

\*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*  $P < 0,005$ ; \*\*\*\*  $P < 0,001$

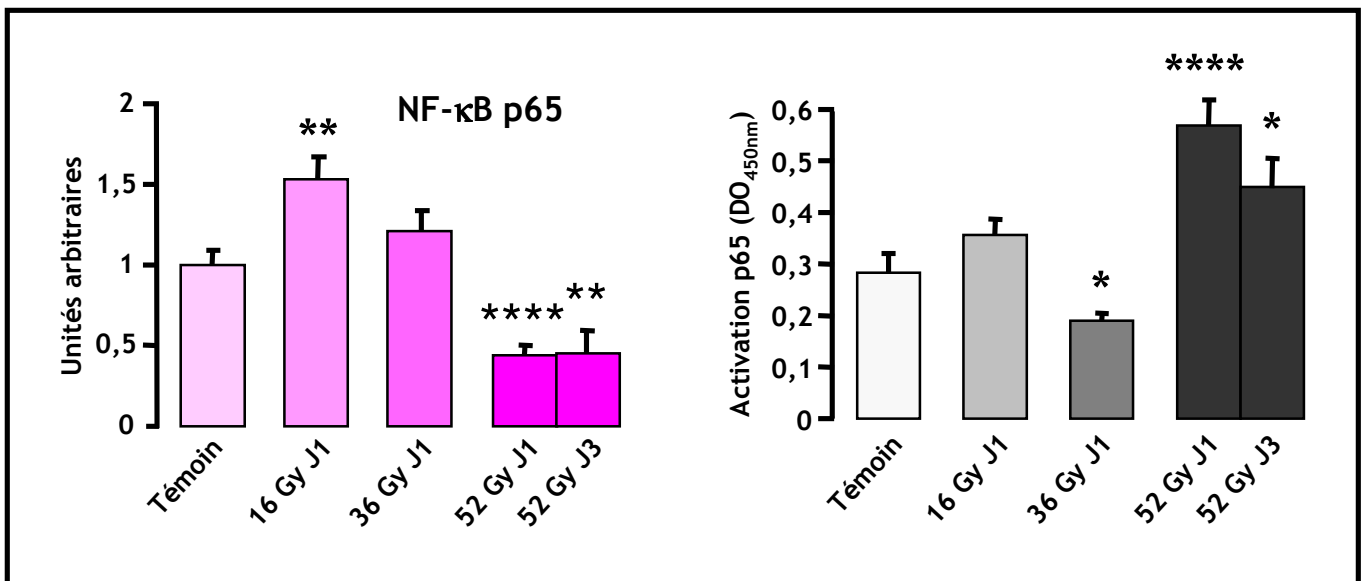


Figure 40: Taux d'ARN messagers et taux d'activation de p65 NF-κB, 24 h après les doses d'irradiation cumulées de 16 et 36 Gy ainsi que 24 et 72 h après 52 Gy, déterminés par RT-PCR au sein de la muqueuse colique.

\*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*  $P < 0,005$ ; \*\*\*\*  $P < 0,001$



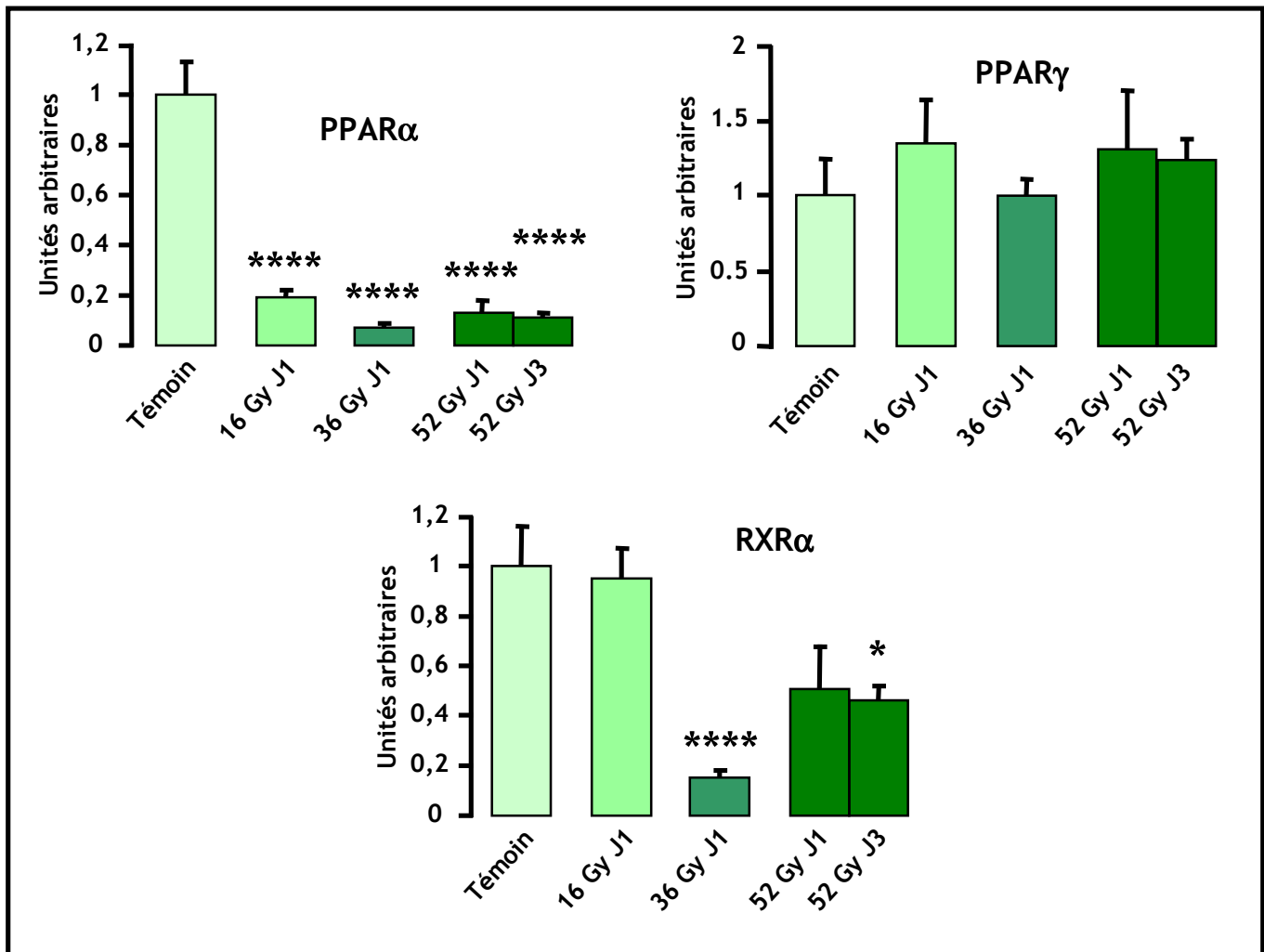


Figure 41: Taux d'ARN messagers des récepteurs nucléaires PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ , RXR $\alpha$ , 24 h après les doses d'irradiation cumulées de 16 et 36 Gy ainsi que 24 et 72 h après 52 Gy, déterminés par RT-PCR au sein de la muqueuse colique.

\*  $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ; \*\*\* $P < 0,005$ ; \*\*\*\* $P < 0,001$

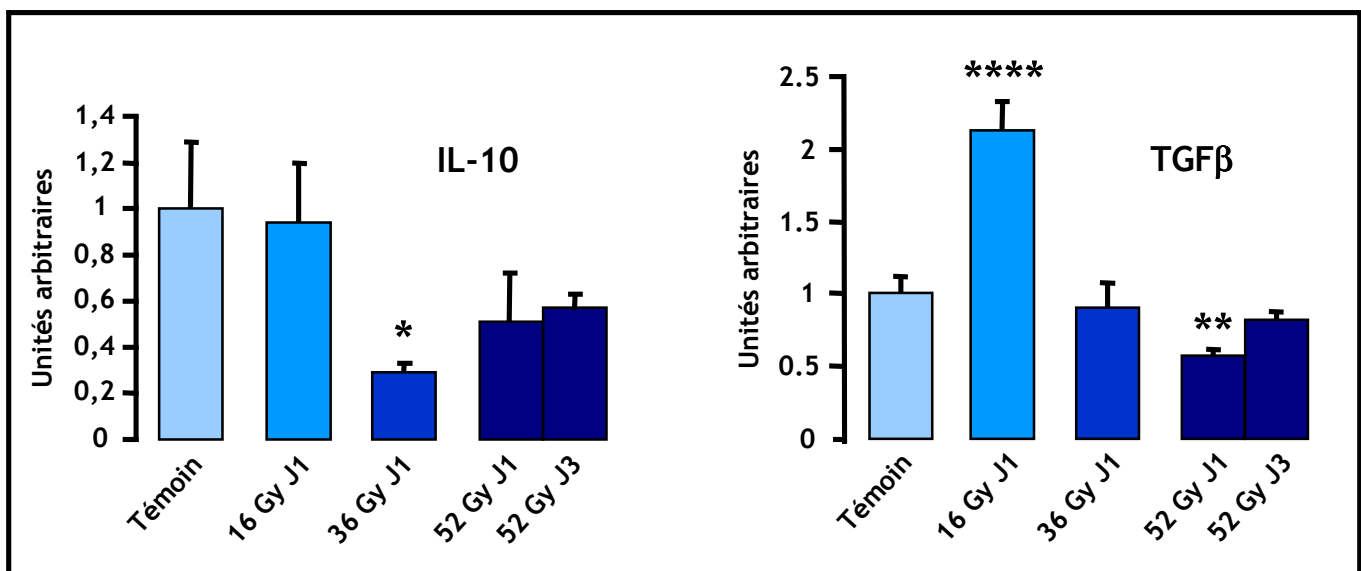
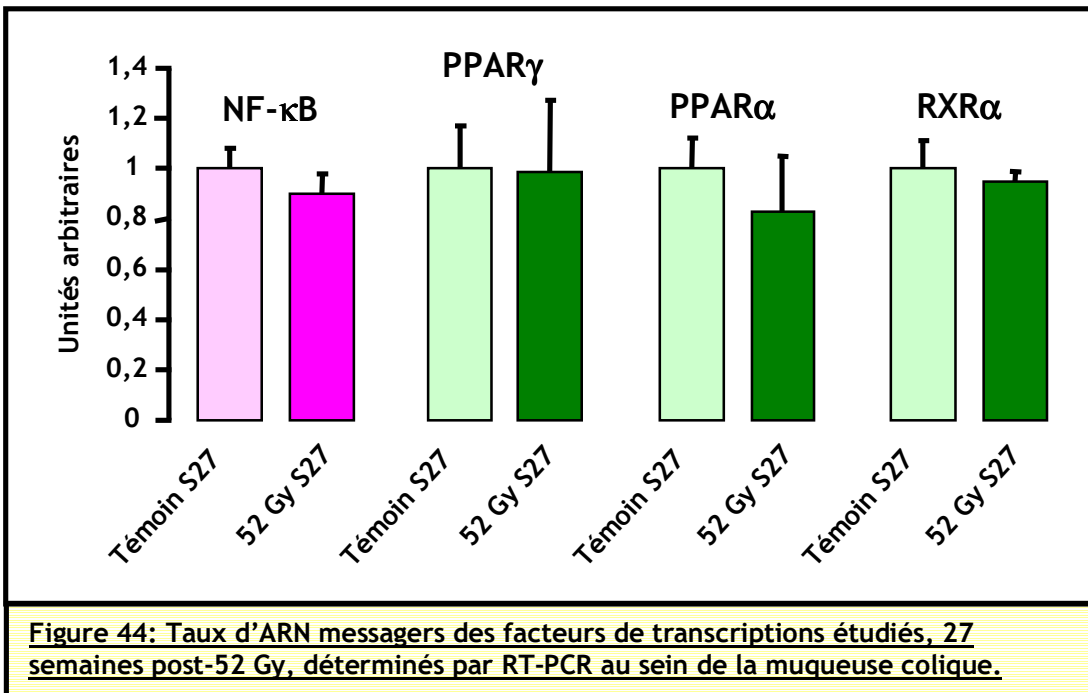
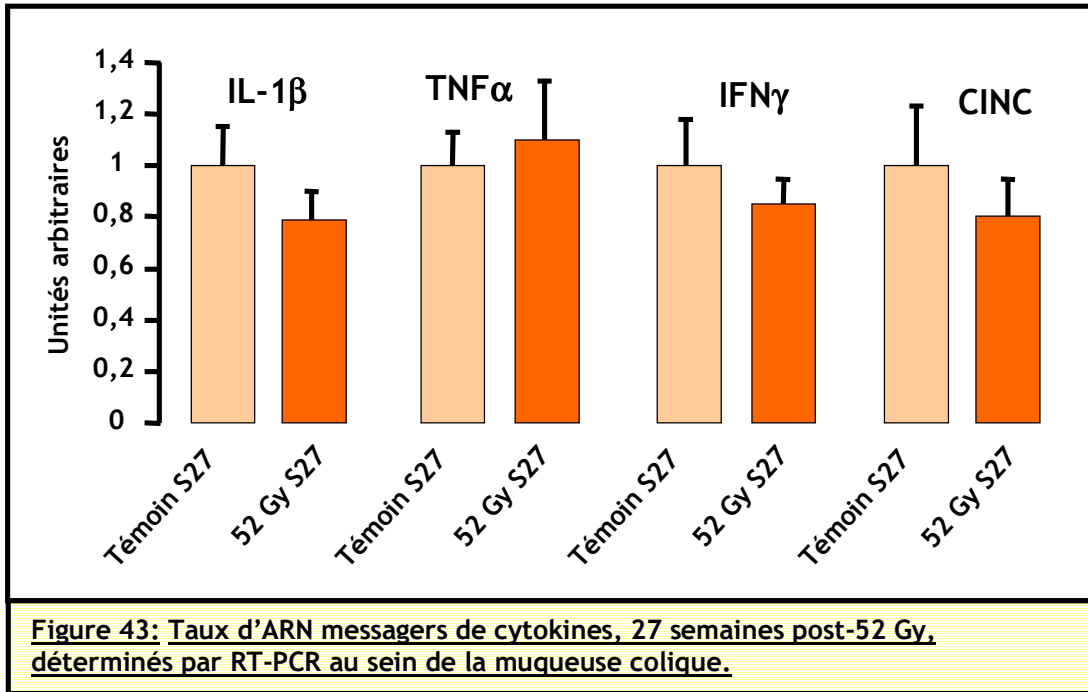
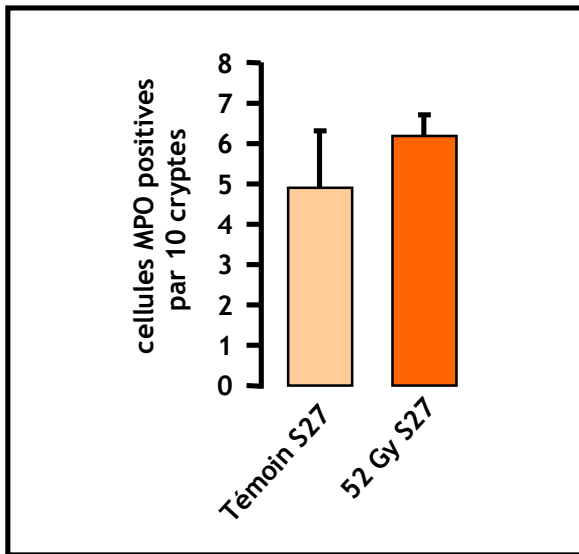


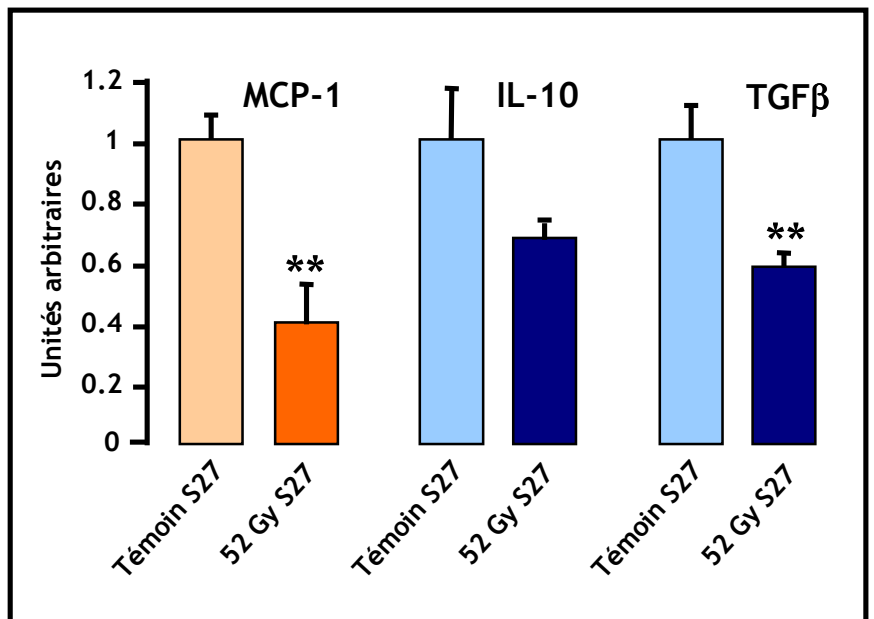
Figure 42: Taux d'ARN messagers des cytokines anti-inflammatoires IL-10 et TGF $\beta$ 1, 24 h après les doses d'irradiation cumulées de 16 et 36 Gy ainsi que 24 et 72 h après 52 Gy, déterminés par RT-PCR au sein de la muqueuse colique.

\*  $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ; \*\*\* $P < 0,005$ ; \*\*\*\* $P < 0,001$



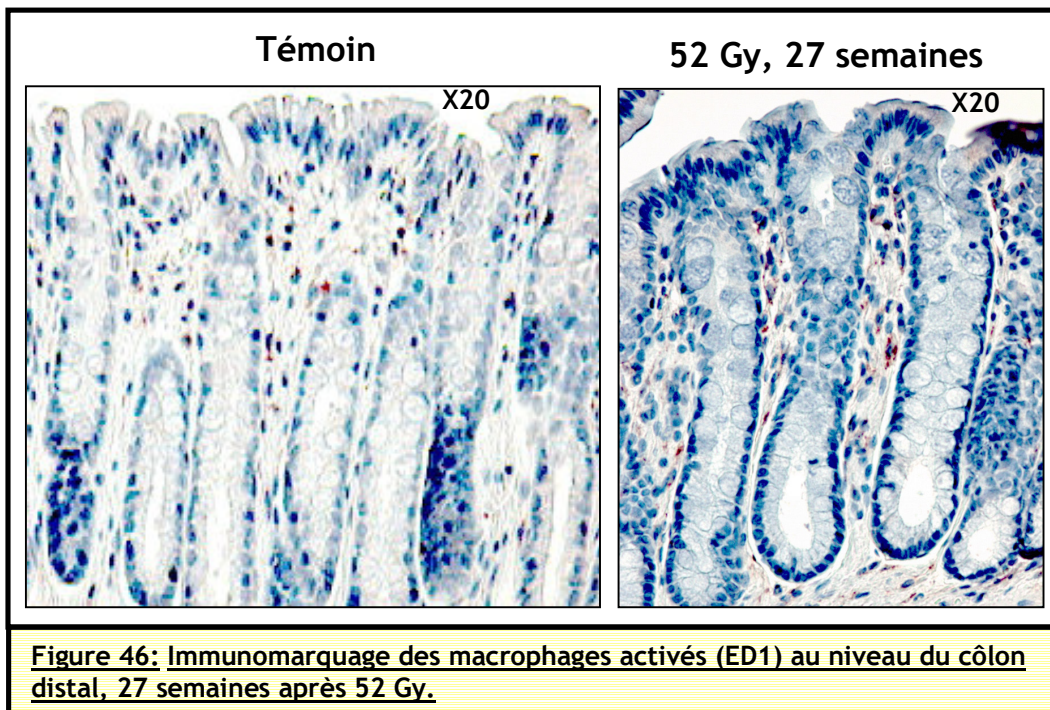


**Figure 45:** Numération des neutrophiles au niveau du côlon distal, 27 semaines post-52 Gy.



**Figure 47:** Taux d'ARN messagers de cytokines, 27 semaines post- 52 Gy, déterminés par RT-PCR au sein de la muqueuse colique.

\*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*  $P < 0,005$ ; \*\*\*\*  $P < 0,001$



**Figure 46:** Immunomarquage des macrophages activés (ED1) au niveau du côlon distal, 27 semaines après 52 Gy.

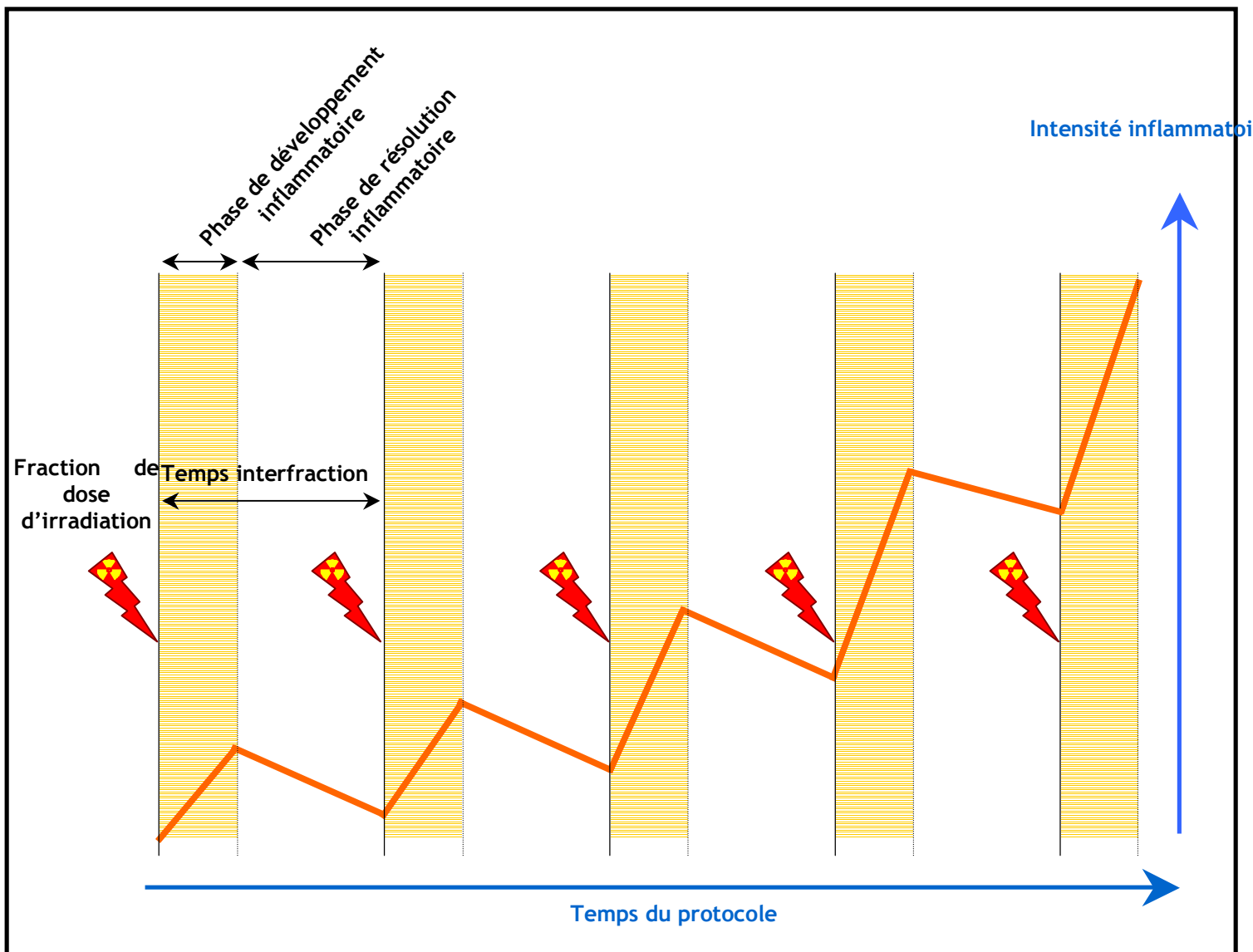


Figure 48: Schéma d'hypothèse de la cinétique inflammatoire au cours d'une irradiation fractionnée.

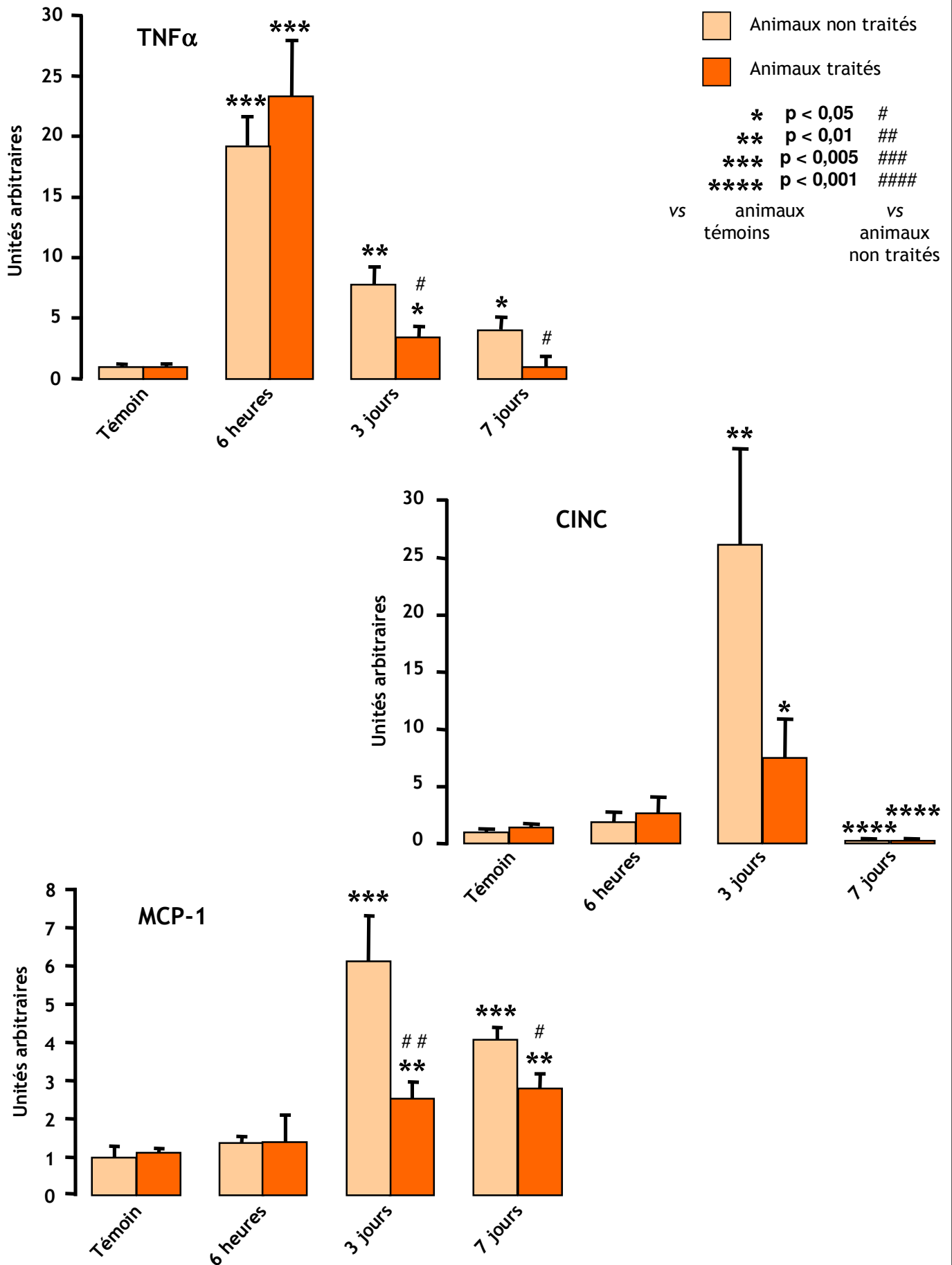
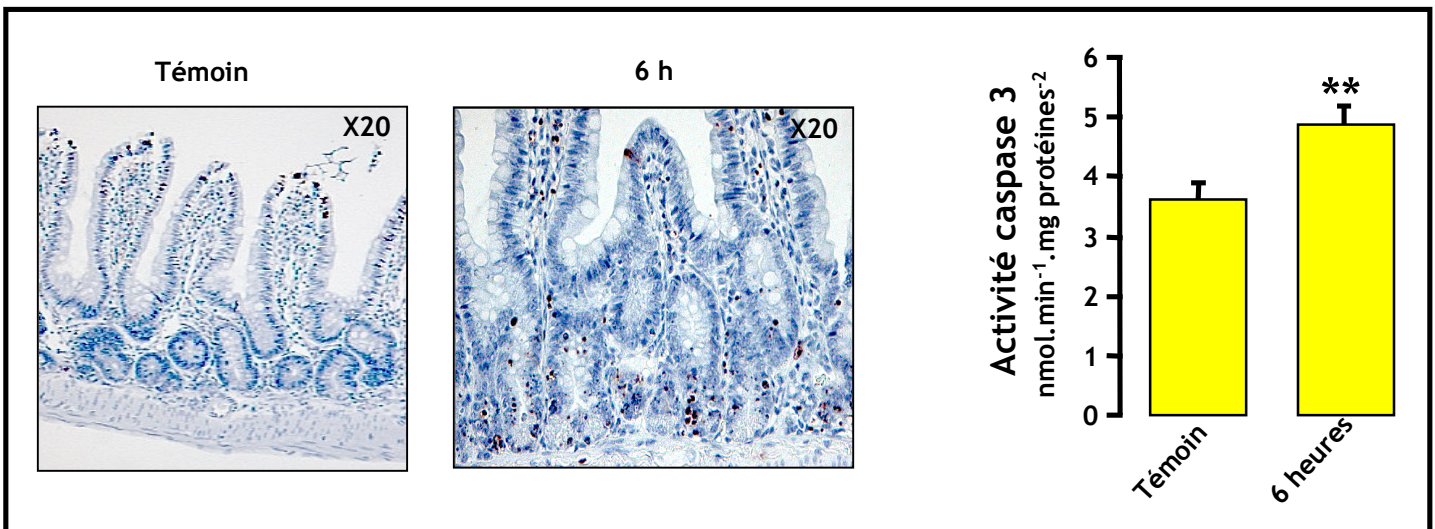
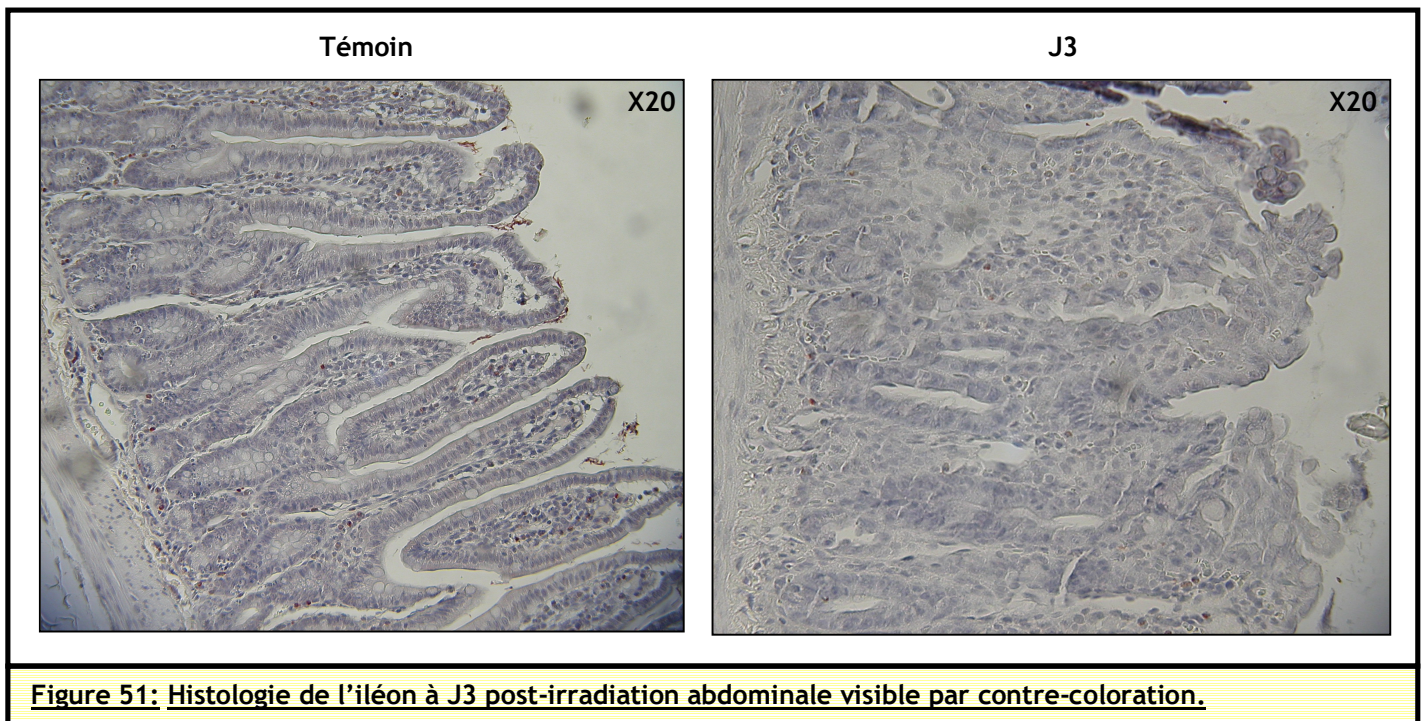


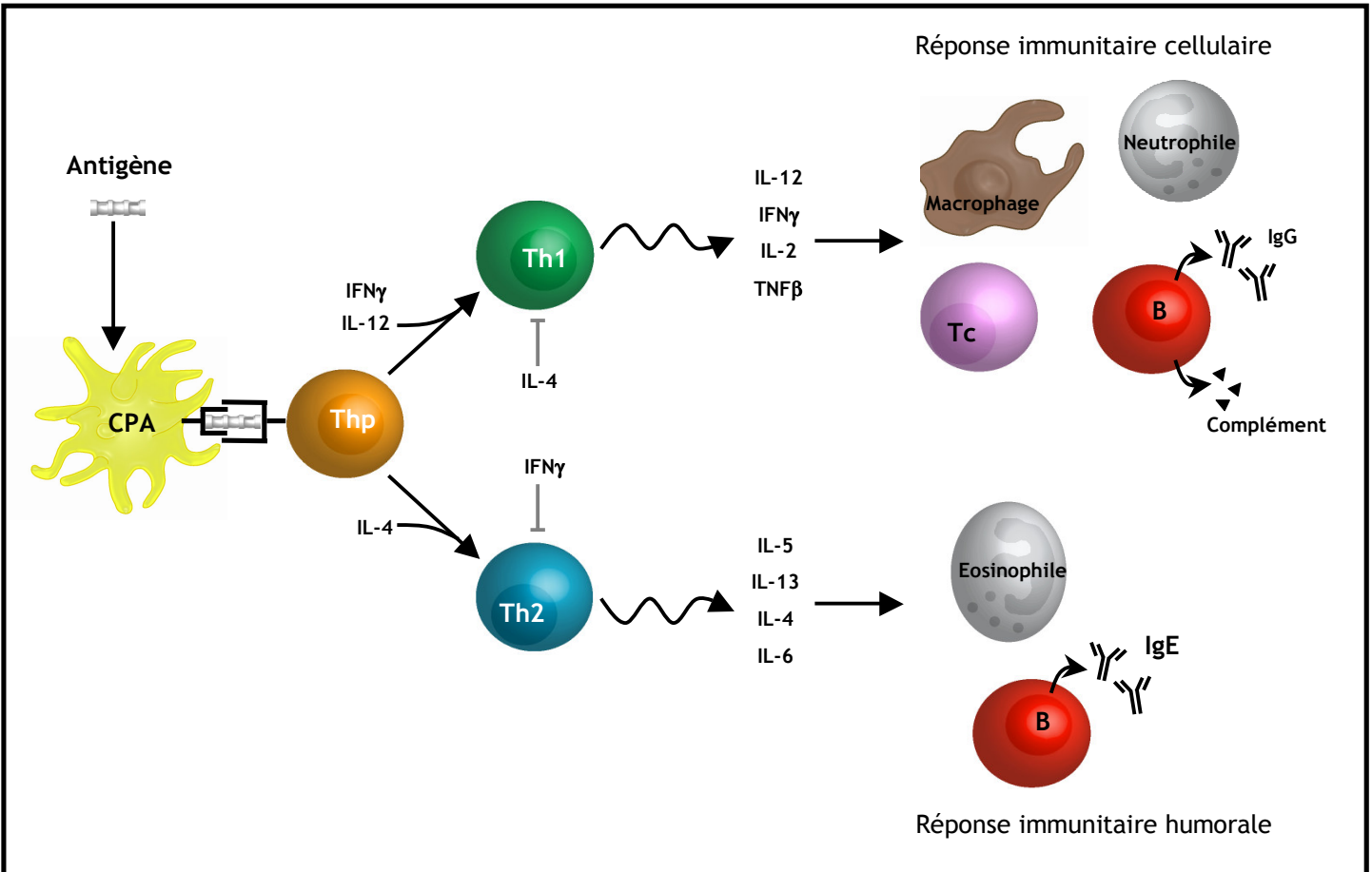
Figure 49: Taux d'expression de la cytokine pro-inflammatoire TNF $\alpha$  et des chimiokines CINC et MCP-1, à 6 h, J3 et J7 post-irradiation, déterminés par RT-PCR au sein de la muqueuse iléale.



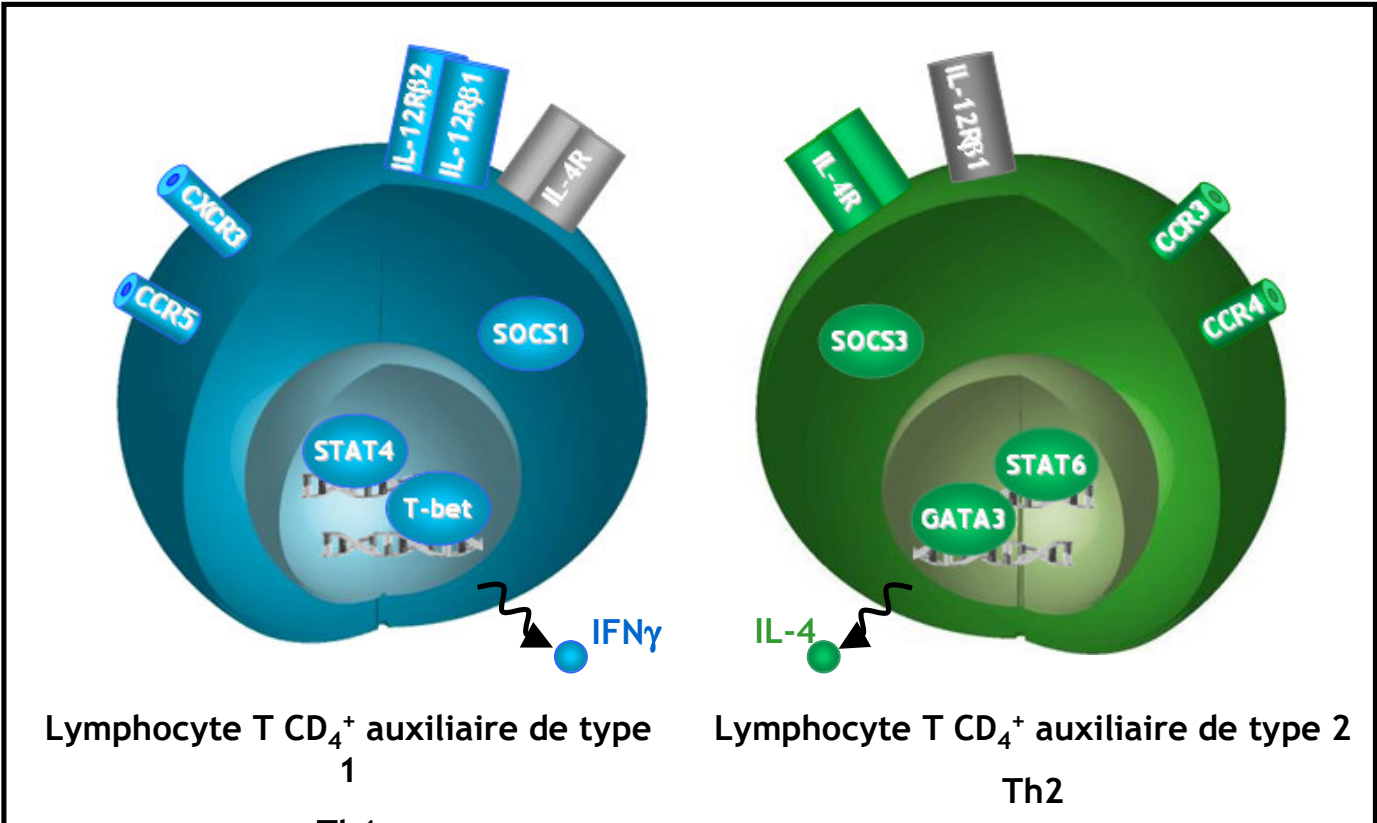
**Figure 50: Activité protéasique de la caspase-3 au sein de la muqueuse iléale et marquage immunohistochimique des cellules apoptotiques par TUNEL à 6 h post-irradiation abdominale.**



**Figure 51: Histologie de l'iléon à J3 post-irradiation abdominale visible par contre-coloration.**



**Figure 52: Orientation immunitaire.** L'immunité spécifique se développe soit selon un profil Th1 associé à une réponse cellulaire, soit selon un profil Th2 associé à une réponse humorale.



**Figure 53: Des marqueurs moléculaires des lymphocytes T auxiliaires de type 1 et de type 2.**

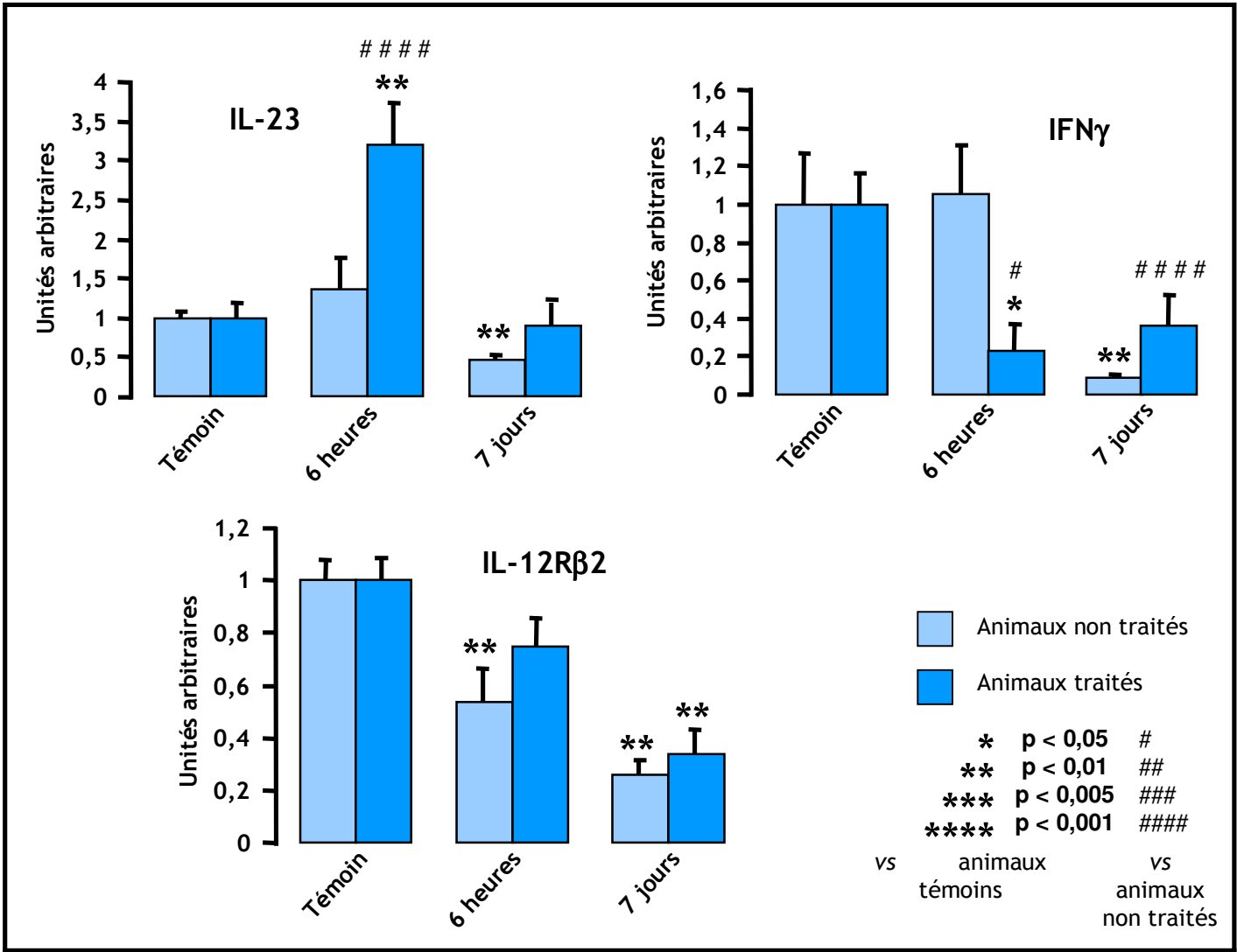


Figure 54: Taux d'expression des cytokines IL-23 et IFN $\gamma$  et de la sous-unité  $\beta$ 2 du récepteur à l'IL-12 à 6 h et 7 jours post-irradiation abdominale, déterminés par RT-PCR au sein de la muqueuse iléale.

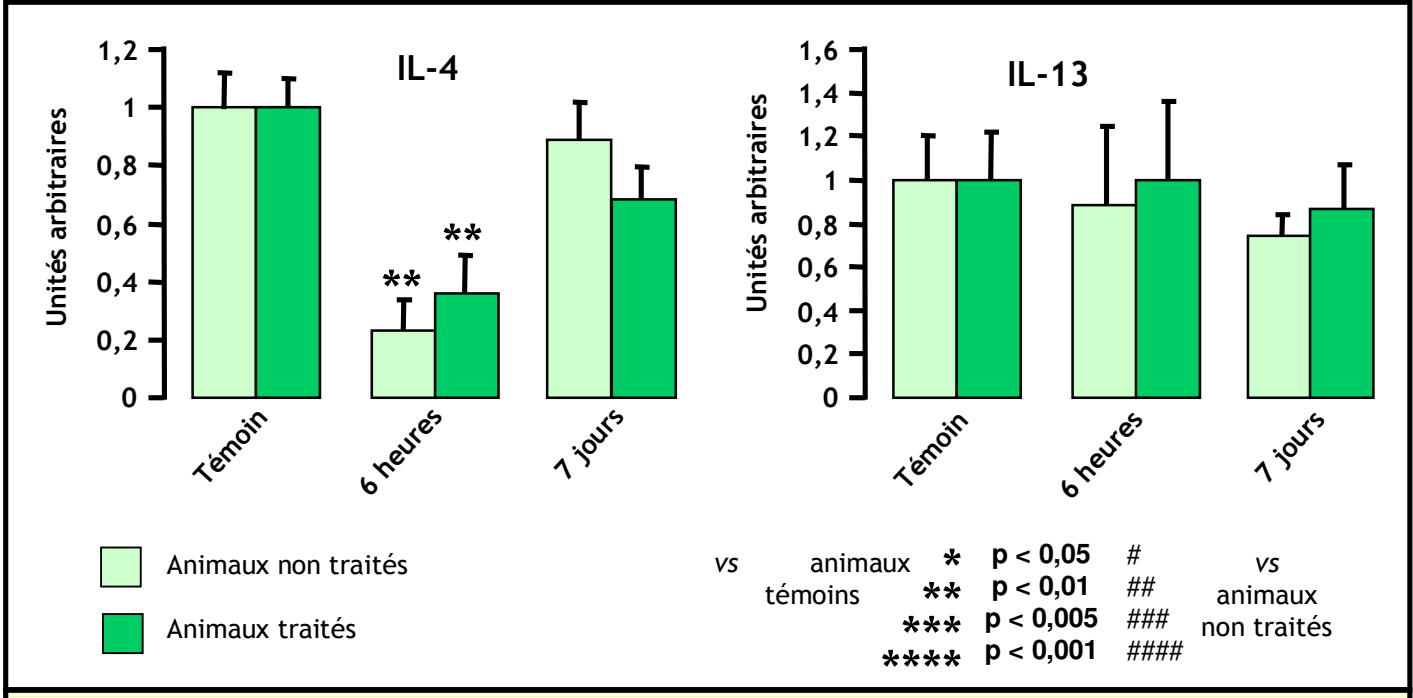


Figure 55: Taux d'expression des cytokines IL-13 et IL-4 à 6 h et 7 jours post-irradiation abdominale, déterminés par RT-PCR au sein de la muqueuse iléale.



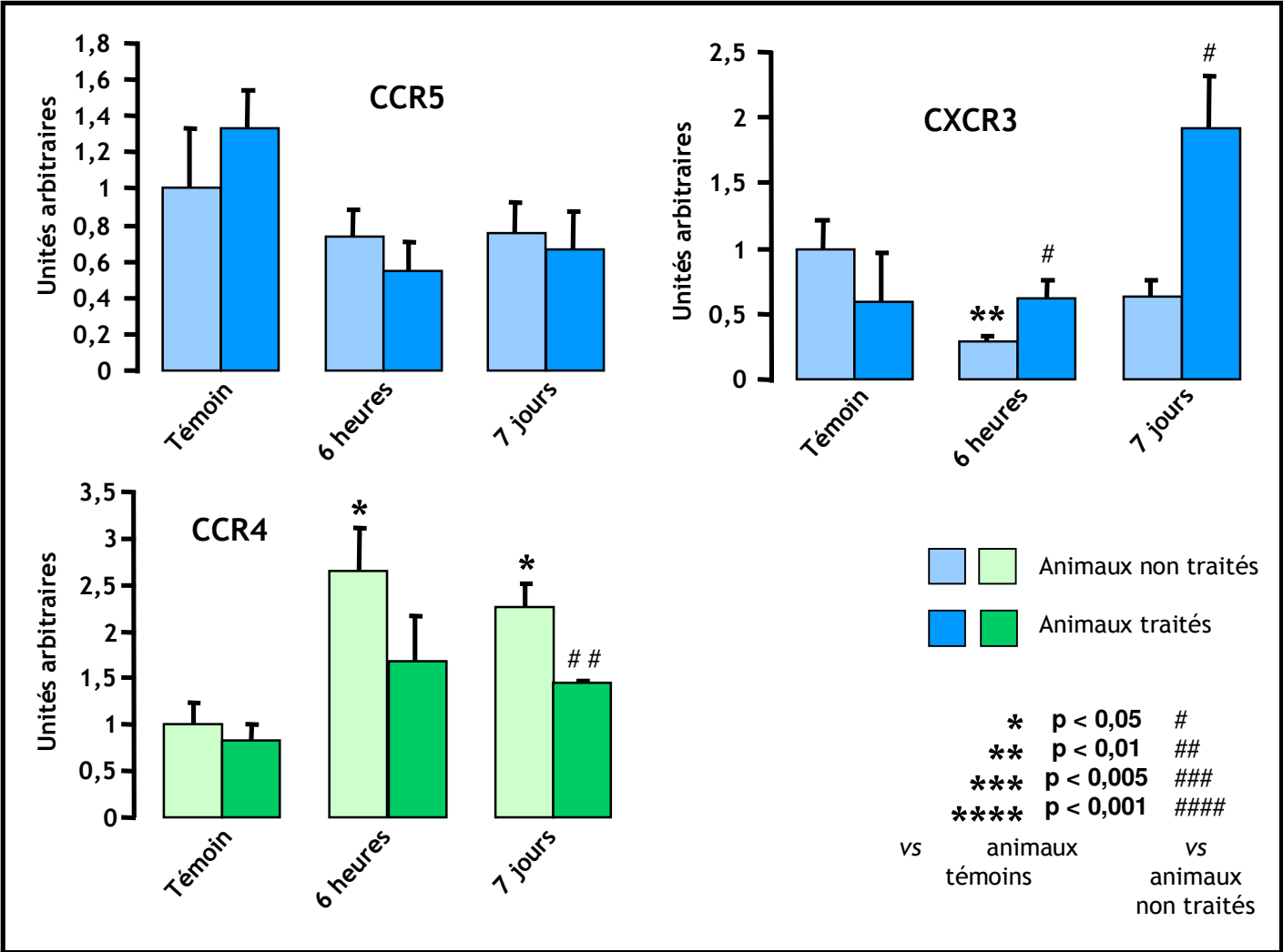


Figure 56: Taux d'expression des récepteurs aux chimiokines CCR5, CXCR3 et CCR4 aux temps 6 h et 7 jours après irradiation abdominale unique, déterminés par RT-PCR au sein de la muqueuse iléale.

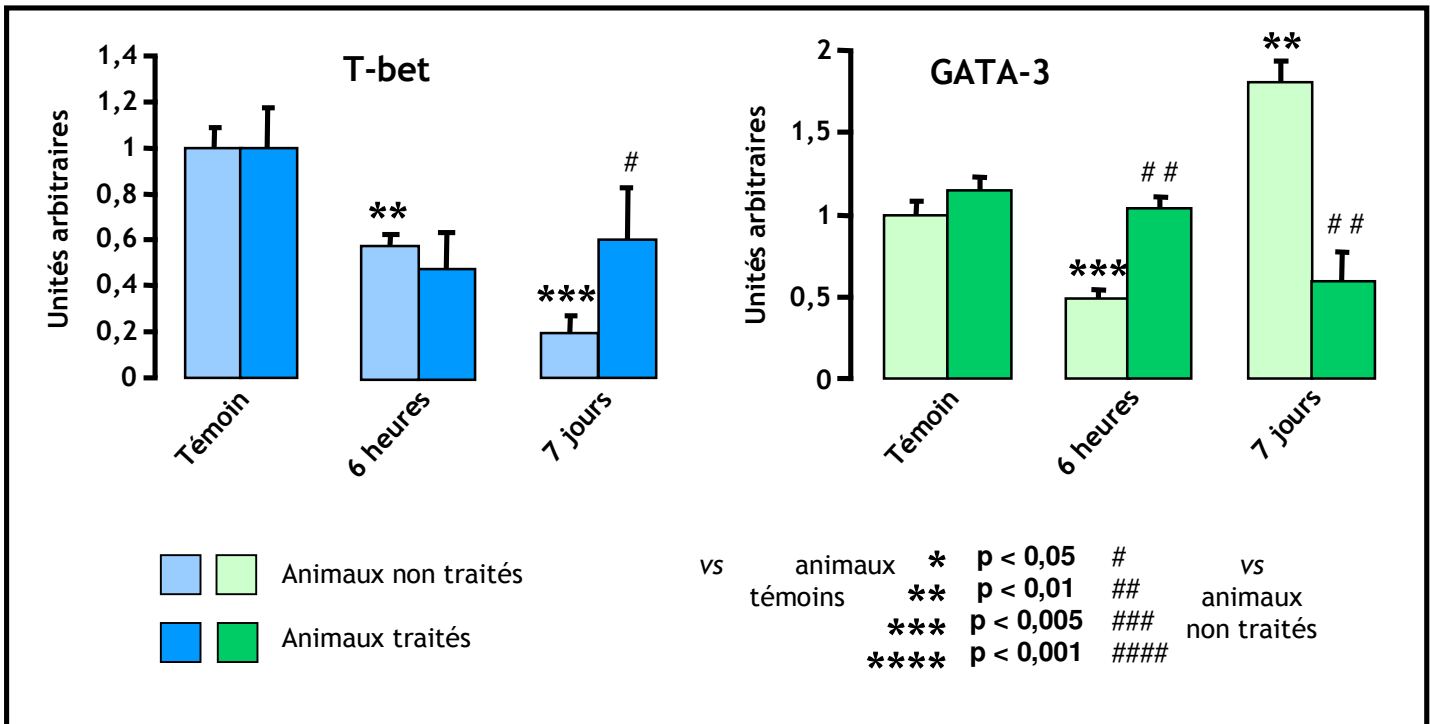
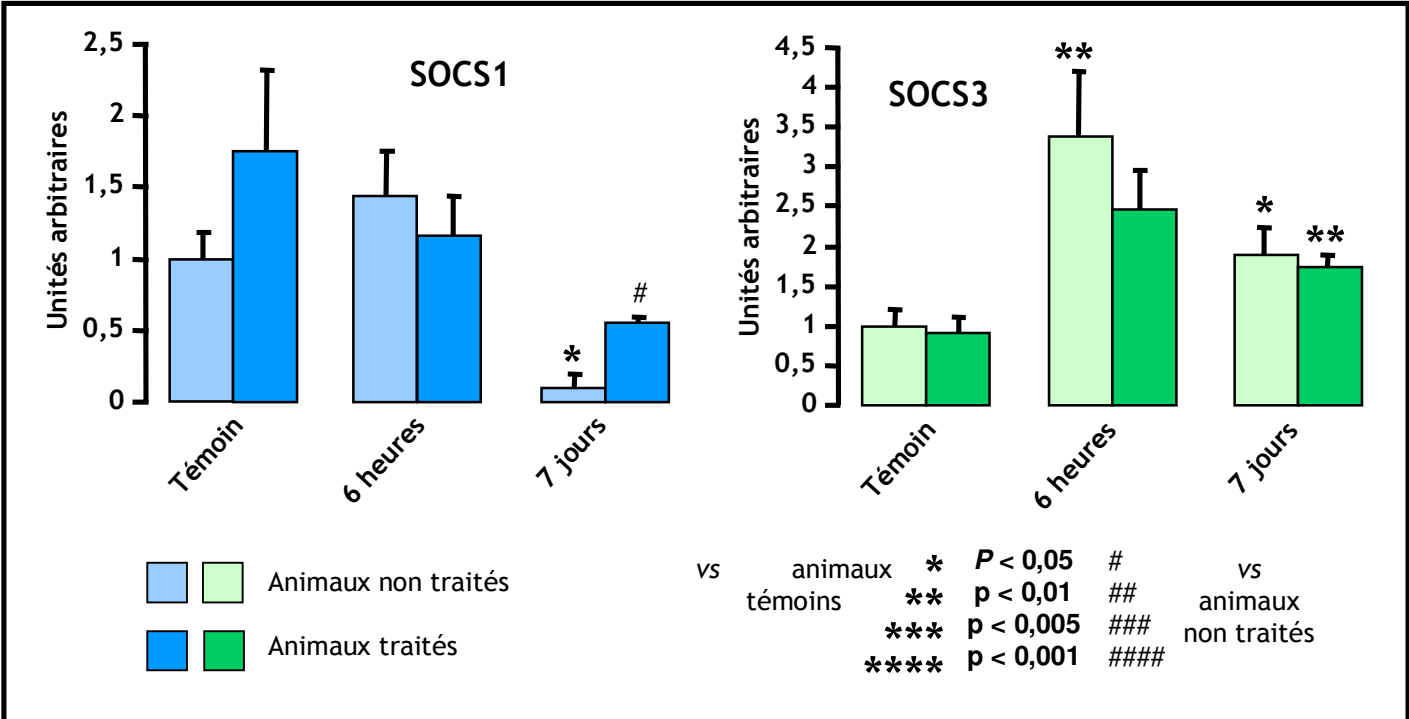
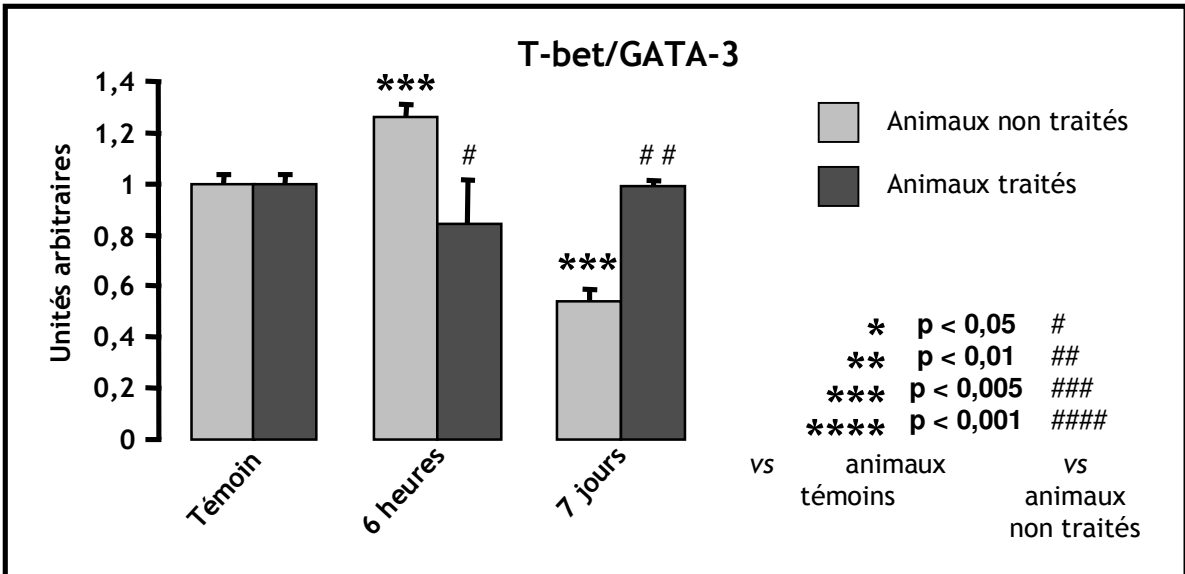


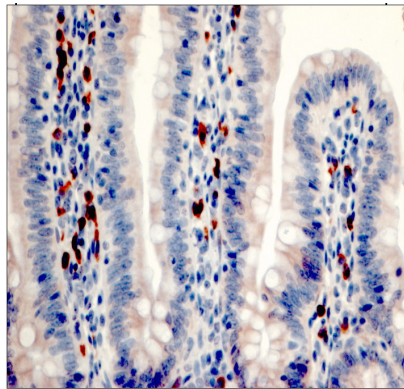
Figure 57: Taux d'expression des facteurs de transcription GATA-3 et T-bet à 6 h et J7 post-irradiation, déterminés par RT-PCR au sein de la muqueuse iléale.



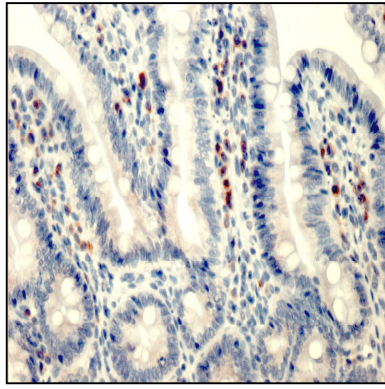
**Figure 58: Taux d'expression des protéines de régulation cytoplasmiques SOCS1 et SOCS3 à 6 h et 7 jours post-irradiation abdominale, déterminés par RT-PCR au sein de la muqueuse iléale.**



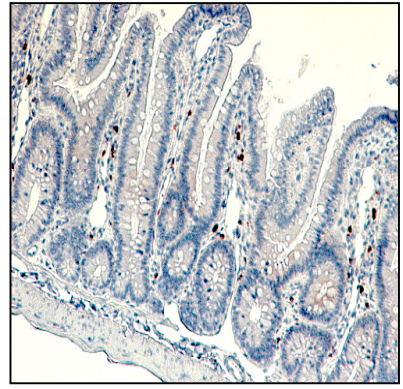
**Figure 59: Ratio du taux d'expression de T-bet sur le taux d'expression de GATA-3 à 6 h et 7 jours post-irradiation abdominale.**



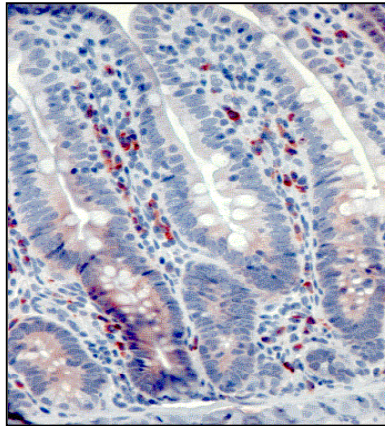
Témoïn



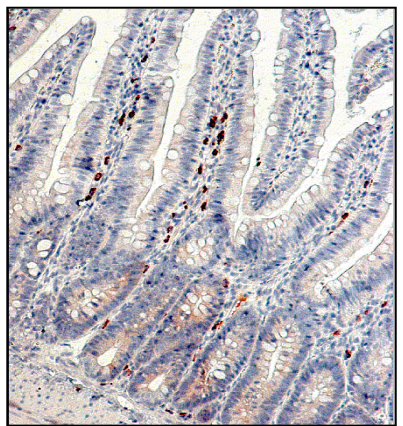
6 h



J7

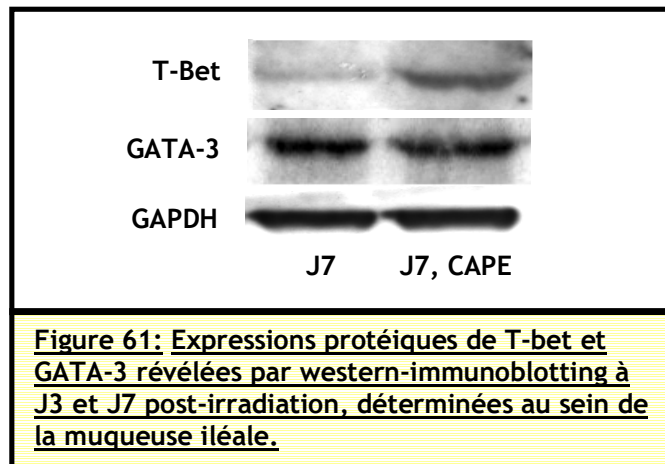


6 h, CAPE



J7, CAPE

**Figure 60: Immunomarquage des cellules CD<sub>4</sub><sup>+</sup> à 6h et 7 jours post-irradiation abdominale au sein de la muqueuse iléale.**



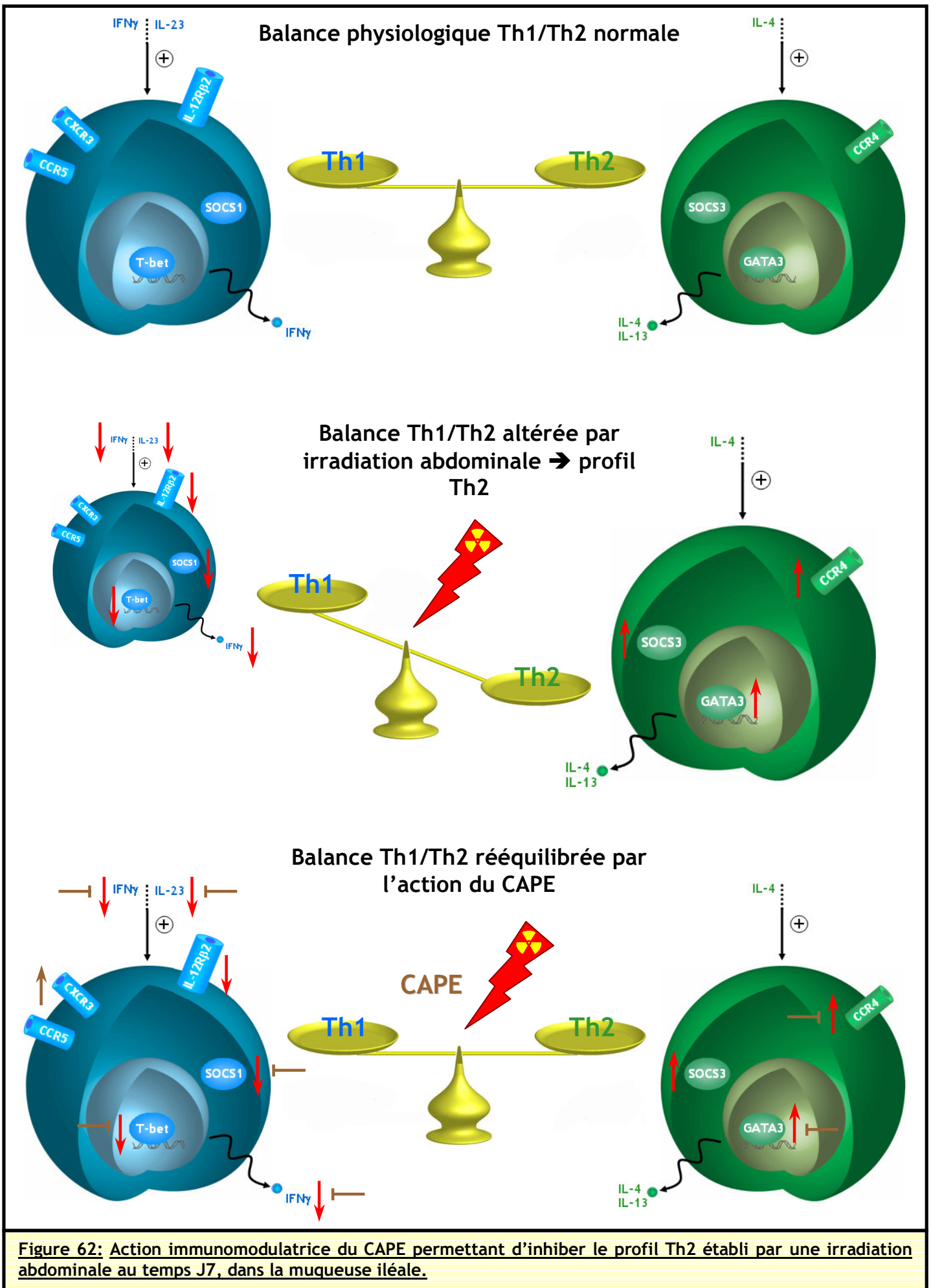
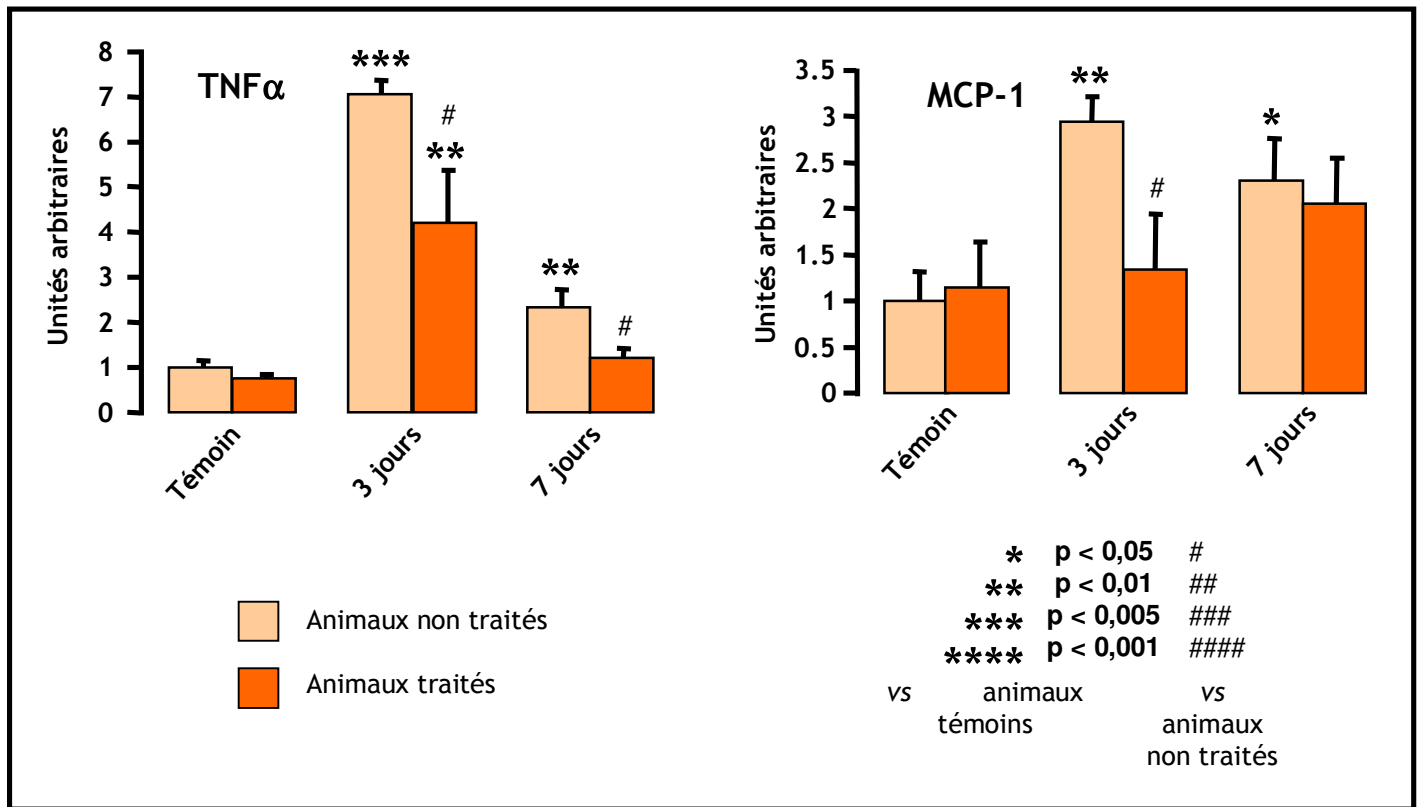
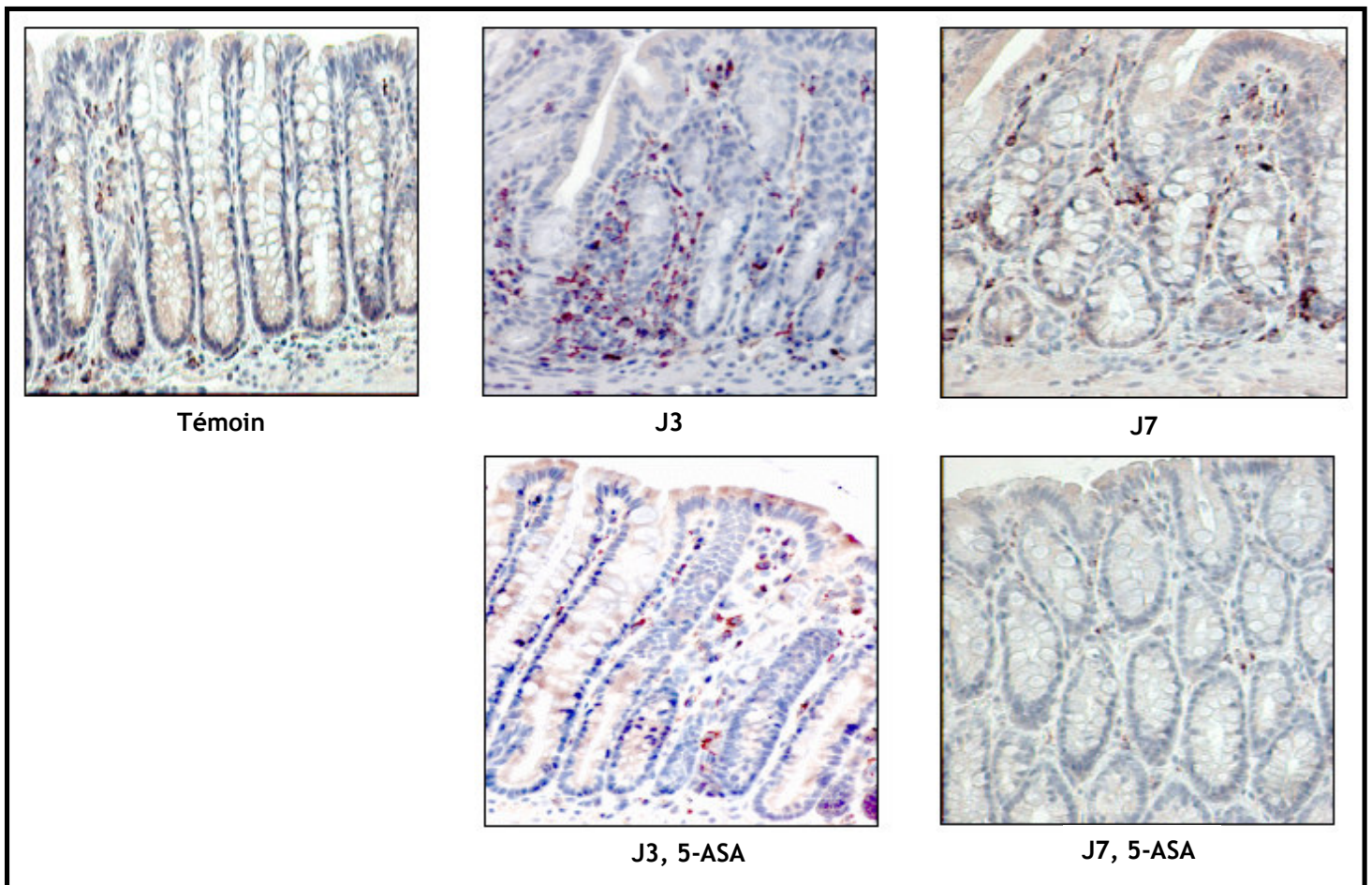


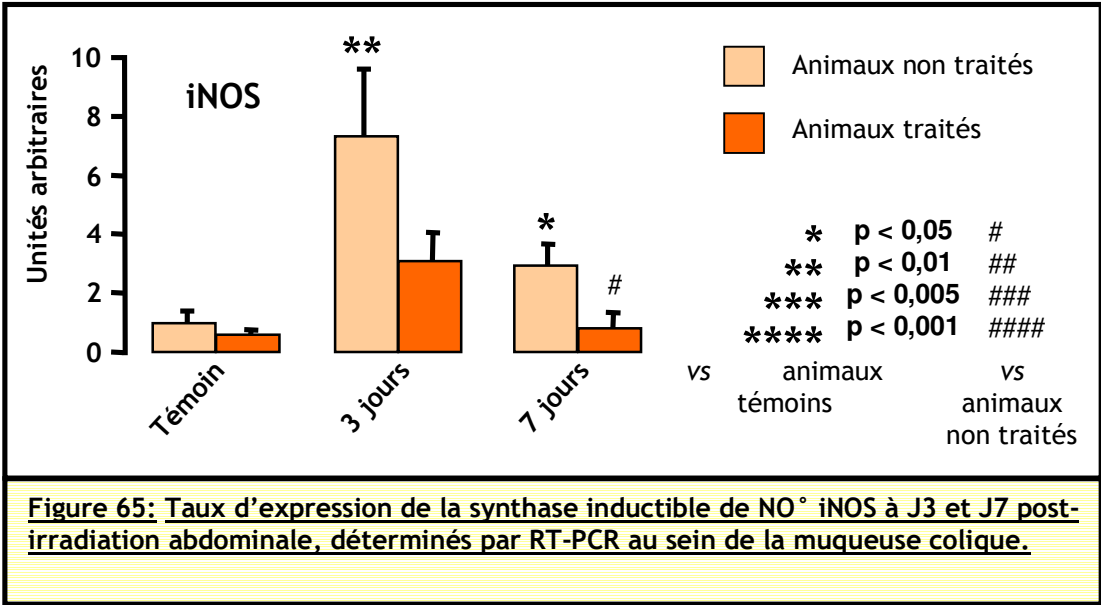
Figure 62: Action immunomodulatrice du CAPE permettant d'inhiber le profil Th2 établi par une irradiation abdominale au temps J7, dans la muqueuse iléale.

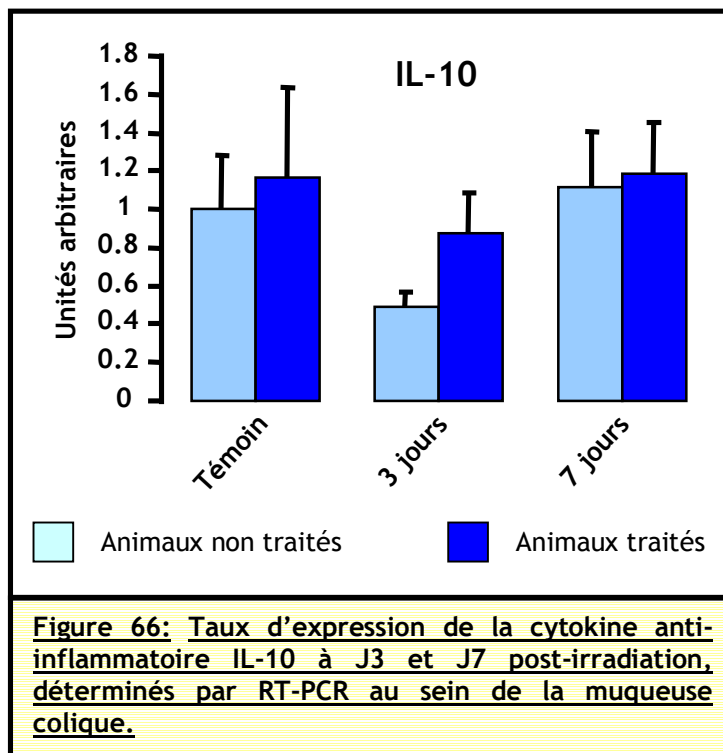


**Figure 63: Taux d'expression de la cytokine pro-inflammatoire TNFα et de la chimiokine MCP-1 à J3 et J7 post-irradiation abdominale, déterminés par RT-PCR au sein de la muqueuse colique.**



**Figure 64: Immunomarquage de macrophages activés (ED1) au niveau du côlon à J3 et J7 post-irradiation, au sein de la muqueuse colique.**







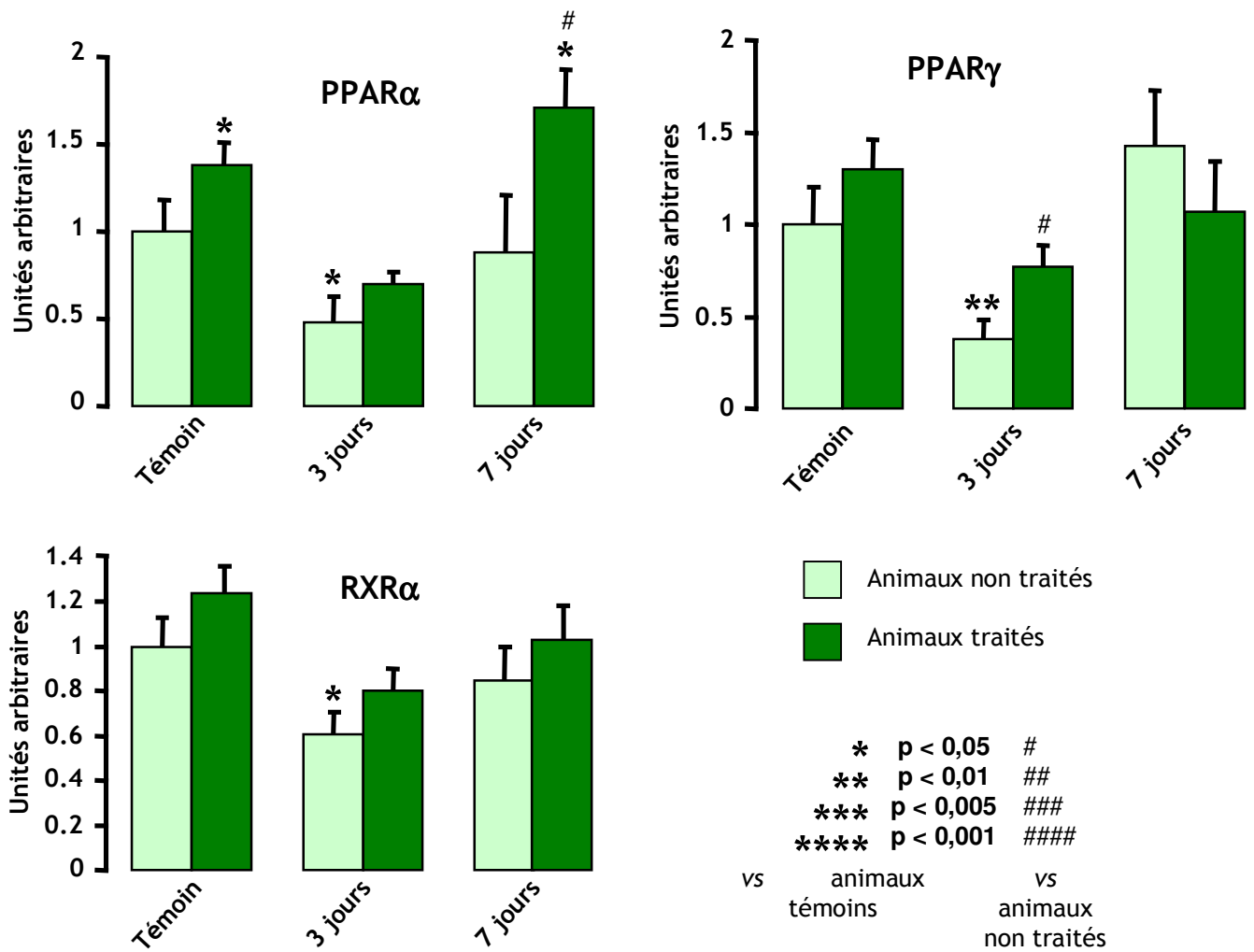
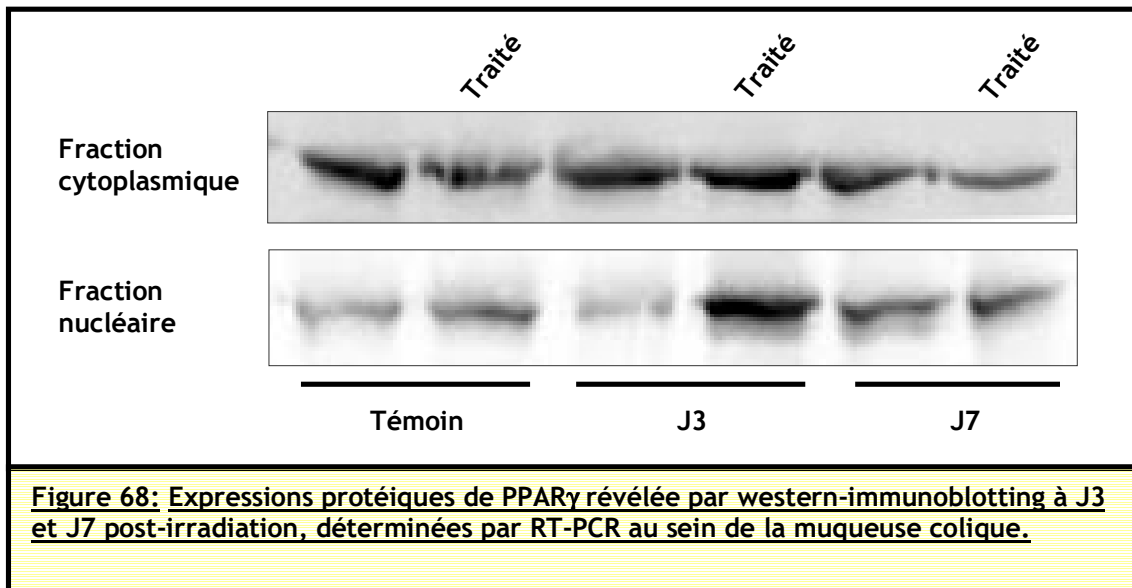
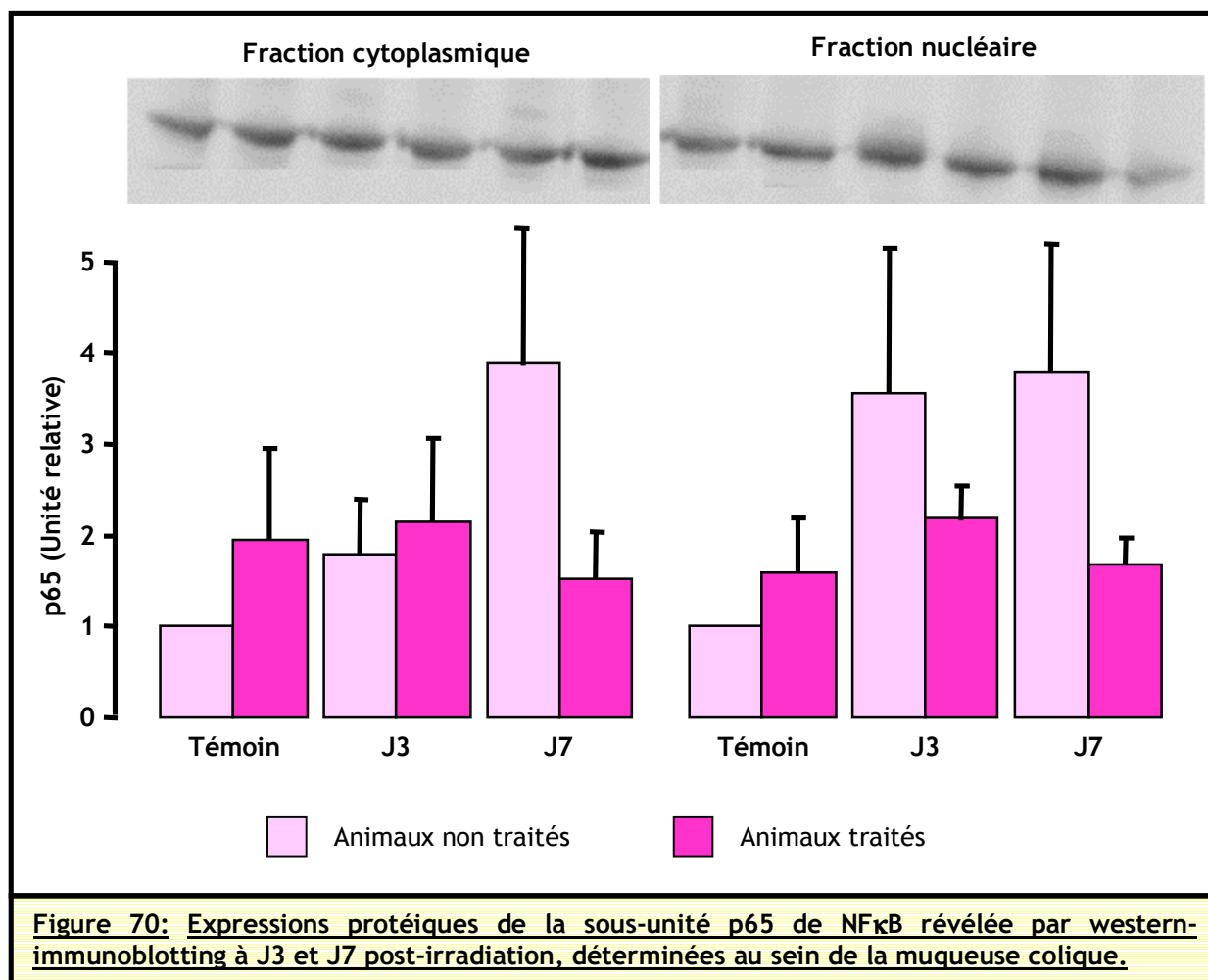
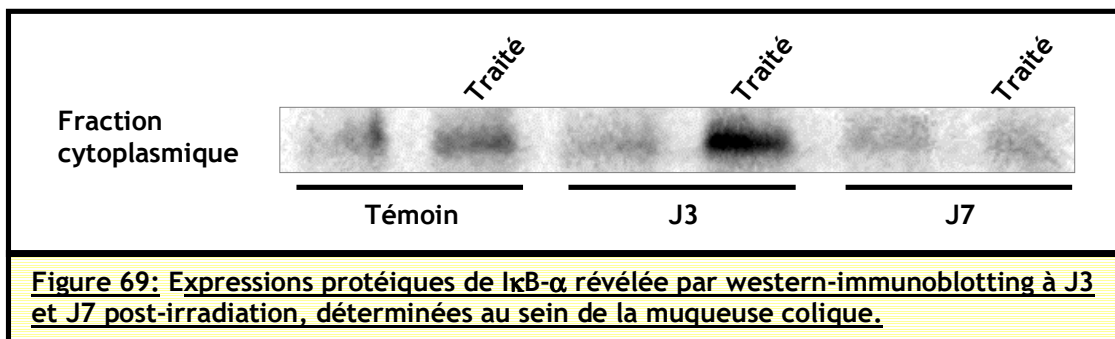
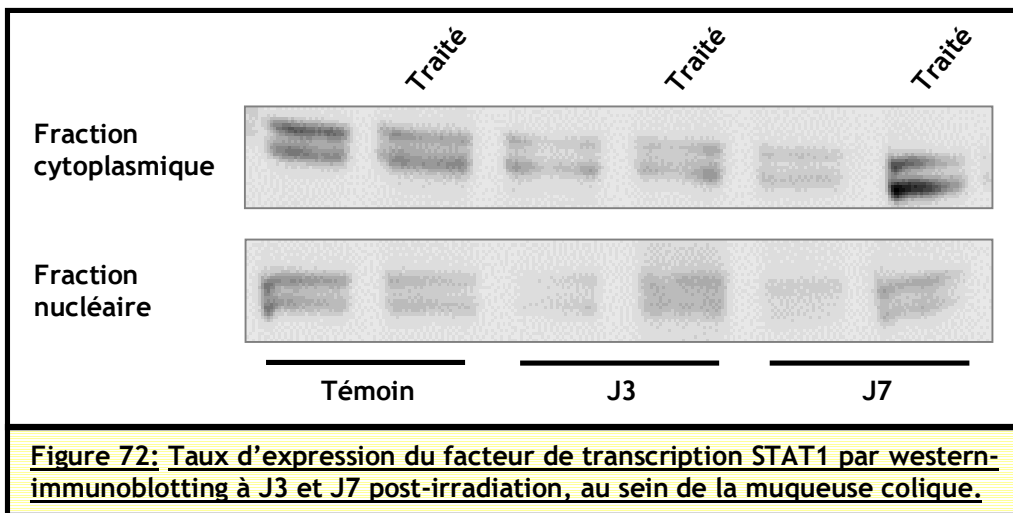
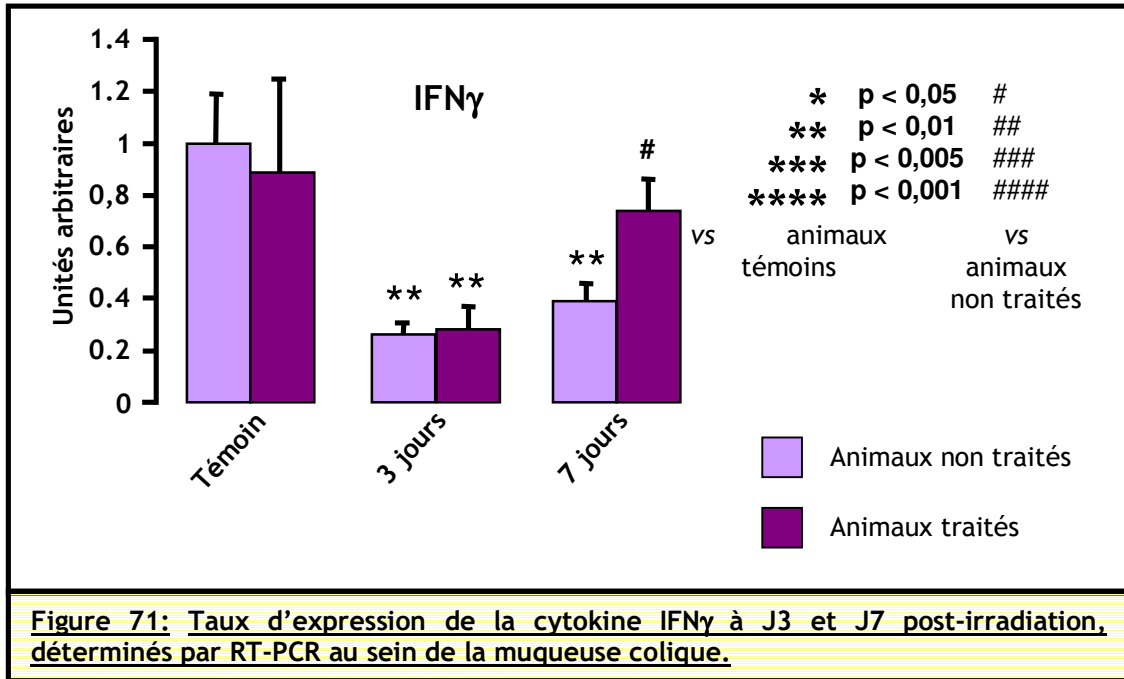


Figure 67: Taux d'expression des récepteurs nucléaires PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  et RXR $\alpha$  à J3 et J7 post-irradiation, déterminés par RT-PCR au sein de la muqueuse colique.







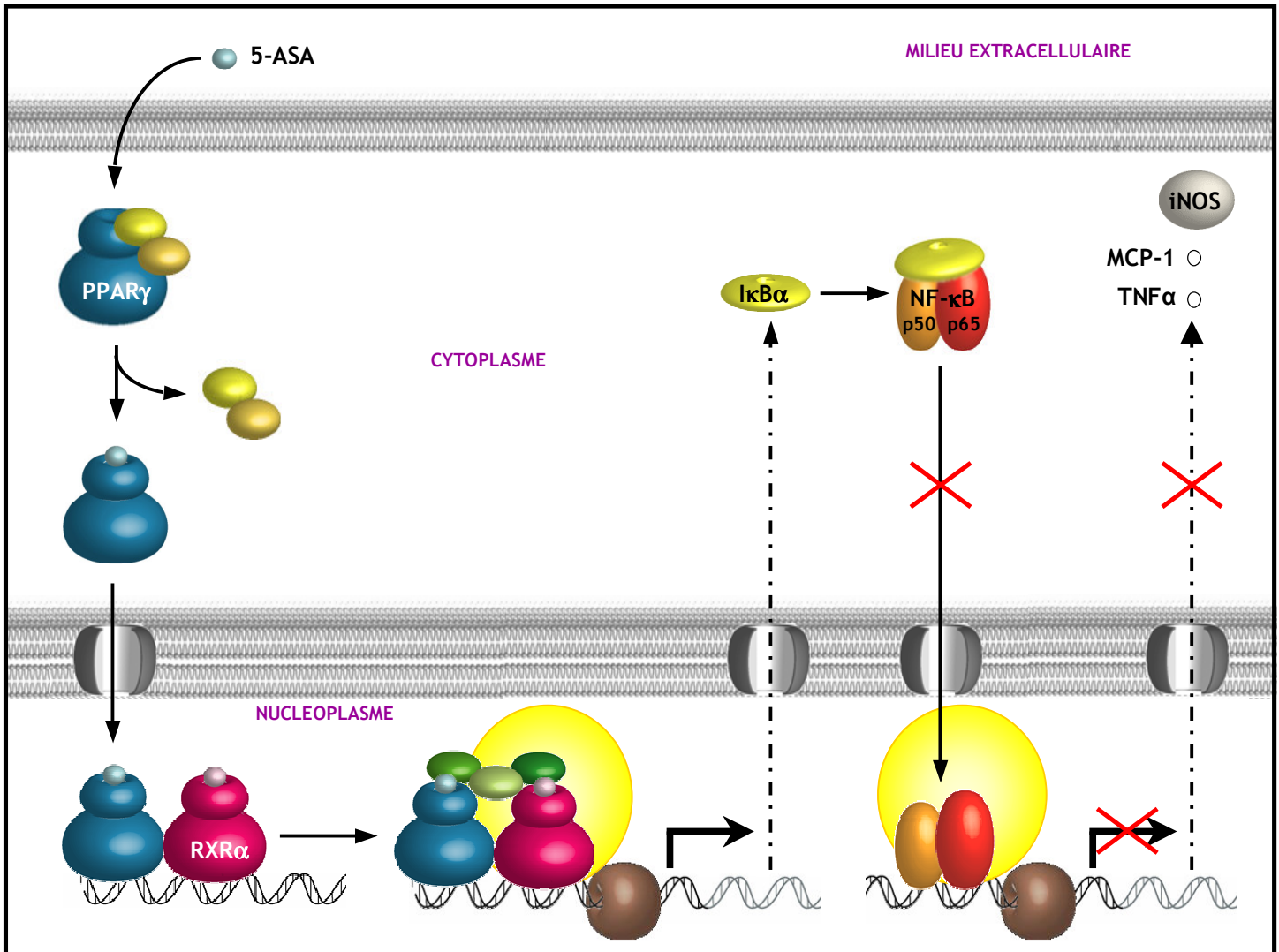
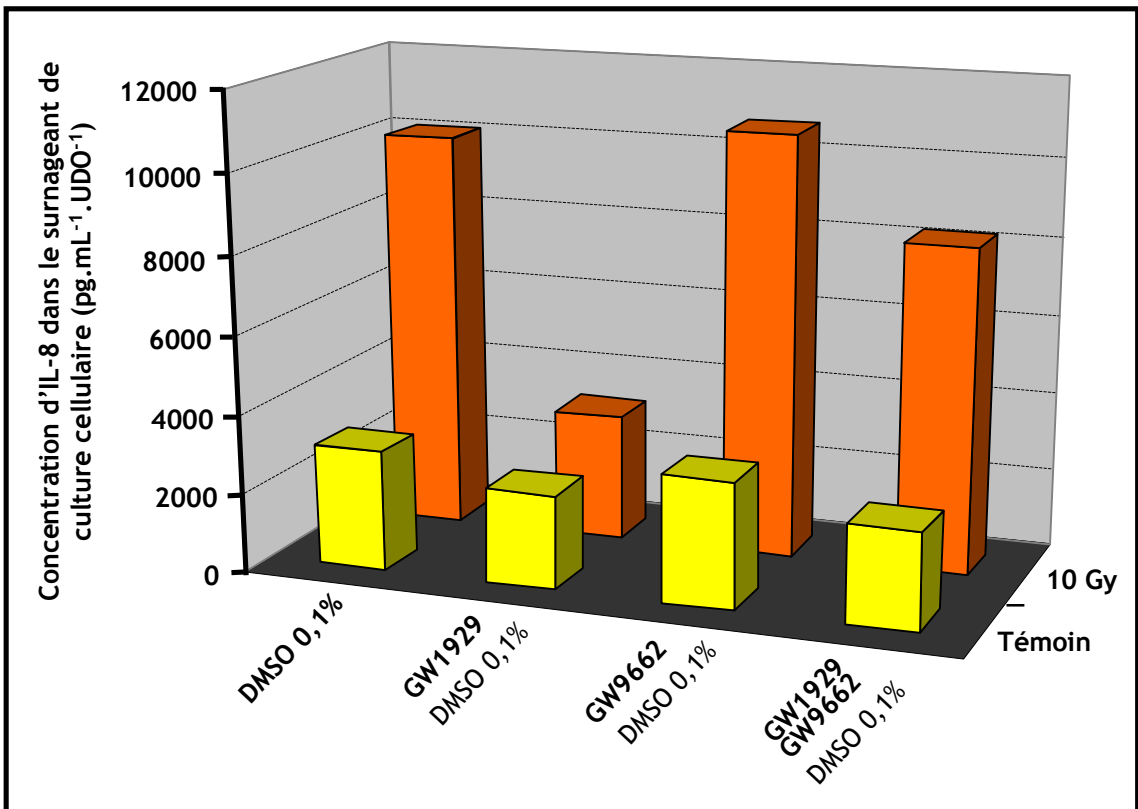
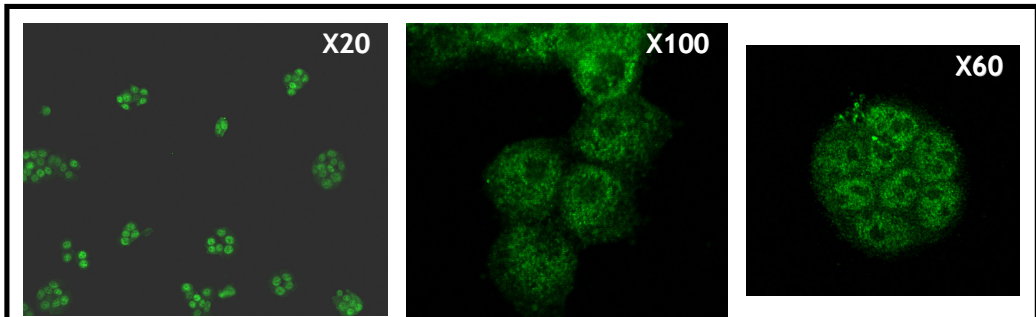


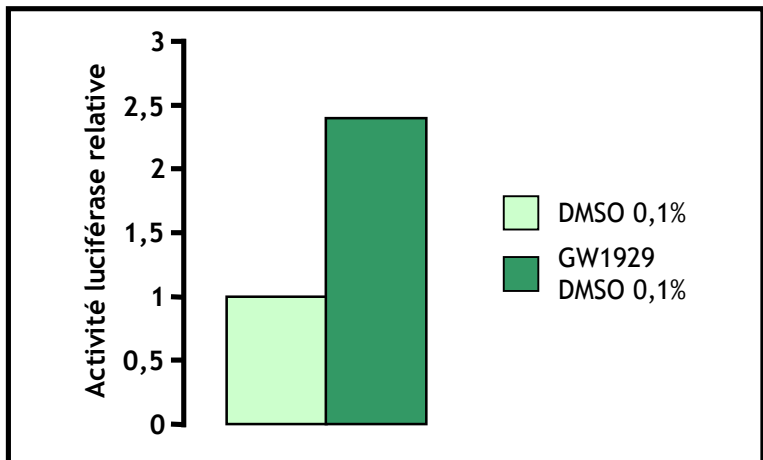
Figure 73 : Hypothèse d'action anti-inflammatoire de PPAR $\gamma$  activé par le 5-ASA par trans-activation transcriptionnelle d'I $\kappa$ B $\alpha$  après irradiation abdominale, au sein de la muqueuse colique.



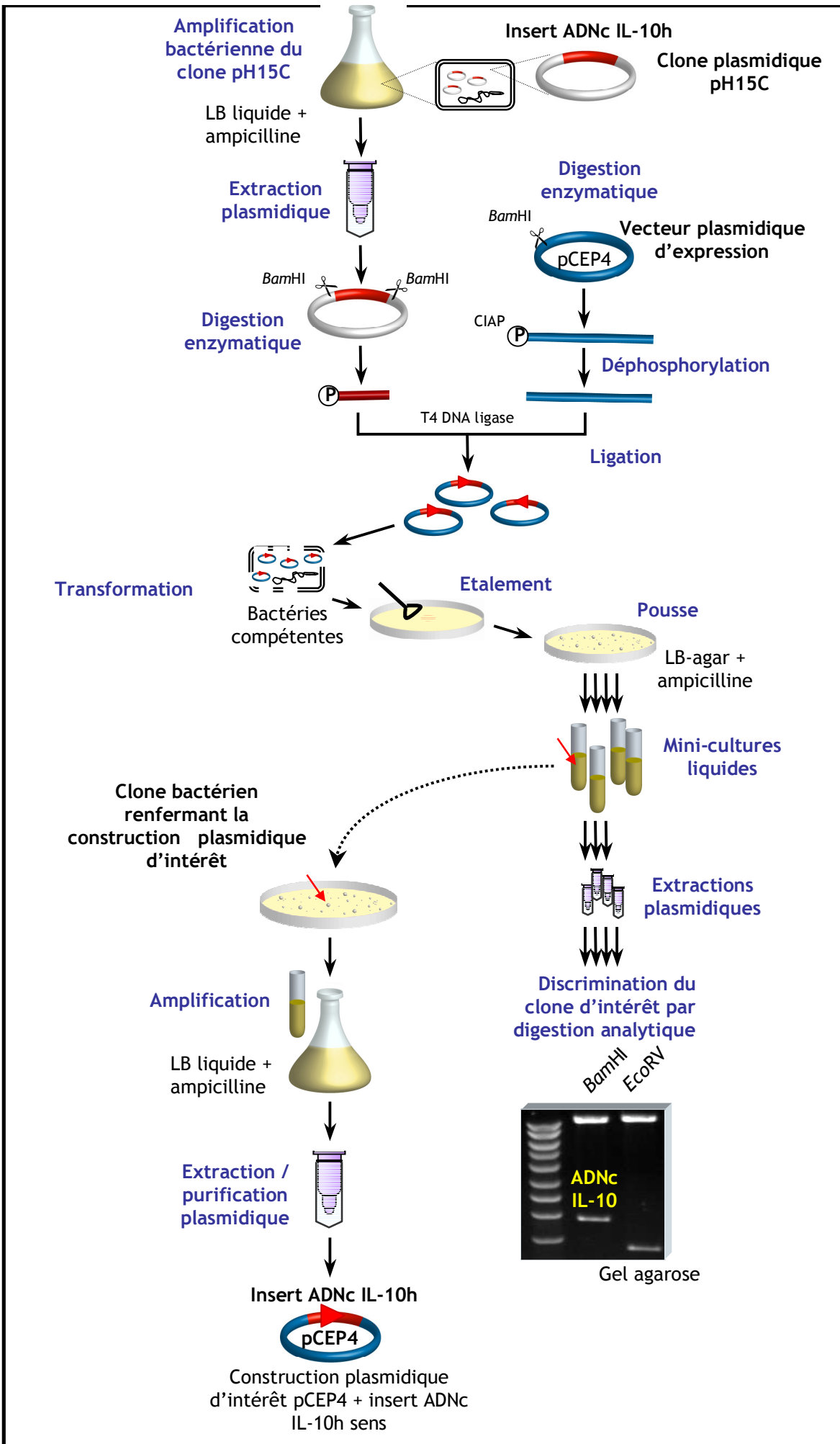
**Figure 74: Concentration d'IL-8 dans les surnageants des cellules HT-29 96 h post-irradiation.** Le symbole dièse signifie que la différence est significative entre les cellules non irradiées et les cellules irradiées. L'astérisque révèle que la différence est significative entre les cellules irradiées non traitées au GW1929 et les cellules irradiées et traitées.

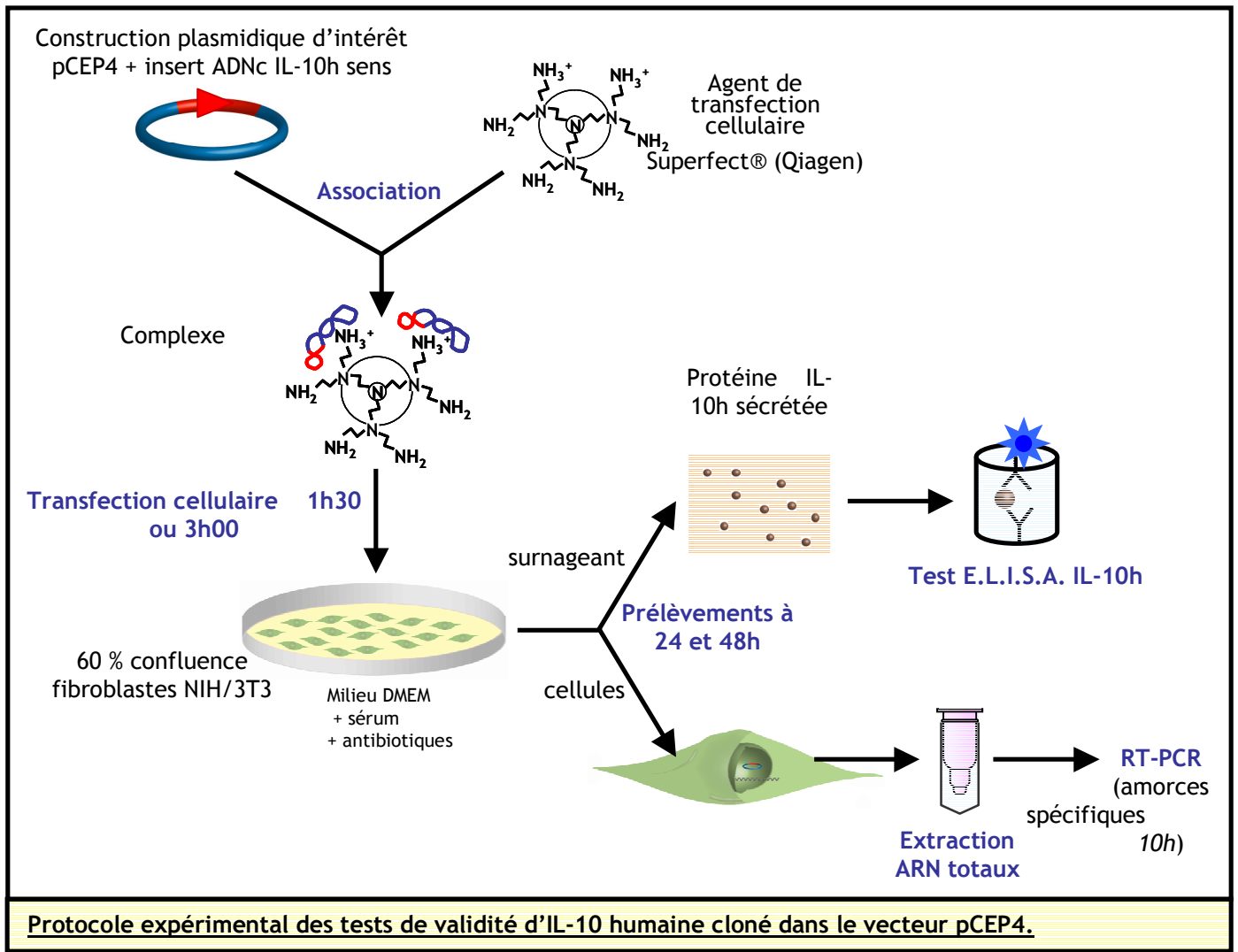


**Figure 75: Immunomarquage de PPAR $\gamma$  dans les cellules HT-29 .**

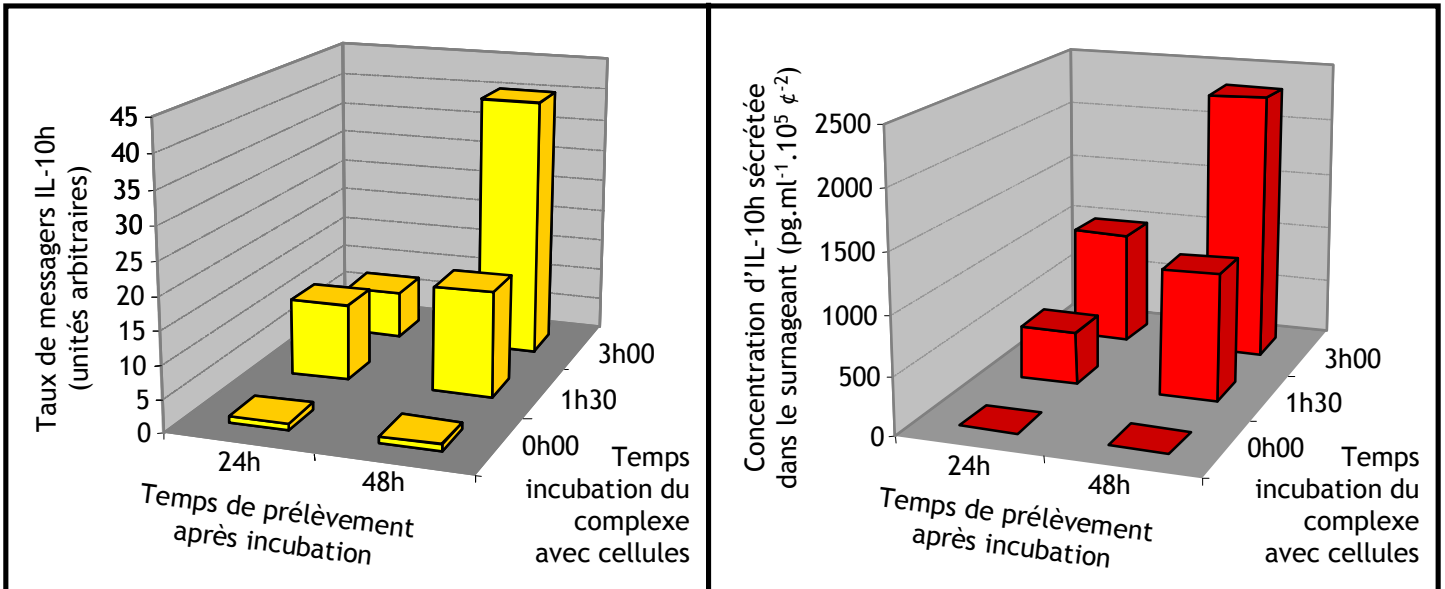


**Figure 76: Activation transcriptionnelle de PPAR $\gamma$  après 22 h d'incubation des cellules avec le GW1929.**





IL-



**Taux de messagers et de sécrétion d'IL-10h des cellules NIH/3T3 après leur transfection par la construction plasmidique d'intérêt (IL-10h cloné dans le vecteur pCEP4).**



