

# Approche intégrée de la cancérogénèse tissulaire :

Effet tissus sains (M. Benderitter)  
Effet tissus tumoral (L. Chauveinc)

Effet différentiel tissus sains/tissus tumoral

Toxicité des tissus sains compris dans le champs de l'irradiation

Nouvelles orientations en radio-pathologie des tissus sains

La réparation tissulaire des tissus sains irradiés  
est pathologique  
et doit être envisagée comme un «continuum»



Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 50, No. 5, pp. 1105–1106, 2001  
Copyright © 2001 Elsevier Science Inc.  
Printed in the USA. All rights reserved  
0360-3016/01/\$-see front matter

PII S0360-3016(01)01556-5

## EDITORIAL

---

### IS IT TIME FOR A NEW FORMALISM TO CATEGORIZE NORMAL TISSUE RADIATION INJURY?

JAMES W. DENHAM, M.D.,\* MARTIN HAUER-JENSEN, M.D.,† AND LESTER J. PETERS, M.D.‡

\*Newcastle University, Newcastle Mater Misericordiae Hospital, Waratah, New South Wales, Australia; †Arkansas Cancer Research Center, University of Arkansas, Little Rock, AR; ‡University of Melbourne, Peter MacCallum Cancer Institute, Melbourne, Victoria, Australia

# 1 - Induction de la mort cellulaire (mort mitotique et apoptotique)

Théorie de la « target cell »

Radiosensibilité  
Réparation de l'ADN  
Taux de prolifération

## Expression précoce

Muqueuse, Moelle osseuse

Compartiment cellulaire à renouvellement rapide

⇒ déplétion cellulaire rapide

Microvascularisation

## Expression tardive

Mésenchyme + parenchyme

Compartiment cellulaires à faible taux de renouvellement

=> déplétion cellulaire dépendante de l'entrée en mitose

## 2- Effets indirects paracrines : effet « bystander »

**Facteurs vasoactifs :** - angiotensine II, (LDL)-cholestérol  
ET1, NO°

**Facteurs de coagulation :** - thrombine/Thrombomoduline

**Médiateurs de l'inflammation :**

- radicaux libres, Histamine, PGI1 et PGE2
- cytokines pro-inflammatoires :  
TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-8, IL-6, MCP-1, IFN- $\gamma$
- cytokines anti-inflammatoires :  
IL-4, IL-10, IL-13

**Facteurs de croissance :** - TGF- $\beta$ , PDGF, CTGF, IGF

### 3- Effets fonctionnels

#### Effets non-létaux

Activation des cellules endothéliales :

=> Implication dans les processus inflammatoires et thrombotiques

Dédifférenciation des cellules musculaires lisses vasculaires en cellules productrices de matrice => hyalinisation des vaisseaux

Transdifférenciation des fibroblastes en myofibroblastes

=> Accumulation pathologique de matrice extracellulaire

=> Déséquilibre du remodelage matriciel

Sénescence

**Induction de la mort cellulaire**  
**Effets indirects**  
**Effets fonctionnels**



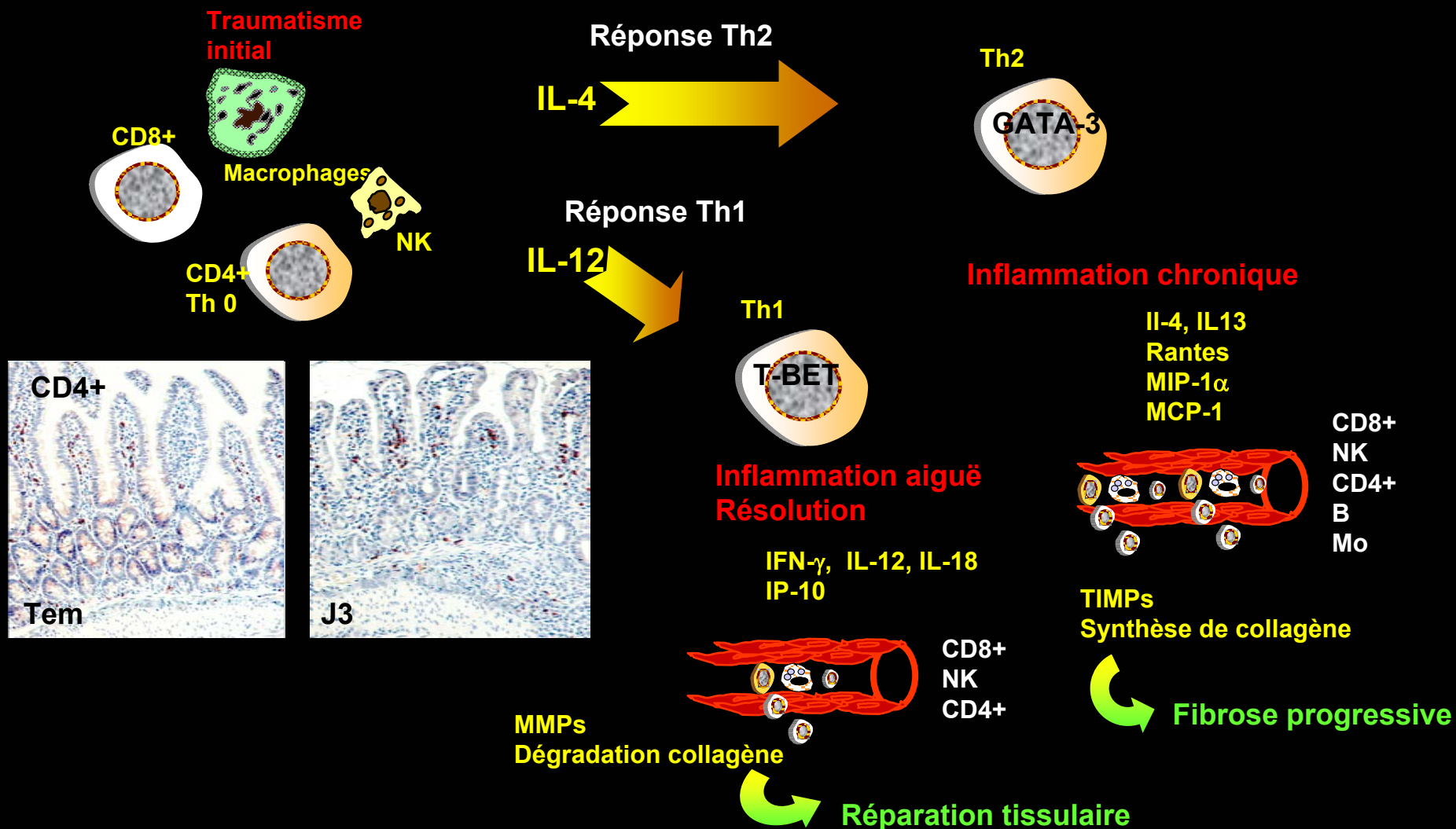
**Effets de l'irradiation**  
**Réparation tissulaire chronique et pathologique**

**⇒ Réponse spatiale :  $\Sigma$  Interactions cellulaires**  
**⇒ Réponse temporelle : aiguë/tardif**

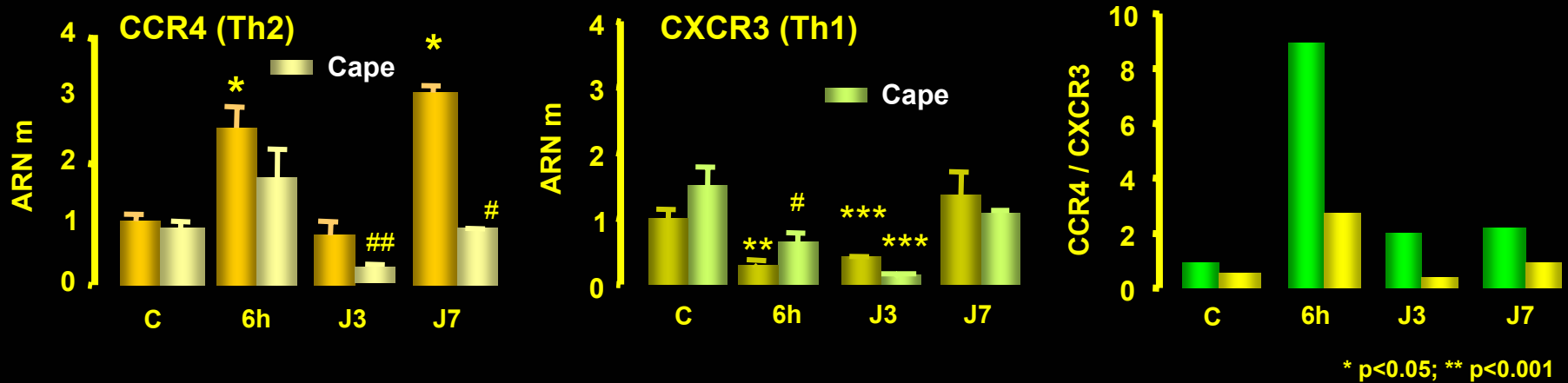


*Am J Physiol* 2003 ; 285(3):G556-65. « Abdominal irradiation increases inflammatory cytokine expression and activates NF-kappaB in rat ileal muscularis layer. » Linard C et coll.

## Polarisation de la réponse inflammatoire

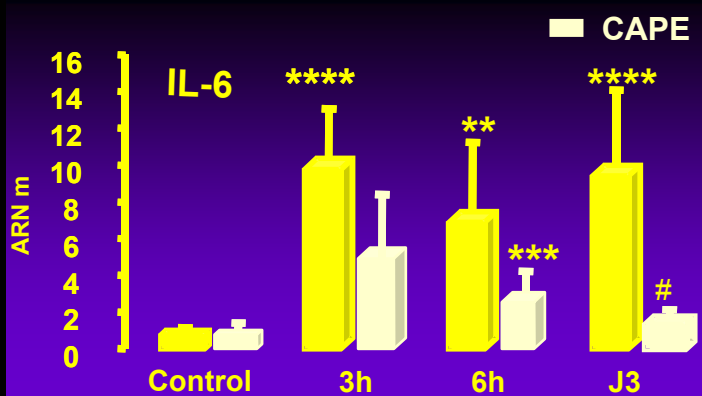
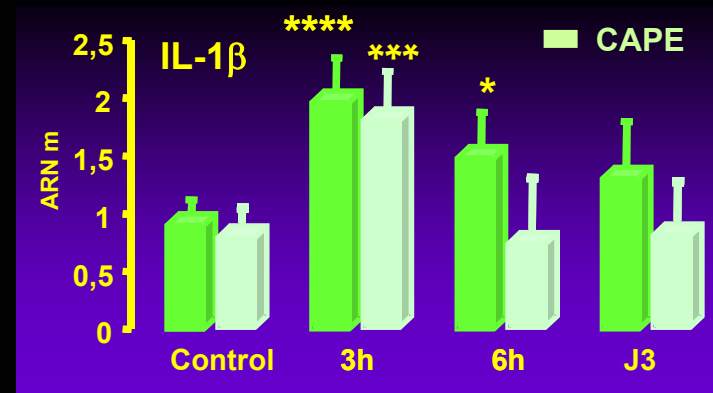
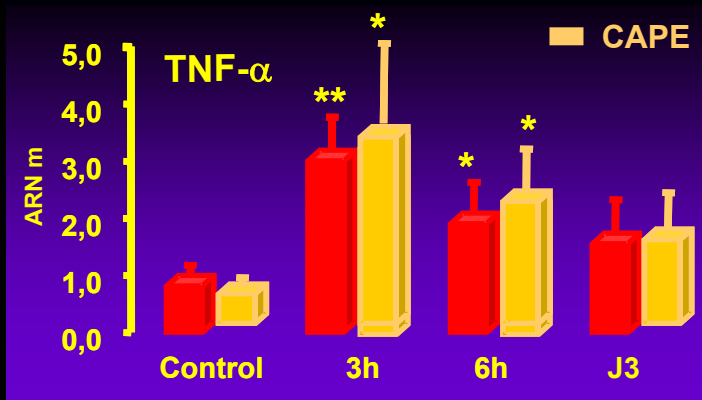


## Orientation de la réponse inflammatoire ? Th2 versus Th1



Irradiation oriente vers une réponse Th2 mais reversée par le cape

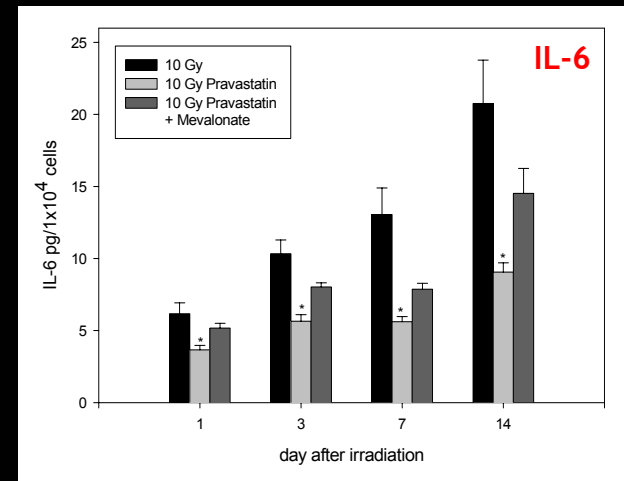
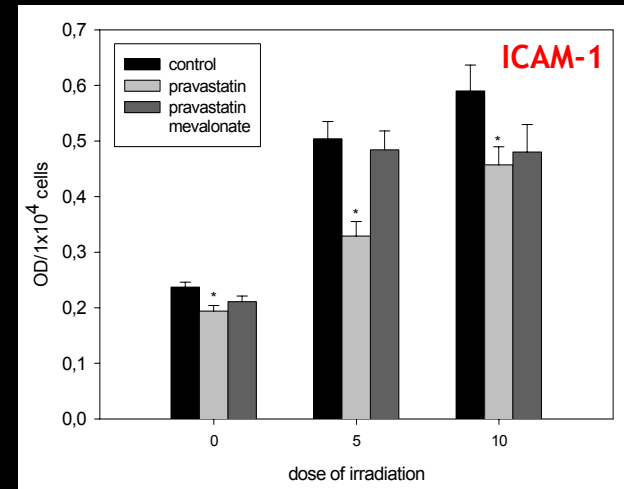
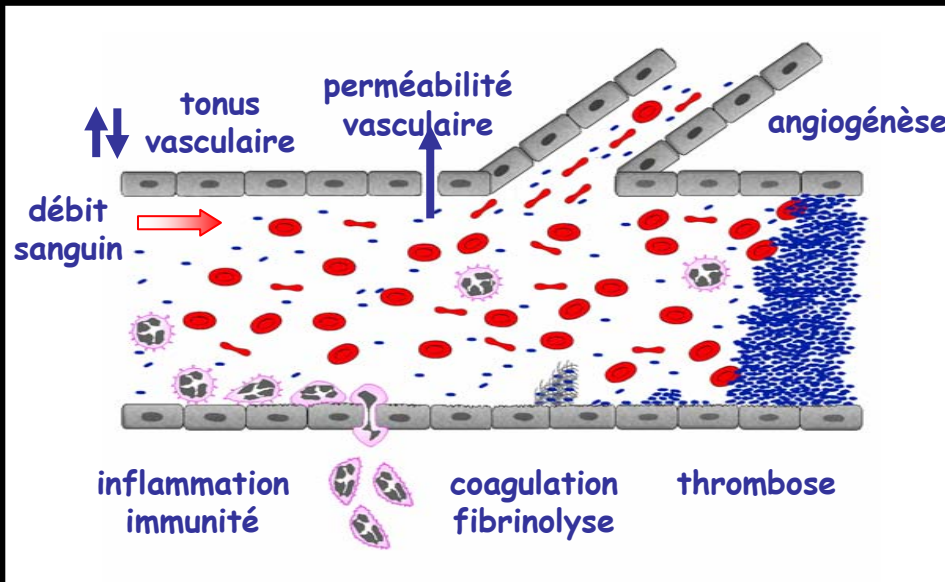
# Cytokines pro-inflammatoires: effet du CAPE

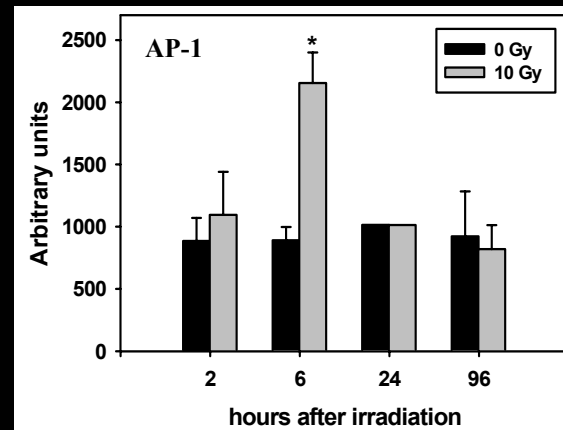
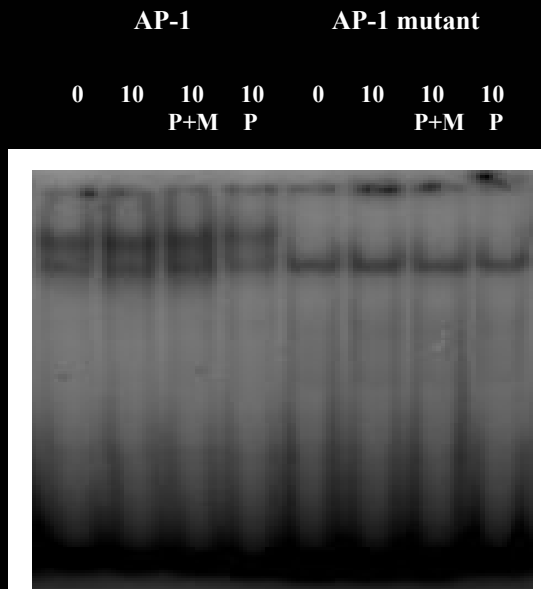
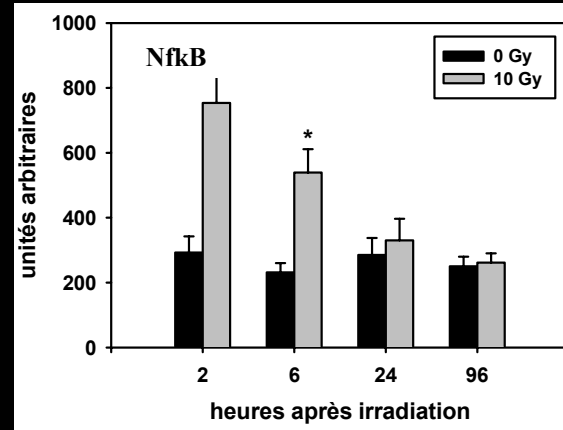
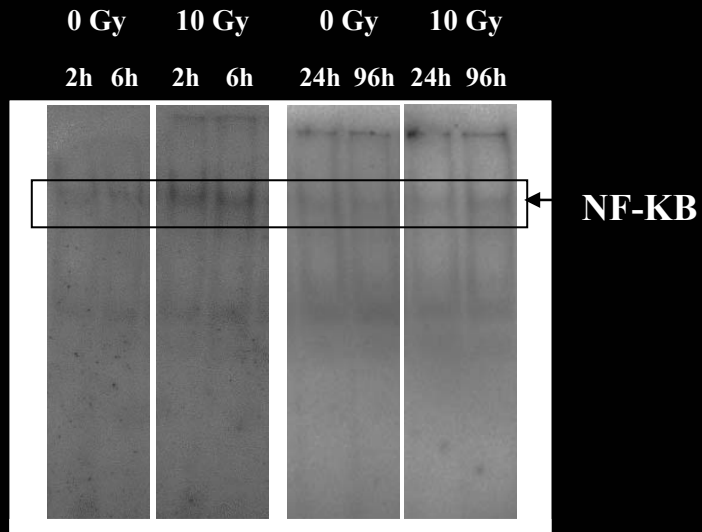


\* p<0.05; \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.005; \*\*\*\* p<0.001

Inhibition sélective de l'expression des cytokines pro-inflammatoires par le cape

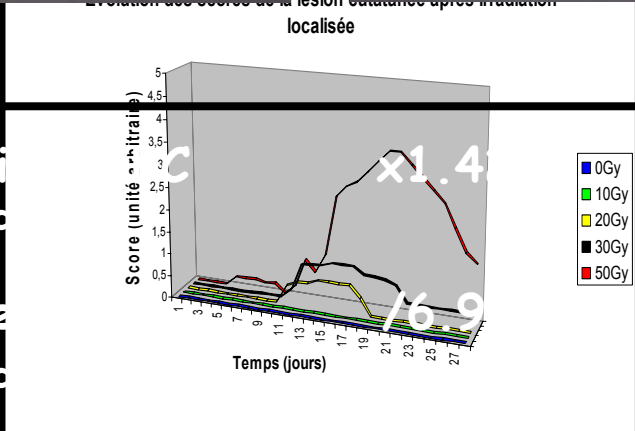
*Radiat Res 2004 (sous presse) « Pravastatin limits endothelial activation after irradiation and the resulting inflammatory and thrombotic response » Gaugler MH et coll.*







Evolution des scores de la lésion cutanée après irradiation localisée



Number of rolling  
(irradiated versus control)

WBC rolling speed  
(irradiated versus control)

J14

J28

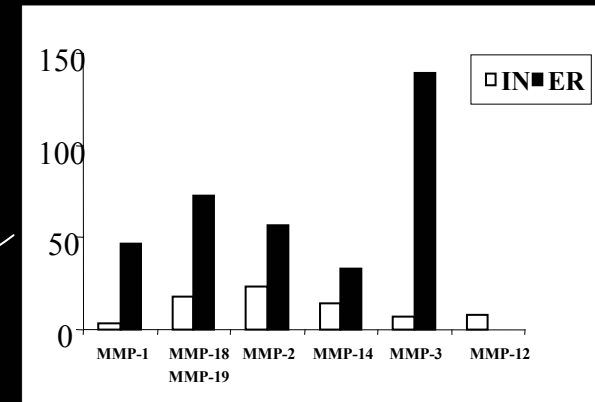
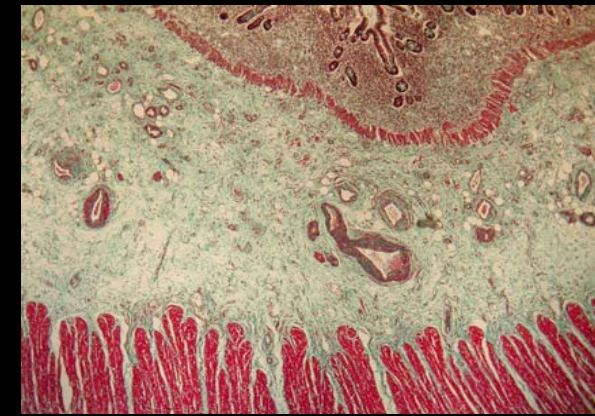
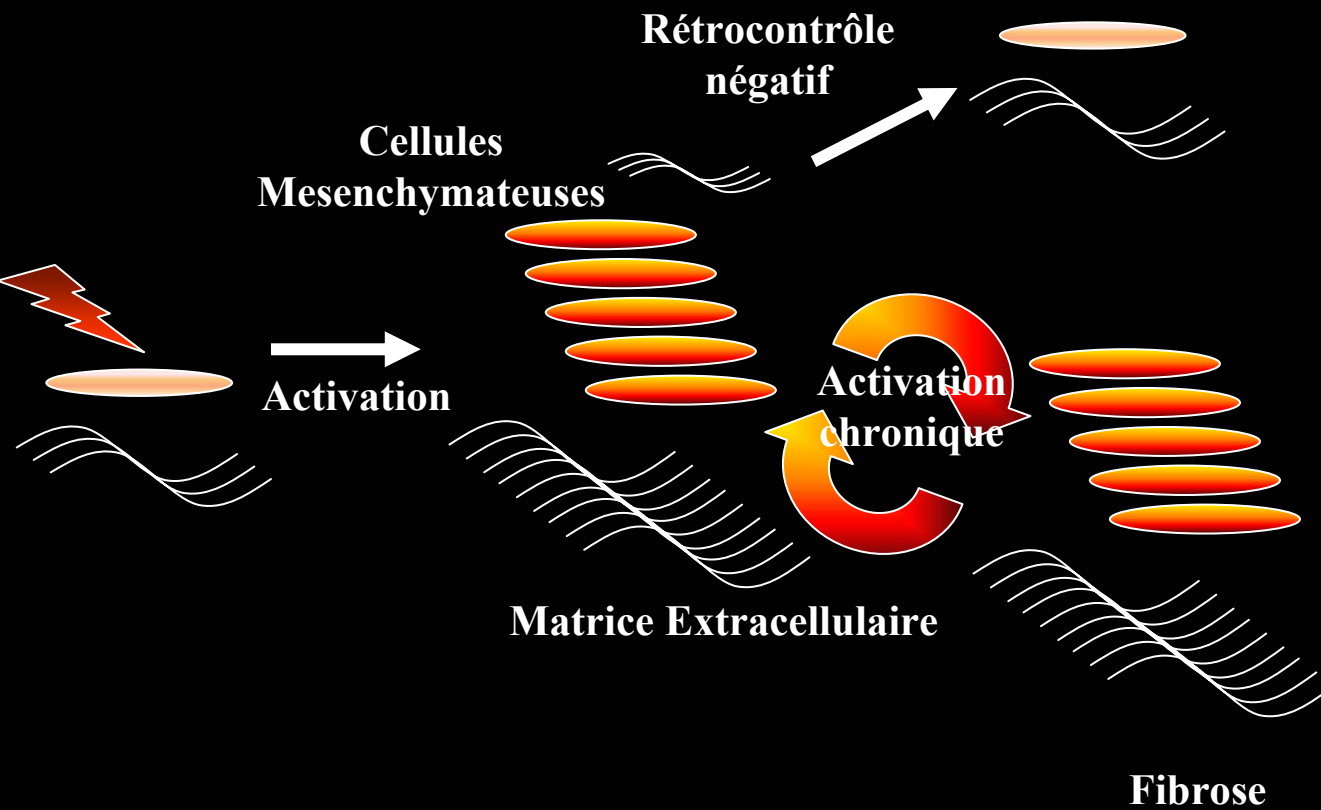
x1.81

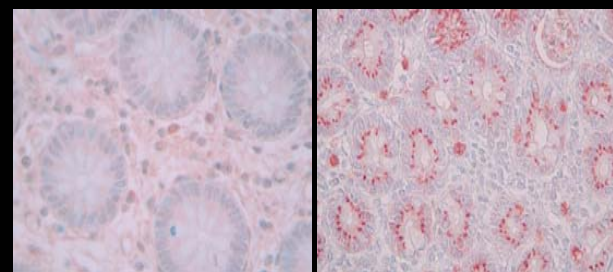
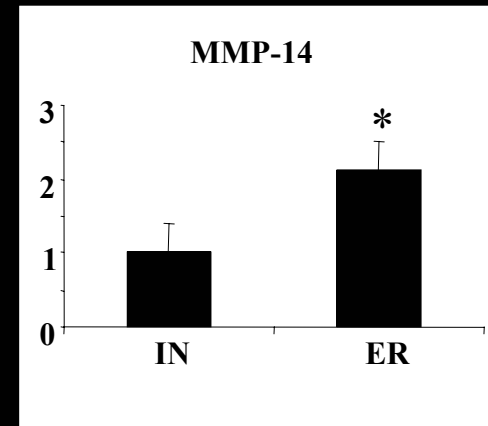
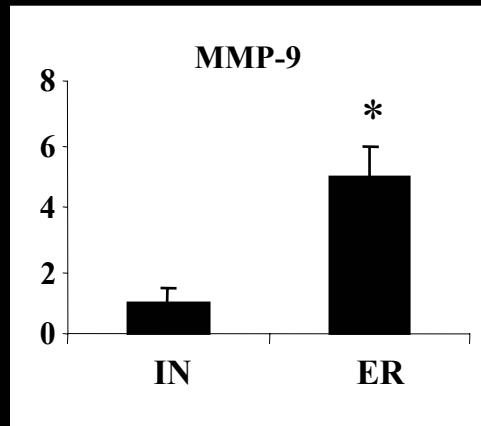
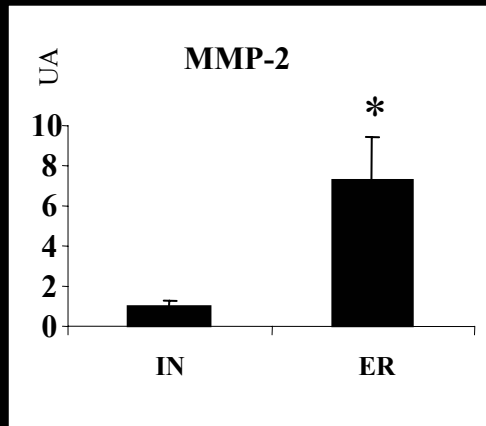
x4.05

/2.55

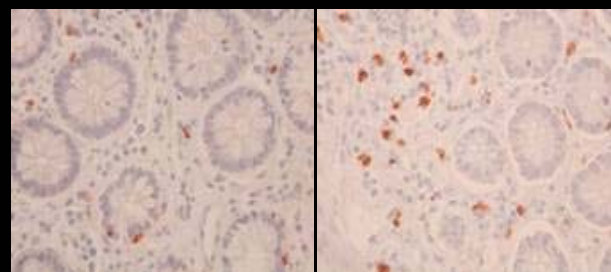
/2.59

*Am J Physiol* 2004 ; 287(4):G875-85. 2004. « Global gene expression profiles reveal an increase in mRNA levels of collagens, MMPs, and TIMPs in late radiation enteritis. » Strup-Perrot C et coll.

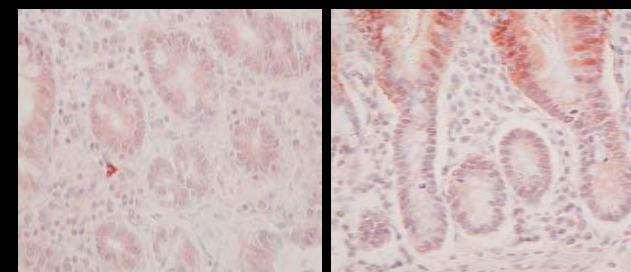




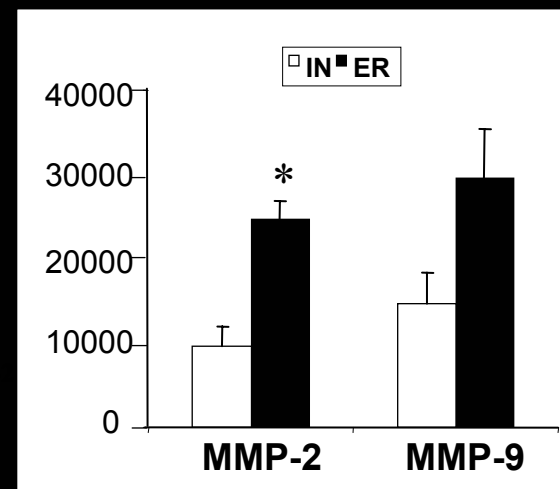
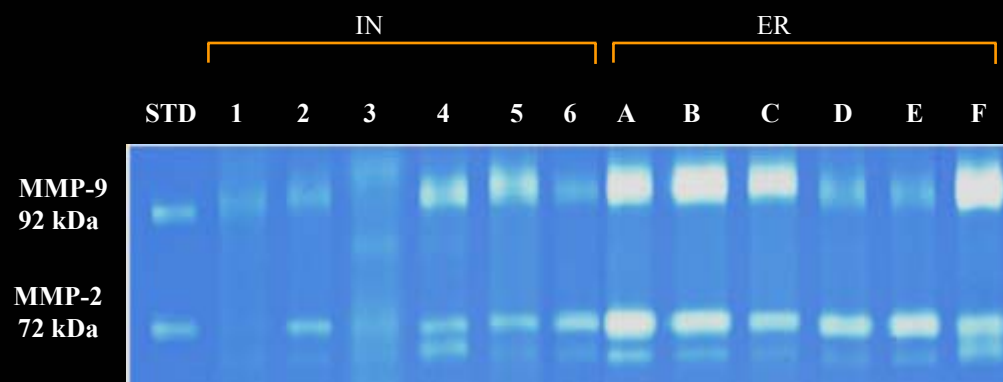
MMP-2



MMP-9



MMP-14





# CONCLUSION

Radiopathologie des tissus sains : vers un nouveau formalisme

Radiopathologie des tissus sains : vers une approche intégrée  
(génomique, protéomique et métabolomique)

Radiopathologie des tissus sains : effet différentiel  
tissus sains/tissus tumoraux