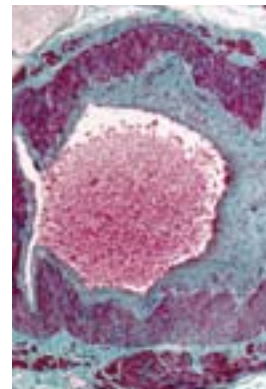


> Malgré les progrès constants des techniques d'imagerie et de ciblage tumoral et la qualité des protocoles de radiothérapie, le traitement des tumeurs pelviennes entraîne inévitablement des dommages aux tissus sains digestifs. L'entérite radique aiguë concerne 80 % des patients. L'atteinte des cellules souches responsables du renouvellement épithélial compromet les capacités régénératrices de la muqueuse, et le développement d'un processus inflammatoire provoque des dystrophies et des ulcérations. Dans 5 à 10 % des cas, l'évolution des dommages aigus est défavorable, et les patients développent des lésions chroniques caractérisées par un processus cicatriciel exagéré, une fibrose voire une nécrose de la paroi digestive. Les recherches précliniques et cliniques ont permis de mettre en évidence des orientations thérapeutiques nouvelles basées sur la régénération muqueuse, la réduction de l'activation du compartiment vasculaire et de son rôle dans l'inflammation et la thrombose, enfin la lutte contre l'activation chronique des cellules du mésenchyme. Les pistes sont prometteuses et de multiples stratégies se sont avérées efficaces sur des modèles précliniques. De nombreux efforts restent cependant à fournir pour parvenir au but que partagent les biologistes et les radiothérapeutes, à savoir la protection des tissus sains lors de l'application des protocoles anticancéreux. <

## Radiothérapie : quelles orientations thérapeutiques contre les séquelles digestives ?

**Agnès François, Fabien Milliat, Nicolas Jullien,  
Karl Blirando, Rym Abderrahmani, Marc Benderitter**



Institut de Radioprotection  
et de Sûreté Nucléaire,  
31, avenue de la Division Leclerc,  
92260 Fontenay-aux-Roses,  
France.  
[agnes.francois@irsn.fr](mailto:agnes.francois@irsn.fr)

des complications tardives dues à l'irradiation des tissus non tumoraux. La prise en compte de ces effets secondaires devient aujourd'hui une priorité face à l'augmentation du nombre de personnes vivant de nombreuses années après leur traitement. Jusque dans les années 1990, les lésions radiques (c'est-à-dire dues à l'irradiation) chroniques étaient considérées comme progressives, irréversibles et médicalement très difficiles à traiter. Les objectifs d'améliorer la qualité de vie des patients et de limiter les impacts cliniques mais également psychologiques et sociaux des radiothérapies ont motivé les recherches mécanistiques et précliniques. On a pu démontrer que les lésions tissulaires radio-induites résultent de processus dynamiques et de multiples activations cellulaires auto-entretenuës qui constituent des cibles potentielles pour proposer de nouvelles approches thérapeutiques. Où en est-on aujourd'hui ?

### Pourquoi la radiothérapie engendre-t-elle des effets secondaires ?

Par des dépôts d'énergie au sein de la matière vivante, les rayonnements engendrent des espèces radicalaires de l'oxygène capables de créer des lésions suffisamment

La radiothérapie reste incontournable dans la prise en charge des pathologies cancéreuses et concerne 60 % des protocoles anti-tumoraux. Sur 100 cancers guéris, 40 le sont grâce à la radiothérapie, seule ou associée à d'autres thérapeutiques. Environ 200 000 personnes sont ainsi traitées chaque année en France, dont presque 50 % au niveau de la sphère digestive. On estime que la plupart des patients présente des effets digestifs à court terme et que 5 à 10 % développent

sévères au sein des cellules pour stopper leur division ou entraîner leur mort. La prolifération cellulaire anarchique qui caractérise les tumeurs cancéreuses peut donc être stoppée ou limitée par les propriétés cytotoxiques des rayonnements, assurant ainsi le contrôle tumoral. Cependant, en dépit des progrès balistiques et de l'amélioration des protocoles de radiothérapie, il est actuellement impossible de traiter une tumeur sans exposer le patient au risque de développer des complications liées à l'irradiation des tissus non tumoraux environnants. La tumeur n'est jamais seule dans le champ d'irradiation que l'on étend toujours à une certaine proportion de tissus sains, en raison de la crainte de possibles extensions tumorales, et des incertitudes sur la reproductibilité du positionnement du patient et sur les mouvements de la tumeur entre l'application de chaque séance d'irradiation.

### L'intestin : un organe fragile, extrêmement sensible aux rayonnements ionisants

L'irradiation des tissus sains intestinaux est associée aux radiothérapies de la sphère digestive lors du traitement des cancers de la prostate, du rectum, de l'endomètre ou du col utérin. Le fractionnement de l'irradiation réduit la probabilité de recevoir une dose importante de rayonnements pour les parties mobiles de l'intestin. Le risque augmente, en revanche, pour les parties fixes comme l'iléon terminal, le côlon et le rectum, qui sont les portions du tube digestif les plus concernées par les lésions associées aux radiothérapies pelviennes. L'irradiation des tissus intestinaux entraîne la mort de nombreuses cellules souches et de progéniteurs, présents à la base des cryptes et responsables du renouvellement permanent de l'épithélium [1]. Celui-ci souffre d'une diminution de la production cellulaire, ce qui compromet sa capacité de régénération. Les dommages radio-induits aigus se caractérisent donc par des atypies et des érosions épithéliales, des ulcérations, voire des nécroses de la muqueuse intestinale (Figure 1).

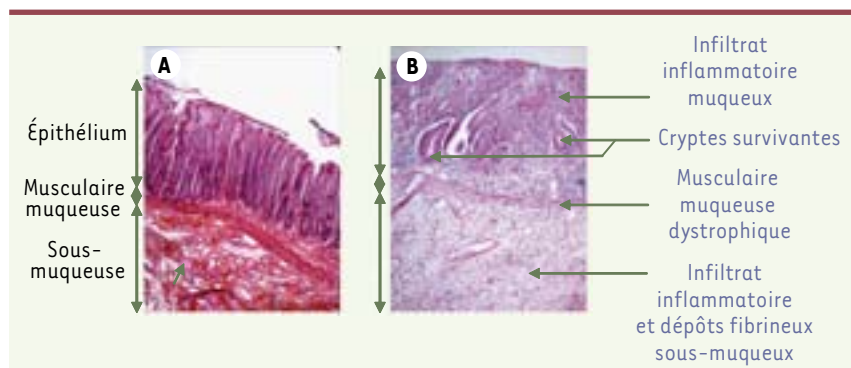
### Quand la cicatrisation s'emballle : de l'inflammation aiguë à la fibrose

Les lésions de la muqueuse se développent très précocement. Tous les types cellulaires sont cependant sensibles aux rayonnements et

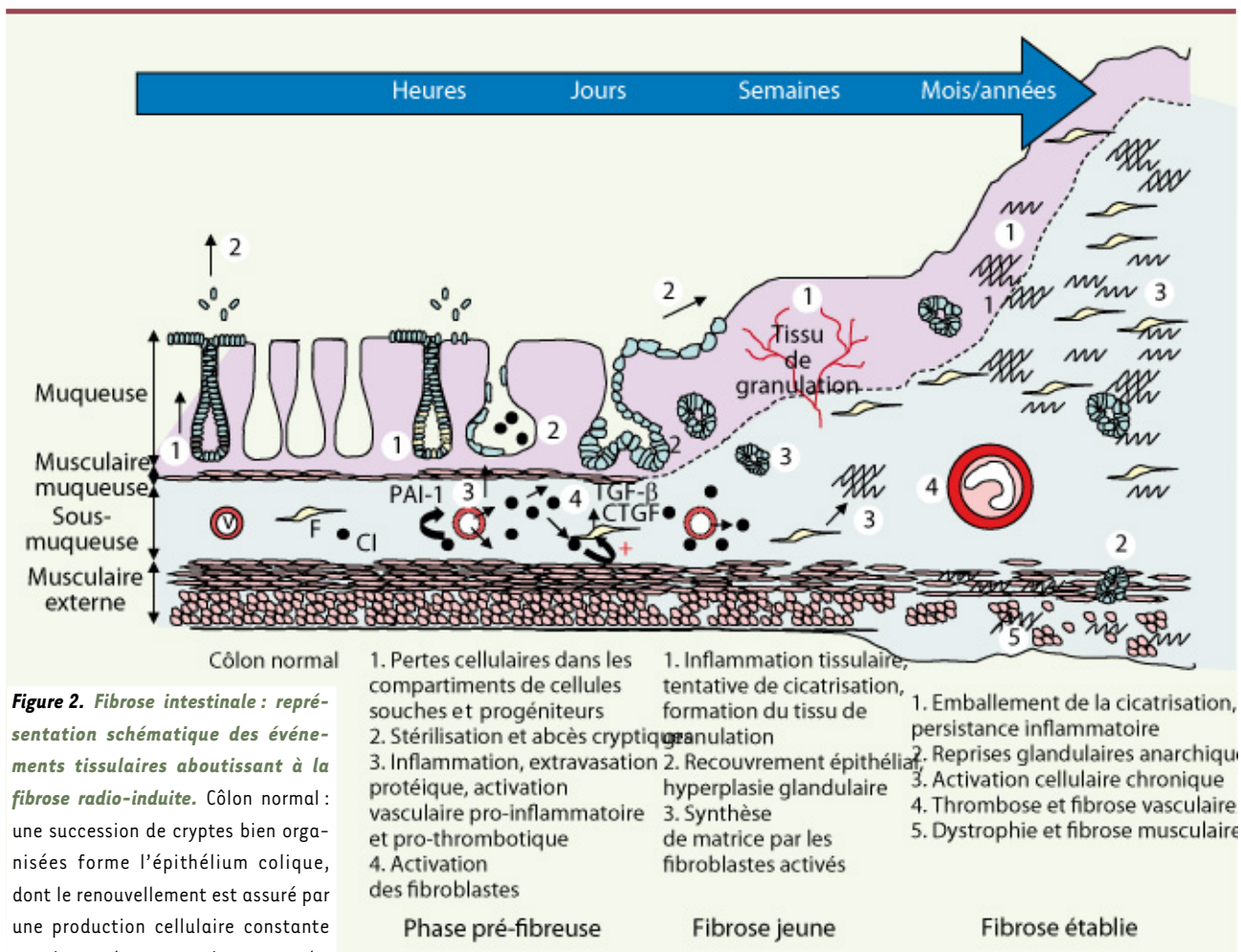
la réaction tissulaire cicatricielle se met en place immédiatement. La cicatrisation est un processus post-traumatique complexe. Après irradiation, l'activation cellulaire, les modifications des dialogues cellule-cellule et des interactions cellules-matrice extracellulaire, ainsi que les modifications du micro-environnement compromettent la cicatrisation tissulaire. Contrairement à une cicatrisation normale, la réponse aux rayonnements peut être considérée comme un processus cicatriciel chronique et auto-entretenu, aboutissant au développement de la fibrose. La mise en place d'une réaction inflammatoire essentiellement muqueuse caractérise la phase pré-fibreuse. La fibrose jeune montre une accumulation de cellules inflammatoires et l'activation des cellules du mésenchyme (fibroblastes et cellules musculaires lisses). La phase de fibrose établie est paucicellulaire, avec une densification du tissu fibreux et un remodelage permanent de la matrice extracellulaire. Elle est caractérisée par des remaniements de toute la paroi digestive : atypies épithéliales et ulcères focaux de la muqueuse, dystrophies et fibrose vasculaire, épaissement et induration globale du tissu (Figure 2). Les recherches thérapeutiques actuelles ciblent tous les acteurs de la réponse traumatique tissulaire : les processus de régénération de la muqueuse, les phénomènes inflammatoires, thrombotiques et fibreux au niveau vasculaire et, enfin, l'activation du compartiment mésenchymateux, responsable du déséquilibre matriciel.

### Et pour les patients ? Quelles manifestations cliniques ?

L'entérite aiguë affecte la plupart des patients traités par une radiothérapie pelvienne. Les symptômes se déclarent durant ou immédiatement après la radiothérapie : diarrhées, douleurs abdominales et incontinence, avec, plus rarement, constipation, saignements et pertes de mucus



**Figure 1. Lésions post-radiques.** Exemple de lésion de la muqueuse rectale humaine, 6 semaines après une radiothérapie préopératoire (45Gy) pour un adénocarcinome du rectum. **A.** Rectum sain. L'épithélium consiste en une succession de cryptes nombreuses et organisées, reposant sur une musculaire muqueuse dense. La sous-muqueuse est constituée de nombreux vaisseaux sanguins (flèche). **B.** Rectum irradié. Les cryptes ont quasiment totalement disparu. La muqueuse est remplacée par un infiltrat inflammatoire dense et la sous-muqueuse est œdémateuse, inflammée et riche en dépôts fibreux (observations à un grossissement x 40, coloration Hémalun/Éosine/Safran).



(1), et une élimination régulière des cellules en fin de vie au sommet des cryptes (2). La sous-muqueuse contient des vaisseaux sanguins (v), des fibroblastes (F) et des cellules immunes résidentes (CI). La *muscularis propria* est formée de deux couches successives de cellules musculaires lisses. Phase pré-fibreuse : les pertes cellulaires dans les compartiments de cellules souches (1) compromettent le renouvellement épithélial et peuvent aboutir à la stérilisation totale de certaines cryptes (2). L'érosion épithéliale favorise l'action délétère des agents luminaux (bactéries, toxines, agressions mécaniques). L'activation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire favorisent l'extravasation de fibrine, l'inflammation tissulaire par le recrutement de cellules inflammatoires et la mise en place de processus thrombotiques (3). Les médiateurs libérés activent les cellules du mésenchyme (fibroblastes et cellules musculaires lisses), responsables de la synthèse de matrice extracellulaire (4). Fibrose jeune : le tissu de granulation, riche en vaisseaux sanguins et en fibroblastes activés et synthétisant de la matrice, aide au comblement de la zone lésée (1). Les cryptes non stérilisées, hyperplasiques, produisent de nombreuses cellules épithéliales qui aident au recouvrement muqueux (2). Certaines reprises glandulaires se font en dehors de la zone muqueuse (3). Le processus inflammatoire perdure, l'œdème sous-muqueux se développe, et les fibroblastes activés synthétisent des quantités importantes de matrice (4). Fibrose établie : le processus cicatriciel s'est emballé. Les lésions de la muqueuse persistent (1), et les reprises glandulaires sont totalement anarchiques et peuvent envahir la musculaire (2). La fibrose et la sclérose vasculaire limitent l'irrigation tissulaire nécessaire à la cicatrisation (3). Le tissu est de plus en plus épais, la fibrose s'établit dans tous les compartiments, avec une composante inflammatoire persistante, pouvant aboutir à un processus nécrotique.

[2, 3]. Les dommages épithéliaux favorisent la translocation bactérienne, les risques septiques, les hémorragies digestives et réduisent la capacité d'absorption de la muqueuse. La prise en charge thérapeutique associe des traitements symptomatiques et de support. L'entérite aiguë se résorbe la plupart du temps d'elle-même dans les semaines qui suivent la fin du traitement.

Les symptômes aigus peuvent être suivis d'une phase d'évolution et d'une aggravation progressive du statut clinique du patient. Les symptômes chroniques les plus fréquents sont des récurrences d'épisodes de diarrhée et de constipation, accompagnées de douleurs abdominales violentes. L'épaississement pariétal dû à la fibrose tissulaire et la restriction de la lumière intestinale perturbent le transit, favorisent la sténose et peuvent aboutir à un syndrome occlusif total.

Des ulcérations et des nécroses tissulaires sévères peuvent entraîner des hémorragies digestives, perforer la paroi intestinale et créer des fistules entéro-cutanées, entéro-entériques ou entéro-urinaires.

## Quelles nouvelles cibles thérapeutiques ?

### Favoriser la restauration muqueuse

La survie et la capacité de prolifération des cellules clonogéniques, nécessaires à la production de nouvelles cryptes et à la restauration épithéliale, sont déterminantes quant à l'évolution des lésions radio-induites vers la régénération ou l'ulcération. Les stratégies thérapeutiques orientées vers la protection de la muqueuse digestive reposent sur l'utilisation de facteurs de croissance. Ces facteurs trophiques muqueux peuvent moduler la radiosensibilité cellulaire ou stimuler la prolifération des cellules clonogéniques pour favoriser la précocité et l'efficacité du processus régénératif. Le potentiel thérapeutique de nombreux facteurs de croissance est démontré par des études précliniques [4-6]. Celles-ci soulèvent cependant la question difficile d'établir des protocoles d'administration en considérant la complexité de l'irradiation délivrée en radiothérapie et les effets possibles des facteurs de croissance sur les cellules tumorales. Le *keratinocyte growth factor* (Kepivance™) est le seul facteur trophique actuellement utilisé en clinique contre les lésions de la muqueuse orale lors des traitements cytotoxiques des cancers hématologiques (irradiation et chimiothérapie) [7].

### Limiter les premières étapes de l'inflammation

Les vaisseaux sanguins sont particulièrement sensibles à l'irradiation. Les rayonnements induisent une pléthore d'événements au sein de la structure vasculaire, comme l'activation de l'endothélium [8], l'augmentation de la production de cytokines et de chimiokines et de l'expression d'un certain nombre de molécules d'adhésion, qui favorisent les interactions entre les cellules endothéliales et les leucocytes circulants [9, 10]. Tous ces phénomènes participent au développement des processus inflammatoires tissulaires.

Un certain nombre d'axes de recherche thérapeutique s'orientent vers le contrôle des processus pro-inflammatoires mis en place au sein de la vascularisation. Certaines stratégies thérapeutiques reposent sur l'utilisation d'anti-agrégants plaquettaires [11]. Les plaquettes sont les premiers éléments cellulaires initiant la réponse inflammatoire et sécrètent de nombreux médiateurs pro-inflammatoires et pro-fibrosants. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire par le Clopidogrel<sup>1</sup> limite la toxicité intestinale radio-induite chez le rat [12]. L'émergence récente des statines dans des perspectives thérapeutiques autres que leurs propriétés hypocholestérolémiantes se fonde sur leur capacité à restaurer et/ou améliorer les fonctions endothéliales. Les statines peuvent favoriser la biodisponibilité du monoxyde d'azote, la ré-endothélialisation, la diminution du stress oxydatif et l'inhibition de la réponse inflammatoire, essentiellement en interférant avec l'adhésion et la transmigration des

leucocytes à travers l'endothélium vasculaire [13, 14]. Ainsi, la pravastatine est capable, *in vitro* sur cellules endothéliales microvasculaires humaines, d'inhiber l'adhésion leucocytaire et plaquettaire induite par l'irradiation [15]. Une étude réalisée *in vitro* sur cellules endothéliales macrovasculaires humaines montre que la lovastatine protège les cellules de l'apoptose radio-induite [16]. Enfin, l'administration de pravastatine réduit les lésions chroniques chez le rat après irradiation localisée de l'intestin grêle [17].

### Combattre les processus thrombotiques

L'activation radio-induite de l'endothélium vasculaire se traduit également par l'augmentation des propriétés pro-thrombotiques des vaisseaux, responsable de phénomènes d'hémostase et d'hypercoagulation. La thrombine libre stimule la formation de fibrine dans la lumière vasculaire à partir du fibrinogène. La thrombomoduline (TM), glycoprotéine présente sur la membrane luminale des cellules endothéliales, est un important anti-coagulant physiologique. En se complexant à la thrombine, elle réduit le taux de thrombine libre et, par conséquent, la formation de fibrine. Ainsi, plus le taux de TM membranaire est faible, plus le taux de thrombine libre augmente et plus le phénotype vasculaire est pro-thrombotique.

Le taux de TM est diminué dans la microvascularisation intestinale chez les patients atteints d'entérite radique chronique [18]. Les phases aiguë et tardive de l'entérite radique chez l'animal sont associées à des réductions de l'expression de la TM et à une augmentation de l'expression de PAR-1, un récepteur de la thrombine [19]. Étant donné leur rôle clé dans l'équilibre des processus de coagulation/anticoagulation, la TM et la thrombine semblent être des cibles thérapeutiques prometteuses. L'hirudine, un inhibiteur de la thrombine, réduit la toxicité intestinale radio-induite chez le rat [20]. Enfin, les effets des statines sur les taux de TM pourraient participer à l'intérêt de l'étude de ces molécules dans le contexte de la prévention et/ou de la réversibilité des lésions radiques. Le taux de fibrine est régulé par la fibrinogénèse, mais également par la fibrinolyse. La plasmine, responsable de la dégradation de la fibrine, est produite à partir du plasminogène par deux enzymes : les activateurs du plasminogène de type *tissue-type* (tPA) et *urokinase* (uPA). tPA et uPA sont inhibés par le PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-type 1*). Ce dernier diminue, par conséquent, le taux de plasmine et la fibrinolyse, favorisant la thrombose vasculaire. Les souris génétiquement déficientes en PAI-1 sont protégées contre les lésions digestives radio-induites [21]. Éviter l'augmentation radio-induite de la synthèse de PAI-1 ou utiliser des inhibiteurs de PAI-1 pourrait limiter les dommages intestinaux radio-induits.

<sup>1</sup> Le clopidogrel est un antiplaquettaire de la classe des thiénopyridines. Il inhibe l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, en bloquant de façon spécifique et irréversible le récepteur P2Y<sub>12</sub>. Le clopidogrel est une prodrogue qui doit être métabolisée au niveau hépatique.

### Éviter l'activation chronique du mésenchyme

La recherche de stratégies thérapeutiques ciblées sur le compartiment mésenchymateux se concentre sur le TGF $\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$* ). Le TGF $\beta$  est un médiateur clé de la fibrose dans de nombreuses conditions pathologiques, dont la réponse aux rayonnements ionisants [22]. L'administration précoce d'un recombinant soluble du récepteur de TGF $\beta$  de type 2 réduit les taux tissulaires de TGF $\beta$  actif et améliore l'entérite radique chronique chez la souris et les lésions pulmonaires aiguës chez le rat, les lésions pulmonaires tardives étant également réduites par l'administration d'un anticorps anti-TGF $\beta$  [23-25]. Chez des souris transgéniques, l'absence de Smad3, protéine intervenant dans la transduction du signal de la voie TGF $\beta$ , est associée à une résistance au développement de la fibrose radique cutanée [26]. Le TGF $\beta$  produit par des cellules endothéliales irradiées stimule, *via* les protéines Smad, la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses vasculaires vers la lumière du vaisseau [27]. Les cellules musculaires lisses participent ainsi au développement de l'hyperplasie néo-intimale qui restreint considérablement la lumière vasculaire et la perfusion tissulaire (Figure 3). Enfin, l'inhibition précoce de la voie des protéines Smad par l'administration d'halofuginone améliore la fibrose tissulaire après irradiation de la patte chez la souris [28]. Jouer sur les dérégulations des protéines Smad, inhibitrices ou activatrices de la signalisation du TGF $\beta$ , ou sur les co-répresseurs des Smad pourrait être une stratégie ciblée et efficace. D'autres médiateurs du TGF $\beta$  pourraient représenter des cibles potentielles spécifiques. Par exemple, l'endothéline-1, le CCN2 (*CTGF - connective tissue growth factor*) ou ses voies de régulation telles que la voie Rho, seraient des médiateurs de l'action pro-fibrosante du

TGF $\beta$  et donc des cibles thérapeutiques pour la prévention de la fibrose tissulaire [17, 29, 30].

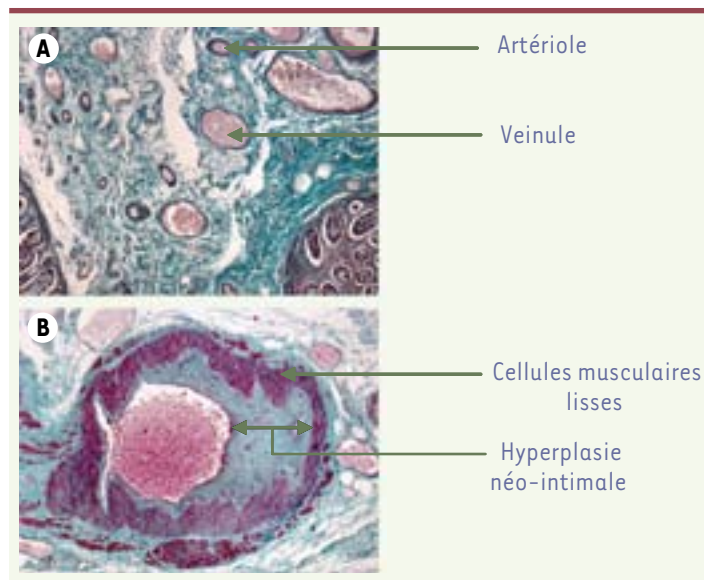
### Réduire la fibrose établie

Cibler le compartiment mésenchymateux pour inhiber le remodelage permanent de la matrice est la seule stratégie thérapeutique pour éliminer une fibrose radique établie. Le contexte stromal est régi par le rôle central du couple espèces réactives de l'oxygène/fibroblastes, le tout en partie orchestré par le TGF $\beta$ 1 et formant une boucle chronique d'activation cicatricielle. Les essais thérapeutiques les plus prometteurs qui ciblent la modulation des voies anti-oxydantes reposent sur l'augmentation de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) et l'administration combinée de pentoxifylline et d'alpha-tocophérol. Chez l'homme, l'injection de la forme cytoplasmique de la SOD réduit la fibrose radique cutanée établie [31]. L'administration de pentoxifylline et d'alpha-tocophérol réduit la fibrose cardiaque chez le rat et les lésions cutanées radio-induites chez l'homme [32, 33]. Pour l'abolition des lésions digestives, les résultats restent plus flous. Deux études associant pentoxifylline et alpha-tocophérol chez des patients souffrant de séquelles digestives tardives post-radiothérapie n'ont pas réussi à démontrer d'effet bénéfique comparable à celui obtenu sur la peau [34, 35]. La possibilité d'éliminer la fibrose radique digestive et de restaurer le tissu a été démontrée chez le rat, par l'administration de pravastatine [17]. L'information majeure des travaux de ces dernières années est que la fibrose radique établie n'est pas irréversible, contrairement à ce qui était généralement admis [36].

### Conclusions

Les recherches se sont longtemps focalisées sur l'activation des cellules du mésenchyme et leur rôle dans le dépôt matriciel excessif au sein des tissus irradiés. Dans le cas de l'intestin, la réponse cicatricielle fait cependant également intervenir les compartiments muqueux et vasculaire, responsables, par exemple, de la production de cellules fonctionnelles et de l'oxygénation tissulaire nécessaires à la cicatrisation. Les lésions radiques se caractérisent par l'atteinte de tous les compartiments tissulaires, compromettant le rôle de chacun dans le processus cicatriciel. La multiplicité des acteurs impliqués dans la physiopathologie de ces lésions de l'intestin explique pourquoi la mise en place d'une stratégie thérapeutique efficace

est nécessaire. Les lésions radiques se caractérisent par l'atteinte de tous les compartiments tissulaires, compromettant le rôle de chacun dans le processus cicatriciel. La multiplicité des acteurs impliqués dans la physiopathologie de ces lésions de l'intestin explique pourquoi la mise en place d'une stratégie thérapeutique efficace



**Figure 3. Exemple de lésion vasculaire radio-induite chez l'homme.** Hyperplasie néo-intimale et fibrose observées dans des vaisseaux de la sous-muqueuse rectale, 6 semaines après une radiothérapie préopératoire (45Gy) pour adénocarcinome du rectum. **A.** Artériole et veinule saines. **B.** artériole irradiée. Formée de cellules musculaires lisses et de collagènes, l'hyperplasie néointimale réduit considérablement la lumière vasculaire et l'irrigation tissulaire. Noter la taille de l'artériole irradiée par rapport à l'artériole saine. Coloration en vert des collagènes par le trichrome de Masson (observations x 40).

est si complexe et nécessite une dynamique soutenue de projets de recherche, d'échanges et de retours d'expérience au niveau national et international. La gestion des séquelles des radiothérapies est une partie intégrante des traitements anticancéreux et le succès thérapeutique implique que le patient soit en vie, soigné, et libre de toute pathologie associée au traitement. De nombreux efforts restent à faire, en parallèle avec l'amélioration constante des techniques et des protocoles de radiothérapie, pour parvenir à gérer les séquelles de ces traitements. ♦

## SUMMARY

### Radiotherapy: what therapeutic orientations against the digestive aftereffects ?

Despite constant progress in radiotherapy techniques such as tumour imaging and cartography, techniques of radiation delivery or fractionation schedules, damage to normal gastro-intestinal tissues is inevitably associated with radiation therapy of pelvic tumours. Acute radiation enteritis concerns 80 % of patients. It is related to stem cell loss, default in epithelial regenerating capacity and inflammation-induced mucosal dystrophy and ulceration. Chronic injury may develop in 5 to 10 % of patients and is characterized by intestinal wall fibrosis resulting from an exaggerated scarring process, chronic inflammation and tissue necrosis. Researches in mechanistic processes of normal tissue damage paved the way for new therapeutic approaches to emerge. These new targets include mucosal regeneration, reduction of vascular activation, inflammation and thrombosis, and fight against mesenchymal cells sustained activation. Effective strategies are multiple on pre-clinical models, but numerous efforts have to be made to achieve the complicated goal of protection of normal tissues from the side effects of radiation therapy. ♦

## RÉFÉRENCES

- Potten CS, Owen G, Roberts SA. The temporal and spatial changes in cell proliferation within the irradiated crypts of the murine small intestine. *Int J Radiat Biol* 1990 ; 57 : 185-99.
- Nejdfors P, Ekelund M, Westrom BR, et al. Intestinal permeability in humans is increased after radiation therapy. *Dis Colon Rectum* 2000 ; 43 : 1582-8.
- Garg AK, Mai WY, McGary JE, et al. Radiation proctopathy in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 66 : 1294-305.
- Booth D, Potten CS. Protection against mucosal injury by growth factors and cytokines. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001 ; 2 : 16-20.
- Torres S, Thim L, Milliat F, et al. Glucagon-like peptide-2 improves both acute and late experimental radiation enteritis in the rat. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 69 : 1563-71.
- Lee KK, Jo HJ, Hong JP, et al. Recombinant human epidermal growth factor accelerates recovery of mouse small intestinal mucosa after radiation damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 71 : 1230-5.
- Dorr W, Bassler S, Reichel S, et al. Reduction of radiochemotherapy-induced early oral mucositis by recombinant human keratinocyte growth factor (palifermin): experimental studies in mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 62 : 881-7.
- Hatoum OA, Otterson MF, Kopelman D, et al. Radiation induces endothelial dysfunction in murine intestinal arterioles via enhanced production of reactive oxygen species. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 ; 26 : 287-94.
- Molla M, Gironella M, Miquel R, et al. Relative roles of ICAM-1 and VCAM-1 in the pathogenesis of experimental radiation-induced intestinal inflammation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 57 : 264-73.
- Johnson LB, Riaz AA, Adawi D, et al. Radiation enteropathy and leucocyte-endothelial cell reactions in a refined small bowel model. *BMC Surg* 2004 ; 4 : 10.
- Akyurek S, Yildiz F, Cengiz M, et al. Importance of timing of antiaggregant treatment in the prevention of radiation induced enteropathy. *Med Hypotheses* 2005 ; 65 : 736-9.
- Wang J, Albertson CM, Zheng H, et al. Short-term inhibition of ADP-induced platelet aggregation by clopidogrel ameliorates radiation-induced toxicity in rat small intestine. *Thromb Haemost* 2002 ; 87 : 122-8.

- Weitz-Schmidt G. Statins as anti-inflammatory agents. *Trends Pharmacol Sci* 2002 ; 23 : 482-6.
- Wolfrum S, Jensen KS, Liao JK. Endothelium-dependent effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 ; 23 : 729-36.
- Gaugler MH, Vereycken-Holler V, Squiban C, et al. Pravastatin limits endothelial activation after irradiation and decreases the resulting inflammatory and thrombotic responses. *Radiat Res* 2005 ; 163 : 479-87.
- Nubel T, Damrot J, Roos WP, et al. Lovastatin protects human endothelial cells from killing by ionizing radiation without impairing induction and repair of DNA double-strand breaks. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 : 933-9.
- Haydont V, Gilliot O, Rivera S, et al. Successful mitigation of delayed intestinal radiation injury using pravastatin is not associated with acute injury improvement or tumor protection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 68 : 1471-82.
- Richter KK, Fink LM, Hughes BM, et al. Is the loss of endothelial thrombomodulin involved in the mechanism of chronicity in late radiation enteropathy? *Radiother Oncol* 1997 ; 44 : 65-71.
- Wang J, Zheng H, Ou X, et al. Deficiency of microvascular thrombomodulin and up-regulation of protease-activated receptor-1 in irradiated rat intestine: possible link between endothelial dysfunction and chronic radiation fibrosis. *Am J Pathol* 2002 ; 160 : 2063-72.
- Wang J, Zheng H, Ou X, et al. Hirudin ameliorates intestinal radiation toxicity in the rat: support for thrombin inhibition as strategy to minimize side-effects after radiation therapy and as countermeasure against radiation exposure. *J Thromb Haemost* 2004 ; 2 : 2027-35.
- Milliat F, Sabourin JC, Tarlet G, et al. Essential role of plasminogen activator inhibitor type-1 in radiation enteropathy. *Am J Pathol* 2008 ; 172 : 691-701.
- Martin M, Lefaix J, Delanian S. TGF-beta1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 47 : 277-90.
- Rabbani ZN, Anscher MS, Zhang X, et al. Soluble TGFbeta type II receptor gene therapy ameliorates acute radiation-induced pulmonary injury in rats. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 57 : 563-72.
- Zheng H, Wang J, Kotliansky VE, et al. Recombinant soluble transforming growth factor beta type II receptor ameliorates radiation enteropathy in mice. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 1286-96.
- Anscher MS, Thrasher B, Rabbani Z, et al. Antitransforming growth factor-beta antibody 1D11 ameliorates normal tissue damage caused by high-dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 65 : 876-81.
- Flanders KC. Smad3 as a mediator of the fibrotic response. *Int J Exp Pathol* 2004 ; 85 : 47-64.
- Milliat F, Francois A, Isoir M, et al. Influence of endothelial cells on vascular smooth muscle cells phenotype after irradiation: implication in radiation-induced vascular damages. *Am J Pathol* 2006 ; 169 : 1484-95.
- Xavier S, Piek E, Fujii M, et al. Amelioration of radiation-induced fibrosis: inhibition of transforming growth factor-beta signaling by halofuginone. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 15167-76.
- Leask A. TGFbeta, cardiac fibroblasts, and the fibrotic response. *Cardiovasc Res* 2007 ; 74 : 207-12.
- Haydont V, Mathe D, Bourgier C, et al. Induction of CTGF by TGF-beta1 in normal and radiation enteritis human smooth muscle cells: Smad/Rho balance and therapeutic perspectives. *Radiother Oncol* 2005 ; 76 : 219-25.
- Delanian S, Baillet F, Huart J, et al. Successful treatment of radiation-induced fibrosis using liposomal Cu/Zn superoxide dismutase: clinical trial. *Radiother Oncol* 1994 ; 32 : 12-20.
- Delanian S, Porcher R, Rudant J, et al. Kinetics of response to long-term treatment combining pentoxifylline and tocopherol in patients with superficial radiation-induced fibrosis. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 8570-9.
- Boerma M, Roberto KA, Hauer-Jensen M. Prevention and treatment of functional and structural radiation injury in the rat heart by pentoxifylline and alpha-tocopherol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 72 : 170-7.
- Hille A, Christiansen H, Pradier O, et al. Effect of pentoxifylline and tocopherol on radiation proctitis/enteritis. *Strahlenther Onkol* 2005 ; 181 : 606-14.
- Gothard L, Cornes P, Brooker S, et al. Phase II study of vitamin E and pentoxifylline in patients with late side effects of pelvic radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005 ; 75 : 334-41.
- Vozenin-Brotans MC, Mauviel A. Comment modéliser les événements de la fibrose cutanée? *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 172-7.

TIRÉS À PART

A. François