

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

UNIVERSITE M'HAMED BOUGARA BOUMERDES

جامعة محمد بوقرة بومرداس



Faculté des sciences

Département de la biologie

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION DU MASTER II

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologie

Spécialité : Biotechnologies et Pathologies Moléculaires

THEME

Etude des effets biologiques sur le tube digestif suite à une contamination à l'iode-131 chez deux modèles de rat Wistar avec et sans thyroïde

Réalisé par :

BENNEDINE Sabrina

DERHMANI Rania

MOUSSA Hadjer

Soutenu le : 20/09/2021

Le jury d'examen est composé de :

Dr. G. Mellal

MAA (FS/UMBB)

Président

Dr. H. Guettaf

MCB (FS/UMBB)

Examineur

Dr. M. Mezaguer -Lekouaghet

Chercheur Principal (CRNA)

Promotrice

Dr. L. Ysmail-Dahlouk

MCB (FS/UMBB)

Co-Promotrice

Année universitaire :

2020/2021

Remerciements

Nous remercions le bon dieu de nous avoir donné la force, et le courage et la patience pour mener à bien notre modeste travail.

Ce travail a été réalisé au Centre de Recherche Nucléaire d'Alger (CRNA), à la Division de la Physique Radiologique, Département de la Dosimétrie des Rayonnements Ionisants. En premier lieu, nous tenons à remercier très respectueusement Pr. MOKRANI – LOUNIS Zohra Directrice Générale du CRNA pour nous avoir accueillies au niveau du centre.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude ainsi que notre sincère reconnaissance à notre promotrice Dr. MEZAGUER- LEKOUAGHET Meriem pour le thème qu'elle nous a proposé, pour son investissement, sa constante disponibilité, en soulignant ses qualités humaines et professionnelles qui font d'elle une promotrice remarquable et digne de ce nom.

Nous exprimons notre profonde reconnaissance à notre co-promotrice YSMAIL-DAHLOUK Lamia pour sa patience, ses encouragements et ses précieux conseils. On la remercie du fond du cœur également pour l'intérêt qu'elle a porté à ce travail.

Nous tenons à remercier le Directeur du Laboratoire d'Anatomo-pathologie du CHU Nafissa HAMOUD ex. PARNET, Pr. ABDELLALI de nous avoir permis de traiter la partie histologique au sein de son laboratoire, sans oublier de marquer notre gratitude à Mme Kenza, technicienne pour son aide, son bon encadrement, pour sa patience et son professionnalisme.

Notre gratitude va également à l'équipe du Laboratoire de Dosimétrie : Dr. AIT ZIANE Mounir, Mme. REMIL Farah, Mr.BEDREDDINE Abdelwahab pour leur aide et les discussions fructueuses et constructives qu'ils ont apportées.

Nous remercions aussi les membres de jury qui ont accepté d'examiner notre travail, grâce à qui nos travaux de recherche prennent de la valeur suite à leurs critiques constructives.

Nous remercions également tous les enseignants qui ont assuré notre formation, pour leur dévouement durant tous notre cursus.

Nous tenons finalement à remercier tous ceux qui ont aidé à la réalisation de ce travail de près ou de loin.

Sabrina, Hadjer et Rania.

Je dédie ce mémoire

A mes très chers parents

A ma maman **Djouadi Lila** la femme la plus importante de ma vie, la source de mon bonheur et de ma force, celle qui s'est sacrifiée pour ses enfants.

À mes yeux, tu es la femme la plus courageuse, la plus généreuse, la plus gentille et adorable de ce monde.

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait te remercier suffisamment.

Tu m'as toujours encouragée à faire ce que je voulais pour que je m'épanouisse et que je sois heureuse.

Tu as toujours veillé à me transmettre le sens du respect et de la droiture.

Aucune dédicace très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur de l'amour que j'éprouve pour toi

Je prie Allah le tout puissant pour te bénir et te garder longtemps auprès de nous, et t'accorder une longue vie pleine de bonheur et de satisfaction.

A mon papa **BENNEDINE Farid {Mourad}** l'homme de ma vie, la prunelle de mes yeux.

Toi qui travaille si dur pour que ta famille ne manque de rien.

Tu as fait de moi ta petite princesse, tu m'as comblée de ton amour et de ton attention, tu m'as appris à me battre pour mes principes et ne jamais baisser les bras. Tu m'as transmis la valeur du travail, sens de la responsabilité et l'importance de la famille.

J'espère que je fais ta fierté et que je t'honneur.

Tu es mon exemple et mon héros. Je t'aime jusqu'à haut de la des étoiles.

Je prie Allah le tout puissant pour te bénir, et t'accorder une longue vie pleine de bonheur et de satisfaction.

A mon petit frère **Yanis**, mon grand petit roi, à mon protecteur, tu es né pour égayer nos vies.

Tu es le petit cadeau de Dieu, je crois que je te voulais plus que tout le monde.

Qu'Allah te protège et te garde pour nous. Je t'aime de tout mon cœur et mon âme.

A mes chères sœurs **Djouza et Chahrazede**, mes piliers et mes amours.

Vous m'avez donné des moments et souvenir d'enfance inoubliables. Pour vous qui me soutenez et m'encouragez à tout moment. Pour vous qui me comblez d'amour,

Je vous aime plus fort que tout. Et qu'Allah vous accorde une vie remplie de joie, d'amour, de satisfaction et de santé.

Aux maris de mes sœurs **Houcine et Kocella**, pour le bonheur qu'ils apportent à mes sœurs, pour leur soutien moral et encouragements.

*A mes nièces **Lina et Manel**, aussi à mon neveu qui va nous rejoindre dans quelques mois, les plus beaux cadeaux de mes sœurs. Vous faites de moi la tata la plus heureuse du monde. Je vous aime mes anges et mes rayons de soleil.
Qu'Allah vous garde et vous protège*

***A tous les membres de ma famille** pour leurs soutien et encouragements. Que ce travail soit le témoignage de ma profonde affection, de ma reconnaissance pour votre soutien durant toutes ces années d'études. Puisse Dieu vous accorder santé et prospérité*

***A mes amis** qui ont été là pour moi et qui m'ont encouragée. En gage de notre amitié et entente je vous dédie ce travail.*

*A mes binômes **Hadjer et Rania** avec qui le travail été une partie de plaisir, je vous remercie pour votre implication et votre sérieux.*

Qu'Allah vous accorde le bonheur la joie et tout ce qui votre cœur désire.

A ma promotrice et mes enseignants auprès desquels j'ai eu l'honneur d'apprendre et qui m'ont transmis la soif et l'amour d'étudier.

Sabrina...

Avec l'expression de mes reconnaissances, je dédie ce travail à ceux qui, quel que soit les termes embrassés, je n'arriverai jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.

A mon mari pour son soutien et ses conseils tout au long de mon parcours universitaire.

A ma belle-famille pour ses encouragements permanents, et son soutien moral.

A mon frère et petite sœur.

A toute ma famille et toutes les personnes qui m'ont encouragée et qui m'ont donnée l'esprit de travailler et aller loin.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infaillible,

Merci d'être toujours là pour moi.

Rania...

C'est avec profonde gratitude et sincères mots, que je dédie ce modeste travail de fin d'étude

A mes très chers parents

Guemroud Linda et Moussa M'hamed

Qui veillent depuis mon enfance à ma réussite et mon succès. Qui m'ont soutenue et encouragée tout au long de mon parcours, et ont m'accompagnée dans chaque pas de ma vie qui ne m'ont pas manqué de leurs présence et soutien dans les moments difficiles, aucune dédicace ne pourra exprimer mon respect, ma considération, et mon amour pour les sacrifices qu'ils ont consentis pour mon instruction et mon bien-être, qu'Allah leur procure bonheur et longue vie.

*A mon âme, ma chère sœur **Maria** pour son soutien et ces encouragements.*

*A mes frères **abdrahmen, yakoub, abdrrouf**, vous constituez ce qui m'est le plus cher. Vous avez été constamment ma source de joie et de fierté.*

A mes grands-parents et toute ma famille paternelle et maternelle.

A mes cousins et mes cousines.

*A mes chers copines **Ahlam, Zina, Kenza** avec lesquelles j'ai partagé tous mes souvenirs inoubliables.*

*Et sans oublier **Bennedine Sabrina et Drahmani Rania**, je suis ravie de travailler avec vous, je vous remercie pour votre confiance, votre patience et les meilleurs moments.*

A tous les professeurs qui m'ont enseignée.

A tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la Réalisation de ce travail.

A toutes les personnes, non citées et qui savent que je pense à eux

Hadjer ...

Table des matières

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction

1

Chapitre I : Rappels bibliographiques

Partie 1. : Rayonnements ionisants et leurs effets sur la matière vivante

I.1.1 Généralités sur les rayonnements ionisants	3
I.1.2 Rayonnement ionisant	3
I.1.3 Rayonnements particulaires ou corpusculaires	3
I.1.3.1 Particule alpha (α)	4
I.1.3.2 Rayonnement Bêta (β)	4
I.1.3.3 Les neutrons (η).....	5
I.1.4 Rayonnements électromagnétiques (photoniques)	5
I.1.4.1 Le rayonnement gamma (γ)	5
I.1.4.2 Le rayonnement X	5
I.1.5 Mode d'interaction des rayonnements ionisants avec la matière.....	6
I.1.6 Différents types d'exposition aux rayonnements ionisants	7
I.1.7 Effets biologiques des rayonnements	7
I.1.7.1 Effets directs	7
I.1.7.2 Effets indirect.....	8
I.1.7.3 Effets des rayonnements sur la molécule d'ADN	8
I.1.7.4 Les effets des rayonnements ionisants sur les cellules.....	9
I.1.8 Classification des effets biologiques des rayonnements ionisants	11
I.1.8.1 Effets déterministes	11
I.1.8.2 Effets stochastiques	11

Partie I.2 : Généralité sur l'iode	
I.2.1	Généralités sur l'iode 13
I.2.1.1	Propriété physico-chimiques 13
I.2.1.2	Propriétés biologiques 13
I.2.2	Généralité sur l'iode 131..... 14
I.2.2.1	Production de ^{131}I..... 14
I.2.2.2	Propriété radio-physique 14
I.2.2.3	Toxicité 15
I.2.2.4	Utilisation de l'iode-131 en diagnostique et en thérapie 15
Parti I.3 : Tube digestif structure et histologie	
I.3.1	Constituants du tube digestif..... 15
I.3.2	Structure histologique générale du tube digestif 16
I.3.2.1	Estomac 18
I.3.2.2	Intestin grêle 19
I.3.2.3	Colon ou gros intestin 20
Chapitre II : Matériel et méthodes	
II.1	Conditions générales 21
II.2	Opération de thyroïdectomie..... 21
II.3	Solution de contamination 22
II.4	Protocole expérimental 23
II.5	Préparation histologique des organes 24
II.5.1	Déshydratation 24
II.5.2	Imprégnation 25
II.5.3	Incubation 25
II.5.4	Confection des coupes histologiques 26
II.5.4.1	Déparaffinage 26
II.5.4.2	Coloration 27
II.5.4.3	Montage..... 27
II.5.4.4	Observation 27
Chapitre III : Résultats et discussions	
III.1	Résultats 28
III.1.1	Estomac 28

III.1.2 Intestin grêle	31
III.1.3 Colon ou grand intestin	32
III.2 Discussions	34
Conclusion.....	37
Références bibliographiques	39
Résumé	44

Liste des figures

Fig. 1 : Différente émissions : (a) alpha, (b) beta+ et (c) beta-.....	4
Fig. 2 : Différents modes d'exposition aux rayonnements ionisants	7
Fig. 3 : Cinétique de la radiolyse de l'eau.....	8
Fig. 4 : Différents types de dommages sur l'ADN.....	9
Fig. 1 : Schéma de différents types d'effets cellulaires.....	10
Fig. 6 : Schéma de désintégration de l'iode-131.....	14
Fig. 7 : Constituants du tube digestif.....	16
Fig. 8 : Structure de la paroi digestive.....	17
Fig. 9 : Aspect histologique de la paroi digestive.....	18
Fig. 10 : Anatomie de l'estomac.....	19
Fig. 11 : Constituants de l'intestin Grêle (duodénum, jéjunum et iléon).....	20
Fig. 12 : structure de villosités et cryptes.....	20
Fig. 13 : Anatomie de colon et de rectum.....	20
Fig. 14 : Etapes de l'opération de thyroïdectomie.....	22
Fig. 15 : Flacon d'iode (a et b) et seringue muni de sonde (c) pour la contamination du rat par gavage (d)	23
Fig. 16 : Protocole expérimental utilisé pour la détermination des effets biologiques....	24
Fig. 17 : Automate de déshydratation et de substitution.....	25
Fig. 18 : Etapes d'incubation.....	26
Fig. 19 : Etapes confection des coupes histologiques.....	26
Fig. 20 : Les trois bains de xylène et deux bain d'éthanol.....	27
Fig. 21 : Coupe transversale dans un estomac de rat colorée à l'HE. (a) : Thy+ témoin (GX4), (b) : Thy- témoin(GX4) et (c) : Thy+ témoin GX 10).....	29
Fig. 22 : Coupe transversale dans un estomac de rat contaminé à l'iode-131 avec thyroïde. GX4 (inflammation).....	30
Fig. 23 : Coupe transversale dans un estomac de rat sans thyroïde et contaminé a l'iode-0.131. GX10 (a : inflammation, B : fibrose).....	30
Fig. 24 : Coupe transversale dans un intestin grêle de rat coloré à l'HE. (a) : témoin Thy+ (GX10) et (b) : témoin Thy- (GX10).	31
Fig. 25 : Coupe transversale dans un intestin grêle de rat contaminé à l'iode-131et coloré a l'HE a avec thyroïde Thy+ (GX40) et b : sans thyroïde Thy- (GX40).....	32
Fig. 26 : Coupe transversale d'un colon de rat coloré a l'HE, (a) : témoin Thy+ (GX10), (b) : témoin Thy- (GX10).....	33
Fig. 27 : Coupe transversale dans un colon de rat contaminé à l'iode-131 avec thyroïde (a) : inflammation. (b) : installation de fibrose. (GX10).....	33
Fig. 28 : Coupe transversale dans un colon de rat sans thyroïde et contaminé a l'iode-131. a : inflammation, b : installation de fibrose. (GX10).....	34

Liste des Abréviations

A

ADN: Acide Désoxyribo Nucléique

AIT : *Apical Iodine Transporter*

C

CCSN: Commission Canadienne de Sûreté Nucléaire

CIPR : la Commission Intervention de Protection Radiologique

I

IPA : Institut Pasteur d'Alger

IRSN : Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

H

HE : Hématoxyline et Eosine

S

SIA : Syndrome d'Irradiation Aigue

SOD : Super Oxyde Dismutase

SNC : Système Nerveux Central

T

T3 : Tri-iodothyronine

T4 : Tétr-iodothyronine

TSH : Thyroïde Stimulating Hormone

TRH: Thyrotropin-Releasing Hormone

Thy : Thyroïde

Introduction

L'utilisation des sources radioactives non scellées pour le diagnostic et la thérapie en médecine nucléaire se fait depuis plusieurs décennies. Pour ce faire, les médecins nucléaires procèdent à l'introduction d'un radionucléide à l'intérieur de l'organisme, ce radionucléide est dirigé vers un organe cible, néanmoins sa distribution provoque une irradiation interne aux autres organes. Cette pratique n'étant pas sans risque sur la santé des patients, la radioprotection avec son principe d'optimisation occupe une place cruciale dans la réalisation de l'acte médical au moindre niveau d'exposition radiologique pour une performance diagnostique ou thérapeutique maximale.

La thérapie à l'iode-131 (^{131}I) ou l'ira-thérapie, est utilisée pour le traitement des maladies de la thyroïde, elle constitue l'une des modalités les plus utilisées en médecine nucléaire [Bal et Padhy, 2015]. L' ^{131}I est le plus souvent administré par voie orale dans le traitement de l'hyperthyroïdie avec des activités variant de 0,4 à 0,7 GBq. Pour le traitement du cancer de la thyroïde, des activités allant de 1,1 à 7.4 GBq peuvent être administrées par voie orale afin d'éliminer les foyers tumoraux microscopiques résiduels postopératoires et stériliser le tissu thyroïdien [Meier et *al.*, 2002 ; Luster et *al.*, 2008 ; Cooper et *al.*, 2009 ; Marcel et *al.*, 2010].

Des pathologies telles que la perturbation de la fertilité chez les hommes et les femmes et des perturbations des glandes salivaires surviennent chez des patients qui ont subi une ira-thérapie soulèvent de manière pertinente la question du dysfonctionnement des métabolismes résultant de l'irradiation des tissus sains à des doses variables lors de la thérapie à l' ^{131}I [Souza Rosário et *al.*, 2005, Ceccarelli et *al.*, 2008, Tamer et *al.*, 2011].

Dans ce présent travail nous proposons d'étudier les effets biologiques causés par l'irradiation du tube digestif suite à une contamination à l' ^{131}I par voie orale sur deux modèles animale : le rat Wistar avec et sans thyroïde. Le tube digestif a été choisi du fait qu'il est le premier organe réceptif. L'utilisation du modèle de rat sans thyroïde dans ce travail a été choisie dans le but de mimer l'ira-thérapie chez l'homme après l'acte chirurgical de la thyroïdectomie.

Le présent manuscrit est subdivisé en trois grands chapitres. Le premier chapitre théorique contient trois parties, qui traitent des généralités sur les rayonnements ionisants et leurs effets sur la matière vivante, des généralités sur l'iode, son métabolisme et son application en médecine et enfin des généralités sur le tube digestif. Le deuxième chapitre dit expérimentale où les conditions expérimentales sont détaillées ; conditions d'utilisation des animaux,

opération de thyroïdectomie, et les protocoles utilisés : contamination et sacrifice des animaux, et préparation des lames pour l'étude histologique.

La troisième partie porte sur les résultats et la discussion de l'étude des effets biologiques à long terme suite à une contamination à l' ^{131}I . Et enfin une conclusion générale et des perspectives sont présentées.

Chapitre I :

**Partie 1 : Rayonnements
ionisants et leurs effets sur
la matière vivante**

Dans cette partie, nous allons présenter les généralités sur les rayonnements ionisants, en expliquant les phénomènes qui se produisent lorsqu'un rayonnement ionisant rencontre de la matière en générale et de la matière vivante en particulier puis montrer les conséquences d'une telle interaction sur la cellule et sur son ADN, et la classification des effets biologiques des rayonnements ionisants.

I.1.1 Généralités sur les rayonnements ionisants :

Il y a plus d'un siècle en 1896 l'homme a pris conscience qu'il était entouré de rayonnements invisibles, quand Henri BECQUEREL (1852-1908) a découvert pour la première fois la radioactivité. Au cours de ses travaux sur la phosphorescence et la fluorescence de l'uranium, Il obtint pour cette découverte le prix Nobel de physique en compagnie de Pierre et Marie CURIE [Cressier, 2010].

D'une manière générale, on peut définir un rayonnement ou radiation comme un mode de propagation de l'énergie dans la matière, sous forme d'onde électromagnétique ou de particule. Les rayonnements ne peuvent être détectés et caractérisés que grâce à leurs interactions avec la matière dans laquelle ils se propagent. Ils peuvent céder au milieu qu'ils traversent, la totalité ou une partie de leurs énergies au cours de leurs interactions avec ce milieu. Parmi ces rayonnements, les rayonnements ionisants et les rayonnements non ionisants dont des applications importantes ont été développées en médecine, particulièrement en diagnostic et en thérapie cancéreuse.

I.1.2 Rayonnement ionisant :

Un rayonnement est dit ionisant lorsqu'il est susceptible d'arracher un ou plusieurs électrons à la matière. Les molécules et les atomes chargés électriquement portent le nom d'ions. Le rayonnement ionisant désigne le rayonnement qui provient de sources naturelles et artificielles [CCSN, 2012].

Les rayonnements ionisants sont constitués de :

- Rayonnements particuliers ;
- Rayonnements électromagnétiques.

I.1.3 Rayonnements particuliers ou corpusculaires :

Les rayonnements particuliers se sont des particules chargées tel que les particules alpha, les électrons, les protons, et les ions lourds [Podgorsak, 2005].

I.1.3.1 Particule alpha (α) :

La particule α est constituée de noyau d'hélium chargée positivement, elle comporte deux protons et deux neutrons, émis spontanément lors de la désintégration de noyaux instables (figure 1a). Elle est très ionisante du fait de sa double charge positive, mais sa pénétration est très limitée ; son parcours dans l'air ne dépasse pas quelques centimètres et de quelques dizaines de micromètres dans la matière, facilement arrêtée par une feuille de papier ou par la couche cornée de la peau.

Ce rayonnement présente un faible risque pour l'homme en irradiation externe sauf en cas de contamination interne ou cutanée, car si le radioélément pénètre dans l'organisme, il dépose la totalité de son énergie sur les tissus des organes au contact direct [Abd el djabar, 2009].

I.1.3.2 Rayonnement Bêta (β) :

Le rayonnement β est constitué d'électrons, de masse faible (1800 fois plus faible que celle du proton ou du neutron), porteurs d'une charge électrique négative (β^-) ou positive (β^+) [Mezaguer, 2019], il est émis lors d'un déséquilibre entre le nombre de protons et de neutrons, le noyau tend vers sa stabilité :

- En cas d'un excès de protons, un proton se transforme en neutron avec émission d'un positon et d'un neutrino ν , c'est l'émission β^+ . (Figure 1 b).
- Lors d'un excès de neutrons, un neutron est transformé en proton avec émission d'un électron et d'un anti-neutrino $\bar{\nu}$, c'est l'émission β^- (Figure 1 c).

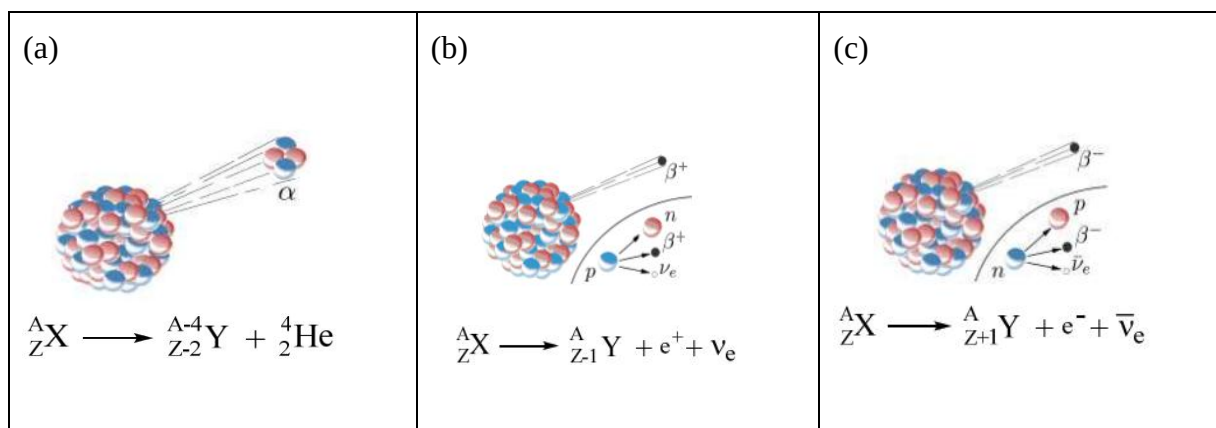


Fig.1 : Différente émissions : (a) alpha, (b) beta+ et (c) beta- [Cressier, 2010]

Ce rayonnement provient des réactions de désintégration nucléaire, il est associé ou non à une émission γ . Il a un faible pouvoir de pénétration, son parcours est de quelques millimètres dans l'air. Une feuille d'aluminium de quelques millimètres suffit pour l'arrêter, ou par des matériaux de faible poids atomique (plexiglas, etc.). Les rayonnements β ne pénètrent pas en profondeur dans l'organisme (pour une source située à l'extérieure) [IRSN, 2018].

I.1.3.3 Les neutrons (η) :

Les neutrons ont une masse presque identique à celle du proton et ne portent pas de charge électrique. Ils sont émis lors des phénomènes de désexcitation avec des énergies variables. Ils ont un pouvoir de pénétration important qui dépend de leur énergie. Leur parcours est de quelques centaines de mètres dans l'air [Mezaguer, 2019]. Une forte épaisseur de béton, d'eau ou de paraffine peut les arrêter. Leur efficacité biologique est trois fois plus élevée que celle des rayonnements électromagnétiques [Arnoud, 2007].

I.1.4 Rayonnements électromagnétiques (photoniques) :

Il s'agit d'onde électromagnétique, comme la lumière, mais possédant une très grande énergie [Cressier, 2010]. Contrairement aux particules, ces rayonnements n'ont pas de charge ni de masse [Fréneau, 2018]. Les rayonnements électromagnétiques sont de deux types : les rayonnements gamma (γ) et les rayonnements X.

I.1.4.1 Le rayonnement gamma (γ) :

Le rayonnement (γ) se produit souvent suite à une désintégration radioactive α ou β , il a donc une origine nucléaire [GRESSER, 2004]. En effet, lors de la désintégration radioactive, le noyau fils est à l'état excité car ses protons et ses neutrons n'ont pas trouvé leur équilibre, le retour à l'état stable se produit par le transfert d'énergie due à la désexcitation de ce noyau. [Buinbat et *al.*, 1999]. Le parcours des rayons γ n'est pas précis, il est de quelques dizaines de mètres dans l'air et de quelques centimètres dans la matière. Pour absorber la moitié d'un rayon gamma de 1 MeV, il faut un centimètre de plomb.

I.1.4.2 Le rayonnement X :

Le rayonnement X est similaire au rayonnement γ , seule l'origine de ce rayonnement diffère, ils proviennent de l'extérieur du noyau. Ils peuvent être produits par la désintégration d'un noyau atomique instable, soit par freinage des électrons dans la matière ou suite à des changements de niveaux énergétiques des électrons orbitaux dans les atomes [Cressier, 2010 ; CCSN, 2012].

I.1.5 Mode d'interaction des rayonnements ionisants avec la matière :

Un rayonnement est défini comme une émission d'énergie et/ou d'un faisceau de particules dans un espace. Les rayonnements, dits « ionisants », ont la propriété de provoquer des ionisations et des excitations atomiques dans la matière qu'ils pénètrent.

L'intensité des effets dépend de la nature du rayonnement. En effet, selon que ce rayonnement est électromagnétique ou corpusculaire, chargé ou neutre, la quantité d'énergie transférée par unité élémentaire de volume sera différente et les conséquences biologiques seront d'autant plus importantes que ce transfert d'énergie sera plus concentré [Cordoliani, 2002].

Selon l'énergie du rayonnement on distingue trois phénomènes d'interaction avec la matière :

- **L'ionisation** : qui se produit lorsque l'énergie (E) de la particule est suffisante pour éjecter un électron du cortège électronique de l'atome traversé. L'énergie minimale nécessaire est d'environ 10 eV, correspondant à $1,60 \times 10^{-18}$ J. La particule est alors déviée de sa course avec une énergie (E') moins importante.

- **L'excitation** : qui se produit quand la particule transfère une partie de son énergie à un électron du cortège électronique, le faisant changer de couche électronique. Un rayon X est produit lors de la désexcitation de l'électron, c'est-à-dire lorsqu'il regagne sa position initiale. [Fréneau, 2018].

- **Le transfert thermique** : qui se produit lorsque l'énergie n'est pas suffisante pour exciter l'atome, elle peut cependant augmenter son énergie cinétique de translation, de rotation et de vibration, ce que l'on appelle les transferts thermiques [IRSN, 2004].

Dans le cas des rayonnements électromagnétiques la capacité d'ionisation des atomes en arrachant les électrons au cortège électronique selon trois manières. Selon l'énergie du photon incident et la constitution de la cible on distingue trois effets :

- L'effet photoélectrique
- L'effet Compton
- L'effet de création de paires

Les électrons créés vont eux-mêmes devenir ionisants, et vont eux-mêmes arracher des électrons. C'est ce phénomène en cascade qui est à l'origine de la très grande majorité des ionisations produites dans la matière exposée aux rayonnements X. Les électrons secondaires créés par effet photoélectrique, Compton ou par création de paires n'auront pas le même profil

énergétique, et leur énergie initiale va conditionner la distribution spatiale de leurs interactions dans la matière [Galle, Paulin, 2000].

I.1.6 Différents types d'exposition aux rayonnements ionisants :

Les rayonnements ionisants sont utilisés dans de nombreux domaines tels que la médecine, l'agriculture, l'industrie, domaine de recherche plus le domaine militaire [Cressier, 2010]. En médecine, ils sont exploités aussi bien en diagnostique qu'en thérapie. L'exposition aux rayonnements ionisants se fait principalement de deux manières, soit par exposition externe soit par contaminations internes il existe un troisième mode d'exposition qui est la contamination externe (figure 2) [Pouzoulzt, 2007].

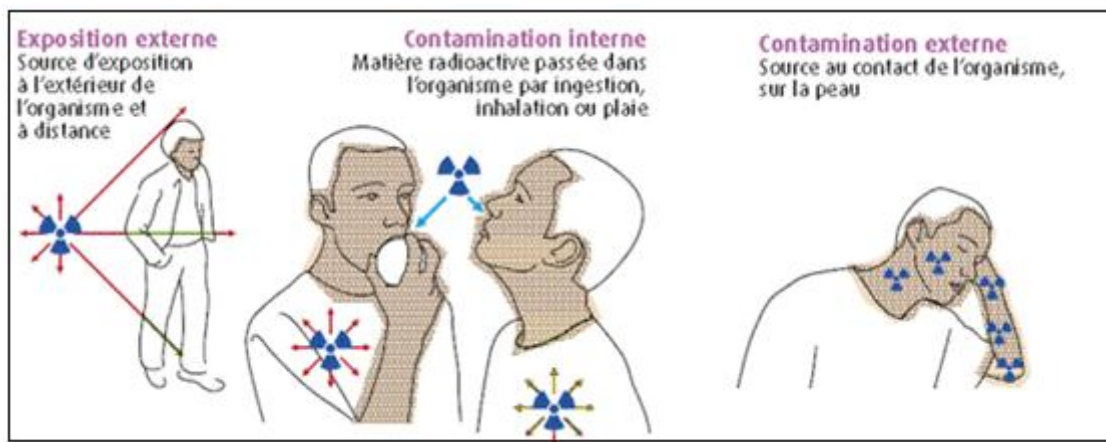


Fig.2 : Différents modes d'exposition aux rayonnements ionisants.

[http://www.aismt36.com/images/pdf/pdf_risques/12_rayonnements_ionisants_2012.pdf]

I.1.7 Effets biologiques des rayonnements :

Lorsque le rayonnement ionisant rencontre une cible de la cellule il va lui transmettre une énergie pour l'ioniser. Le transfert de cette énergie se fait soit de manière directe ou indirecte.

I.1.7.1 Effets directs :

Les phénomènes initiaux sont directement déclenchés par le dépôt direct de l'énergie du rayonnement sur les constituants de la matière vivante. Cette énergie cause une ionisation ou une excitation des atomes ou molécules d'intérêt biologique le long des trajectoires des particules ionisantes. Ainsi la molécule ionisée ou excitée devient instable et va expulser l'excédent d'énergie soit par émission de photons de fluorescence, soit par rupture de liaisons chimiques qui pourront être à l'origine de lésions moléculaires [Gresser, 2004].

I.1.7.2 Effets indirects :

Les effets indirects de l'irradiation ionique sont décrits par l'action des rayonnements sur les molécules d'eau qui conduit à leurs radiolyses. Comme la cellule comprend une grande proportion d'eau, lorsque cette dernière est irradiée elle subit une décomposition radicalaire ce qui aboutit à la formation des radicaux libres $H\cdot$ et $OH\cdot$ avec une haute réactivité chimique et dont la durée de vie est très courte (figure 3).

Les radicaux libres résultant de cette radiolyse vont interagir avec les composants biologiques (protéines, glucides, enzymes, ADN, ARN) entraînant leurs altérations [Tubiana *et al.*, 1986].

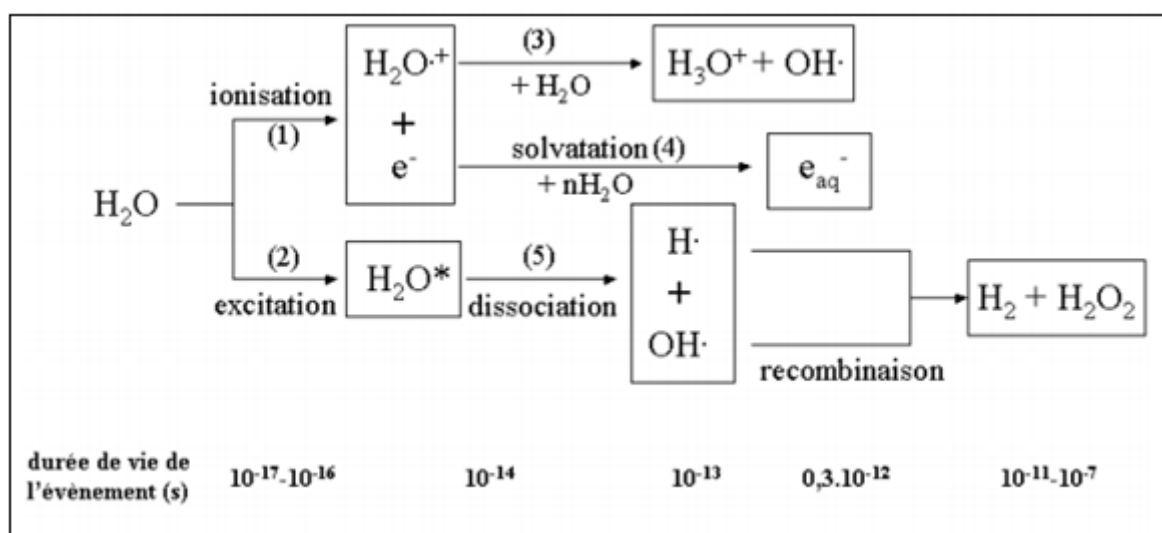


Fig. 3 : Cinétique de la radiolyse de l'eau [Bensasson *et al.*, 1993]

Dans une cellule vivante, toutes les molécules présentes peuvent être touchées par l'effet direct ou indirect des rayonnements ionisants. Cependant la molécule d'ADN présente une importance particulière du fait des conséquences majeures pouvant être dues à la modification de sa structure (Figure 3). De ce fait les conséquences peuvent être de différents degrés pouvant aller du simple changement de base à la rupture double brin. [Fréneau, 2018].

I.1.7.3 Effets des rayonnements sur la molécule d'ADN :

Les ionisations déclenchent une chaîne d'événements physiques et de transformations chimiques qui aboutissent à des dommages dans les grosses molécules indispensables à la vie cellulaire.

Le bon fonctionnement d'une cellule dépend du maintien de l'intégrité structurale des molécules d'ADN ce qui implique la transmission de l'information génétique de manière

identique à la descendance. Le dysfonctionnement de la réplication et/ou la transcription du génome cellulaire est dû à des changements de nucléotides ou des altérations structurales des bases ou des sucres qui composent la double hélice de l'ADN.

Les atteintes des molécules d'ADN jouent un rôle primordial dans les effets radiologiques (mort cellulaire, incapacité de reproduction, mutation).

Les chromosomes responsables du transfert de l'information génétique aux cellules filles, ce qui fait que les aberrations et les lésions à ce niveau constituent un bon indice des lésions d'une population cellulaire et peuvent aider à prédire les effets d'une irradiation.

L'ADN peut être endommagé par les rayonnements ionisants de façon directe ou indirecte, ces altérations varient selon le composant qui a été touché :

- Des ruptures de chaînes, simples ou doubles ;
- Des altérations des bases ;
- La destruction des sucres ;
- Des pontages et formation de dimères. [Leite, 2017]

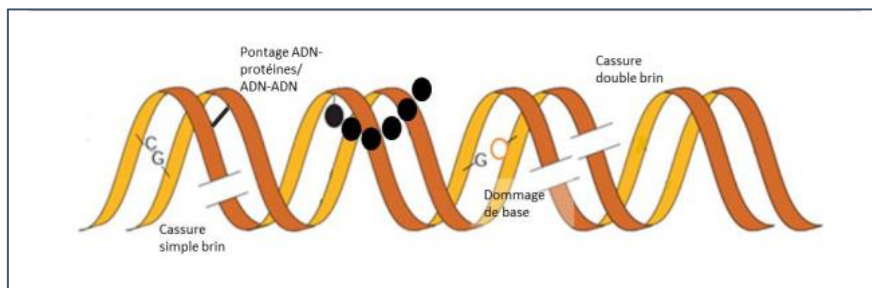


Fig. 4 : Différents types de dommages sur l'ADN [Hoeijmakers, 2001]

I.1.7.4 Les effets des rayonnements ionisants sur les cellules :

Une fois que les rayonnements ont causé des dégâts au niveau cellulaire, la cellule déclenche plusieurs mécanismes de défense à savoir :

- La mise en œuvre de systèmes enzymatiques de détoxification dirigés contre les radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène engendrés suite à la radiolyse de l'eau. Parmi les enzymes du système nous avons ; la superoxyde dismutase, la catalase et la superoxydase qui conjointement vont transformer principalement les espèces réactives nuisibles en molécules d'eau assimilables par la cellule.
- La mise en œuvre des systèmes de réparation de l'ADN suite aux différentes mutations causées. Nous avons trois systèmes ; L'excision et resynthèse et le système de recombinaison

post-réplicatif qui aboutissent à des réparations fidèles tandis que le troisième qui est la réparation SOS ou mutagène aboutit à une réparation non fidèle ou fautive.

○ L'élimination des cellules lésées (mort cellulaire) ce mécanisme de mort cellulaire est enclenché lorsque la cellule est incapable de réparer les dégâts. Nous avons 3 types de mort cellulaire ; la mort immédiate par nécrose, la mort génétiquement programmée ou apoptose et la mort mitotique ou mort différée.

Les rayonnements ionisants engendrent une grande diversité de lésions dans tous les compartiments subcellulaires. Après un dommage à l'ADN et en particulier les ruptures simples et double brins, les effets cellulaires sont en fonctions de la dose, du débit de dose et du type cellulaire, et la capacité de réparation dépend de nombreux paramètres certains sont propre à la nature de la cellule (contenue enzymatique, état physiologique ...), d'autres sont fonction de la nature de rayonnement. Les cellules s'arrêtent dans le cycle cellulaire et/ou entraînent une apoptose.

Le plus souvent, les lésions sont fidèlement réparées et la cellule endommagée redevient normale donc l'effet de l'irradiation est nul. Contrairement, si les lésions sont non ou mal réparées, deux situations peuvent se présenter (figure 5) :

- Perte de la viabilité de la cellule ou incapacité de la cellule à se diviser, il s'agit de la mort cellulaire.
- Modification permanente du patrimoine héréditaire de la cellule, c'est la mutation. [Tubiana et *al.*, 1986].

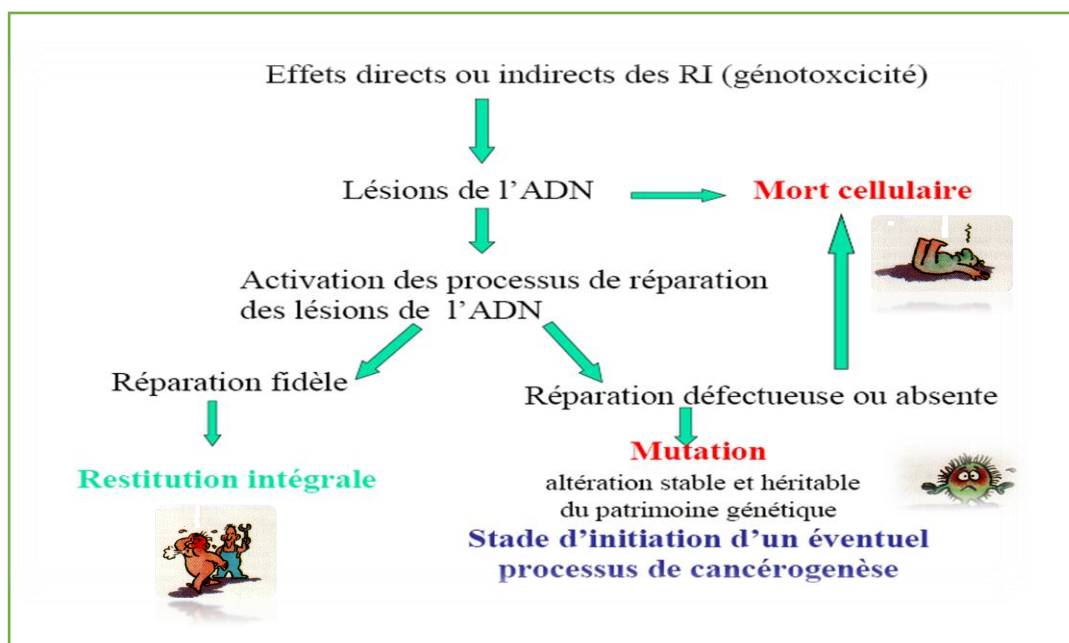


Fig. 2 : Schéma de différents types d'effets cellulaires.

I.1.8 Classification des effets biologiques des rayonnements ionisants :

Les effets biologiques des rayonnements ionisants sont conventionnellement classés en deux grandes catégories : les effets déterministes et les effets stochastiques [Goodhead et *al.*, 2009].

I.1.8.1 Effets déterministes :

Ce sont des effets qui apparaissent avec certitude dès le franchissement d'un seuil de dose d'environ 0,2 à 0,3 Gy. Leur gravité augmente avec la dose et dépend du débit de dose. Ils apparaissent dans les jours ou mois suivant l'exposition. Ils sont d'autant plus précoces que la vitesse de renouvellement cellulaire du tissu lésé est élevée et que la dose est élevée. Il s'agit principalement de brûlures de la peau pouvant évoluer en nécrose, cataractes des yeux, dommage aux organes recevant de fortes expositions, atteintes vasculaires et décès des individus provoqués par une défaillance importante du système hématopoïétique, à la destruction des cellules de l'intestin ou à des dommages dans le système nerveux central après une très forte dose à fort débit. Les effets sont différents selon que l'exposition est globale (l'organisme entier) ou partielle (une partie de l'organisme).

Après une exposition du corps entier à une dose au-delà de 5 Gy, le décès est quasi certain. Par contre, lors d'une radiothérapie, les médecins peuvent délivrer localement des doses allant jusqu'à 40 Gy sur la tumeur à traiter. [Boquet, 2019]

I.1.8.2 Effets stochastiques :

Apparaissent de façon aléatoire. Ils sont associés à la transformation des cellules plus qu'à leur destruction et sont fondamentalement différents des effets déterministes. Ici, c'est la probabilité de l'effet qui augmente avec la dose et non pas la sévérité de l'effet. Le délai d'apparition après l'exposition, ou temps de latence, est de plusieurs années à plusieurs décennies. Cette catégorie inclut principalement les cancers, les mutations non héréditaires et les anomalies congénitales après exposition in utero. Les effets stochastiques vont dépendre de nombreux facteurs : la dose, la nature du rayonnement, la voie d'exposition, le débit d'exposition (dose aiguë, fractionnée, chronique) et la partie du corps irradiée (corps entier, sensibilité, latence selon l'organe), ainsi que les facteurs individuels (sexe, âge, tabagisme). Quel que soit le niveau d'exposition, il est communément admis qu'il existe une probabilité non nulle d'apparition d'effets stochastiques. Au-delà des effets cancérogènes, de nouvelles hypothèses émergent sur l'association entre des pathologies non cancéreuses et des expositions aux faibles doses de rayonnements ionisants. Ainsi, une augmentation de la fréquence des pathologies cardiovasculaires, respiratoires et digestives a été observée chez des populations ayant reçu de faibles expositions [Boquet, 2019].

Chapitre I :

Partie 2

Généralités sur l'iode

Dans cette partie nous allons présenter un aperçu sur l'iode, ses propriétés physico-chimiques et biologiques. Nous allons également donner des généralités sur l'iode-131, ses propriétés physico-chimiques et son utilisation en médecine.

I.2.1 Généralités sur l'iode :

I.2.1.1 Propriété physico-chimiques :

L'iode a été découvert en 1811 par Bertrand Courtois, il prend la forme d'un solide cristallin d'un noir violet, il appartient à la famille des halogénés dont le numéro atomique est de 53. Il se sublime lentement dès la température ambiante, fond à 113,7 °C et bout à 184,3 °C en formant un gaz violet très irritant qui est le Di-iode (I_2).

L'iode est soluble dans les solutions aqueuses à pH basique, il se dissout facilement dans les alcools, le chloroforme et les solvants organique, et reste très peu soluble dans l'eau mais on le retrouve à plus forte concentration dans l'eau de mer que dans les roches [INRS, 2006]. L'iode est composé de 15 isotopes dont la forme stable est l' ^{127}I .

I.2.1.2 Propriétés biologiques :

L'iode est l'oligo-élément le plus lourd présent dans la plupart des formes de vie terrestres et est essentiel à la physiologie humaine [The Merck Index, 1996]. Il rentre dans la formation des hormones thyroïdiennes au niveau de la thyroïde.

sur le gradient de concentration des solutés. Environ 20% de l'iode qui perfuse la glande est capté par la thyroïde à chaque passage [Leggett, 2010].

Après son transport actif à travers la membrane plasmique baso-latérale du thyrocyte, l'iodure est transporté passivement jusqu'à la membrane plasmique apicale et cela peut être assuré par la pendrine et l'AIT « Apical Iodine Transporter » [Benvenga et Guarneri, 2018]. Il est possible que l'AIT participe au transport de l'iodure depuis le thyrocyte vers la lumière folliculaire et cela grâce à sa localisation bien particulière.

Les thyroglobulines iodées subissent des oxydations et des fixations sur les acides aminés tyrosines d'une glycoprotéine appelées thyroglobulines sous l'action de la thyroperoxydase pour produire des mono-iodotyrosines et des di-iodotyrosines qui vont ensuite s'accoupler pour former de la tri-iodothyronine (T_3) (hormone active) et de la tétra-iodothyronine ou thyroxine (T_4) (hormone de réserve).

Le cycle de synthèse hormonal est principalement réglé par la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) et l'iodure. La TSH est produite sous l'impulsion de la TRH hypophysaire

(Thyrotropin-Releasing Hormone) et sujette à un rétrocontrôle négatif : l'augmentation de T_4 et T_3 fait baisser la TSH et vice-versa [Gueorguiev, 2010].

I.2.2 Généralité sur l'iode 131 :

L' ^{131}I est un isotope radioactif dont le nombre de masse est de 131 : son noyau compte 53 protons et 78 neutrons [IRSN, 2001].

L' ^{131}I émet des électrons bêta dont les plus fréquents (90% des désintégrations) ont une énergie moyenne de 192 keV. Ces désintégrations sont accompagnées de l'émission de rayons gamma, dont la principale a une énergie de 364,89 keV (dans 81% des cas).

I.2.2.1 Production de ^{131}I :

L' ^{131}I est un radionucléide artificiel produit industriellement dans des réacteurs nucléaires soit par fission de l'uranium c'est à dire cassure des noyaux de l'uranium ou du plutonium soit par activation neutronique du tellure ^{130}Te [Perrin et al., 2001].

I.2.2.2 Propriété radio-physique :

L' ^{131}I se désintègre en ^{131}Xe (nucléide stable) selon le mode de désintégration β^- en émettant des rayonnements bêta dont le plus abondant à une énergie de 606.3 keV, et des rayonnements gamma d'énergie de 364 keV (figure 6).

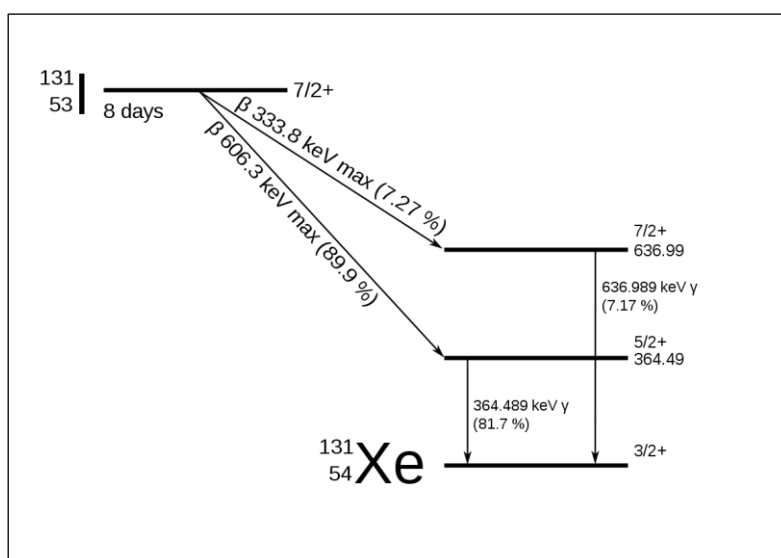


Fig. 6 : Schéma de désintégration de l' ^{131}I . [<http://www.chimix.com/an17/concours17/gene8.html>]

I.2.2.3 Toxicité :

En raison de sa grande mobilité dans l'environnement, de sa bonne assimilation dans l'organisme et de son accumulation dans la thyroïde I^{131} est considéré comme un isotope à haut risque.

I.2.2.4 Utilisation de l'iode-131 en diagnostique et en thérapie :

I^{131} est utilisé en diagnostic pour son émission γ et en thérapie pour son émission β .

- En diagnostic :

Il est utilisé principalement pour l'exploration fonctionnelle de la thyroïde, son utilisation se fait de moins en moins en raison de son fort pouvoir irradiant et de la non-adaptation de l'énergie de son rayonnement aux systèmes de détection, il a été remplacé par I^{123} qui est moins agressif. Cependant, la pratique du balayage à I^{131} fait partie du protocole de surveillance des cancers thyroïdiens après la thyroïdectomie totale et la radiothérapie métabolique à I^{131} [Le Guen et Schlumberger, 2016].

- En thérapie :

I^{131} est utilisé soit sous sa forme libre soit couplé à des molécules vectrices. En forme libre, il peut être utilisé pour détruire les cellules de la glande thyroïdienne lors des hyperthyroïdies et des cancers thyroïdiens. Il se présente sous forme de solution aqueuse injectable/buvable d'iodure de sodium ou sous forme de gélules, cette dernière forme a l'avantage de diminuer le risque de contamination atmosphérique lors de sa préparation et de son administration au patient. Des activités importantes sont nécessaires, de l'ordre de 1,1 à 3,7 GBq parfois même jusqu'à 7.4 GBq pour chaque traitement du cancer de la thyroïde et de l'ordre de 185 à 750 MBq pour le traitement de l'hyperthyroïdie [Mezaguer 2019].

Dans le cas du cancer de la thyroïde, I^{131} est utilisé depuis plus de 60 ans pour éliminer les reliquats des cellules résiduelles après thyroïdectomie. Le radionucléide se fixe aussi bien sur les cellules cancéreuses résiduelles que métastatiques. L'efficacité en termes de survie est modérée pour les métastases osseuses, bonne pour les métastases ganglionnaires et excellente pour les métastases pulmonaires micronodulaires.

Partie 3

Tube digestif structure et histologie

Dans cette partie nous allons donner un aperçu sur le tube digestif, sa constitution et son histologie, nous allons détailler également chaque compartiment avec ses caractéristiques spécifiques.

I.3.1 Constituants du tube digestif :

Sur le plan anatomique, le tube digestif proprement dit comporte successivement l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle (duodénum, jéjunum et iléon) puis le gros intestin (cæcum, appendice, côlon ascendant, transverse, descendant et sigmoïde) puis le rectum (figure 7). Le tractus gastro intestinal est le lieu d'absorption des nutriments indispensables à la vie, tels que l'eau, les électrolytes, les sucres et les acides aminés. C'est aussi le lieu de sécrétions digestives biliaires, pancréatiques et intestinales [Chevrel et *al.*, 2000].

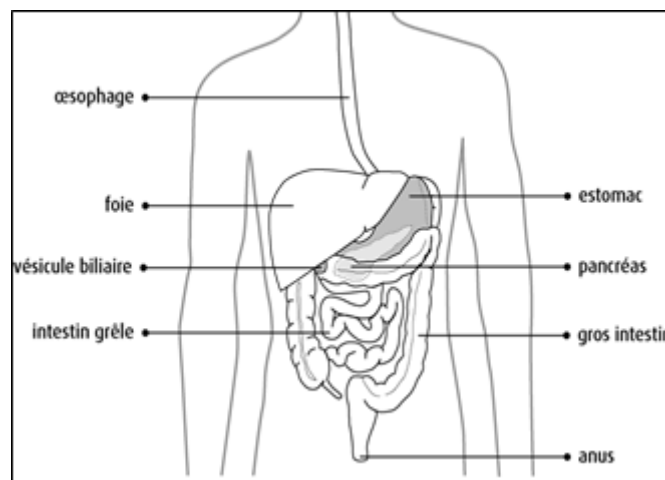


Fig. 7 : Constituants du tube digestif

I.3.2 Structure histologique générale du tube digestif :

Le tube digestif, de l'œsophage à l'anus, a une structure histologique commune avec quatre couches individualisées en plus de la séreuse péritonéale [Tortora et Derrickson, 2007]. Il existe cependant selon les segments du tube digestif des différences importantes de calibre et de structure de la muqueuse.

En partant de la lumière du tube digestif vers la périphérie (du dedans au dehors) les différentes couches en commun sont : la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et la tunique conjonctive externe (figure 8).

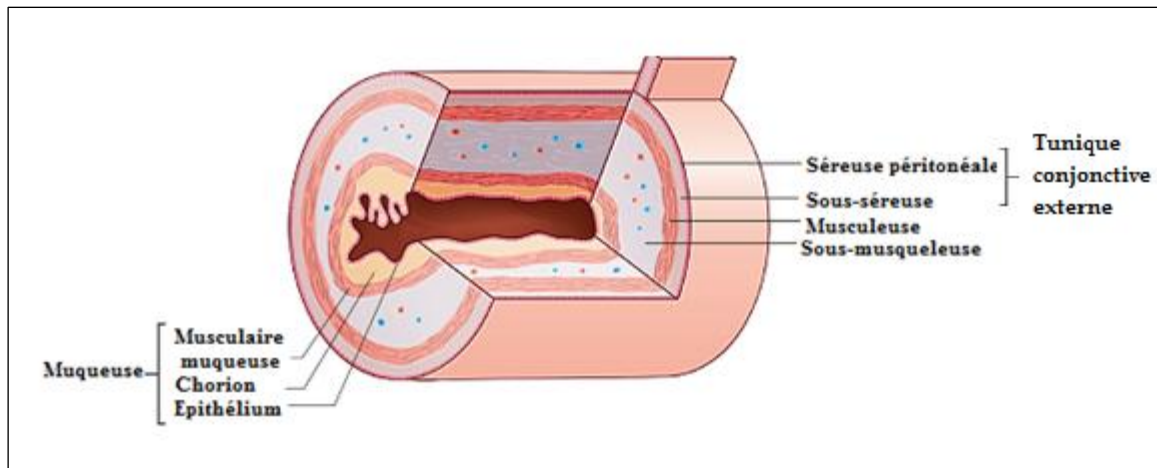


Fig.8 : Structure de la paroi digestive

- **La muqueuse :**

C'est une membrane humide qui tapisse la lumière de l'organe, formée d'un épithélium de revêtement, d'une petite quantité de tissu conjonctif appelé chorion ou Lamina propria ainsi que d'une mince couche de musculaire muqueuse (ou muscularis mucosæ) [Marieb, 2000].

L'épithélium est un épithélium de revêtement constitué de cellules juxtaposées et jointives. À l'interface entre l'épithélium et le chorion, il y a la membrane basale. Le chorion correspond à du tissu conjonctif lâche. La musculaire muqueuse est constituée des cellules musculaires lisses elle est absente aux extrémités du tube (1/3 supérieur de l'œsophage et canal anal).

- **La sous muqueuse :**

Il s'agit d'une couche du tissu conjonctif lâche contenant des vaisseaux sanguins, des neurofibres et des vaisseaux lymphatiques. Dans la sous-muqueuse se trouve le plexus nerveux de Meissner [Kamina, 2009].

- **La musculeuse :**

Elle est constituée de différentes couches de cellules musculaires lisses. Le plus souvent, il y a deux couches épaisses avec une orientation différente des cellules musculaires lisses (couche circulaire interne et couche longitudinale externe). Entre les deux couches de la musculeuse se trouve le plexus nerveux myentérique d'Auerbach et des cellules de Cajal (cellules « pacemaker » qui contrôlent le rythme du péristaltisme) [Lullman-Rauche, 2008].

- **La tunique externe**

Cette couche est constituée soit d'un adventice, soit d'une séreuse. L'adventice est rencontrée aux extrémités du tube digestif, elle est constituée par un tissu conjonctif lâche qui la rend solidaire aux organes voisins, c'est un tissu souvent riche en adipocytes (aspect graisseux). Entre ces deux extrémités, la tunique externe est appelée séreuse, elle comporte un tissu conjonctif tapissé sur son versant externe par un épithélium simple (mésothélium), constituant ainsi le feuillet viscéral de la séreuse péritonéale [Marieb, 2000].

Bien qu'ayant une structure histologique commune, il existe d'importantes différences de calibre et de structure histologiques en fonction des segments ou organes digestifs. Ces différences concernent principalement l'épithélium de la muqueuse (figure 9).

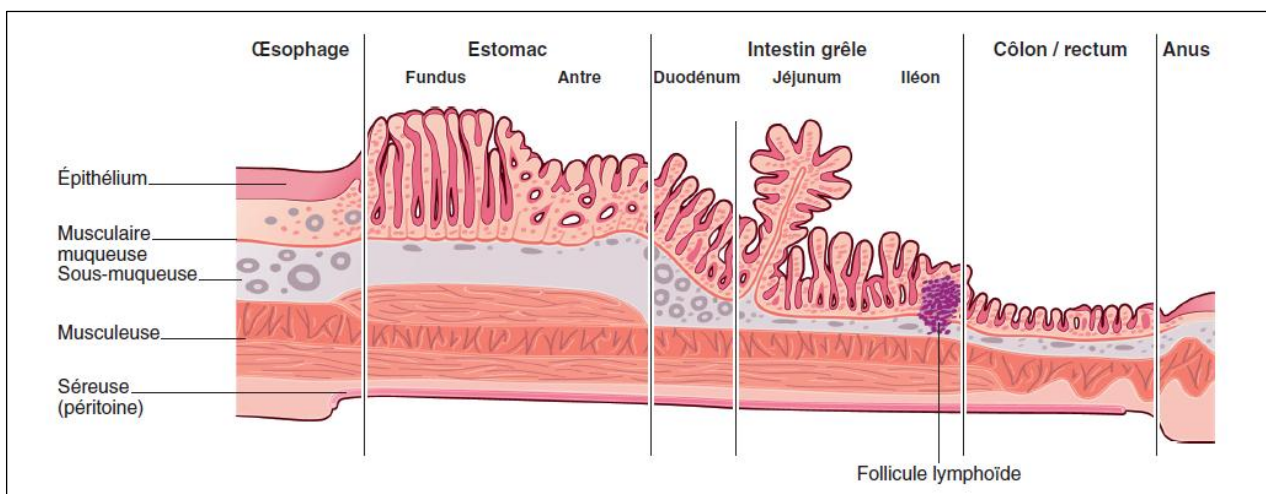


Fig.9. Aspect histologique de la paroi digestive

I.3.2.1 Estomac :

L'estomac est la portion du tube digestif en forme de poche [Mahadevan, 2017], située dans la partie supérieure de l'abdomen entre l'œsophage et le duodénum [Guénard, 2001]. Ses parties anatomiques sont : le cardia, le fundus, le corps, l'antre pylorique et le pylore.

- le cardia est la zone de jonction entre l'œsophage et le reste de l'estomac, il se ferme lorsque l'estomac est plein pour empêcher son contenu de refluer.

- le fundus correspond au renflement supérieur de l'estomac, il contient toujours de l'air.
- le corps de l'estomac proprement dit.
- l'antrum pylorique forme l'extrémité inférieure de l'estomac, elle se termine par le pylore, un sphincter qui s'ouvre et se referme automatiquement pour laisser passer les fractions du bol alimentaire [taieb et pernot ,2014]

Pour l'estomac l'épithélium est glandulaire avec trois types de muqueuse : cardiale, fundique, pylorique ou antrale. La musculature présente trois couches : oblique interne, circulaire moyenne et longitudinale externe avec présence de la couche séreuse ou péritoine viscéral.

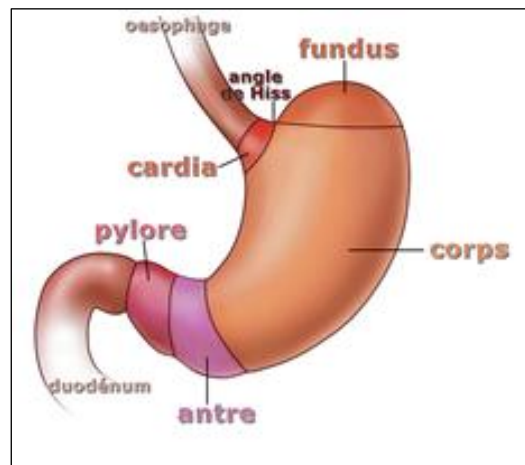


Fig.10 : Anatomie de l'estomac [www.aquaportall.com]

I.3.2.2 Intestin grêle :

C'est l'organe central de l'absorption des nutriments situé dans la cavité abdominale [Marieb, 2010]. Il est constitué de trois parties anatomiques (duodénum, jéjunum et iléon)

Dans la partie intestine grêle l'épithélium est de type glandulaire avec présence de villosités et cryptes (figure 10). Dans la partie terminale de l'Iléon, il y a présence de plaques de Payer qui sont de volumineux agrégats de follicules lymphoïdes primaires et secondaires siégeant dans le chorion de la muqueuse.

La sous muqueuse contient au niveau du Duodénum les glandes de Brünner, au niveau du Jéjunum les valvules conniventes et au niveau de l'Iléon les plaques de Peyer.

La musculuse est constituée de deux couches de cellules.

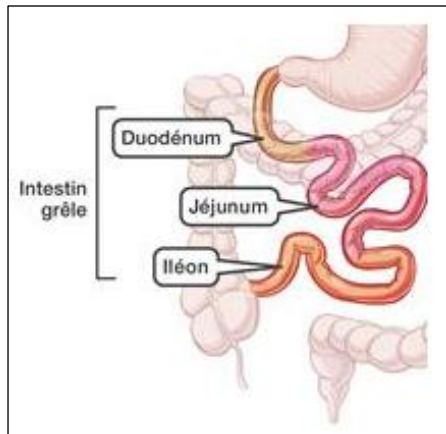


Fig.11 : Constituants de l'intestin Grêle (duodénum, jéjunum et iléon)

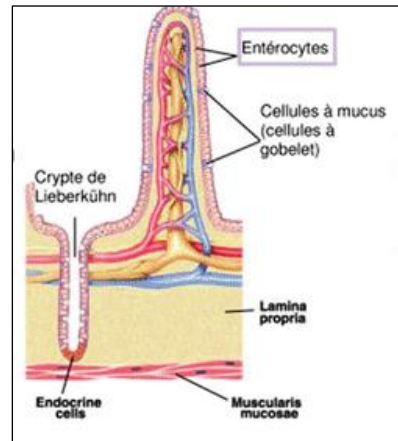


Fig.12 : structure de villosités et cryptes

I.3.2.3 Colon ou gros intestin :

C'est la partie terminale du tube digestif, situé dans l'abdomen entre l'intestin grêle et le rectum et se divise en plusieurs segments (figure 13) : le colon droit, appelé aussi colon ascendant, le colon transverse, le colon gauche, appelé aussi colon descendant, le colon sigmoïde et la partie terminale de gros intestin le rectum (Schaffler et Menche, 2004).

Dans cette partie l'épithélium est de type glandulaire avec présence de cryptes uniquement. Le chorion ne contient pas de vaisseaux lymphatiques. La musculuse contient deux couches : une couche longitudinale externe et une couche discontinue (bandelettes coliques).

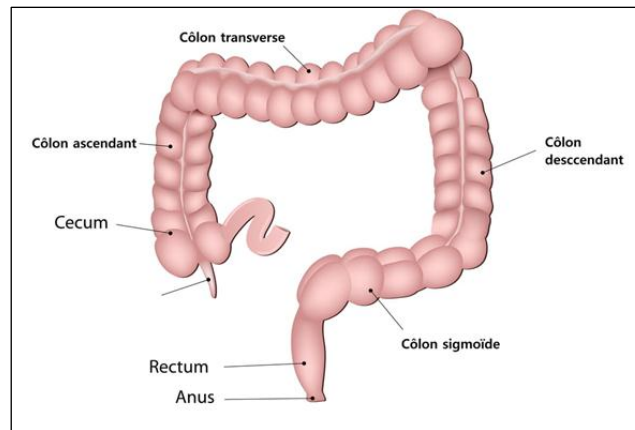


Fig.13 : Anatomie du colon et du rectum

Chapitre II :

Matériels et méthodes

II.1 Conditions générales :

Dans ce présent travail, 24 rats ont été utilisés. Les rats sont de race Wistar, de sexe mâle, d'âge adulte et d'environ 250 à 300 g de poids corporel. Les rats ont été fournis par Institut Pasteur d'Alger (IPA).

Durant toutes les expériences, les rats ont été maintenus dans un cycle régulier de lumière 12h /12h d'obscurité et une température de $(22 \pm 1) ^\circ\text{C}$. De la nourriture (céréales en granulés) et de l'eau ont été distribuées à volonté.

Les rats ont été divisés en 2 groupes (Thy+ et Thy-). Le premier groupe (Thy+) à la thyroïde intacte et le second groupe (Thy-) a subi une thyroïdectomie (ablation de la thyroïde) (voir § II.2).

15 jours après la thyroïdectomie, 6 rats de chaque groupe ont subi une contamination avec une solution d' ^{131}I (voir § II.3)

Les 6 rats restants serviront de témoins pour chaque groupe.

II.2 Opération de thyroïdectomie :

Chez le rat adulte, la glande thyroïdienne est décrite comme une glande de 3 mm de long et de 2 mm de large, d'un poids de 9 à 10 mg, lobulée, de couleur rougeâtre, localisée à la partie antérieure du cou et accolée à la trachée. Elle est composée de deux lobes latéraux et un isthme médian. La vascularisation est assurée par les artères thyroïdiennes branches de la sous-Clavière inférieure et l'innervation par le sympathique et le parasympathique (nerfs laryngés).

L'opération de thyroïdectomie a été réalisée sous anesthésie générale par voie intrapéritonéale en injectant de la Kétamine (50 mg/ml) à raison de 40 mg/kg. Après un temps de latence d'environ 10 min, le rat a été immobilisé en décubitus dorsal sur la table d'opération, la tête tournée vers l'opérateur. La région du cou a été désinfectée via une solution de Bétadine. Une incision médiane de la peau du cou sur 2,5 cm à partir de l'angle inférieur des maxillaires a été effectuée (Figure 14 a). Les glandes sous maxillaires de part et d'autre de la trachée ont été soigneusement dégagées à l'aide de pinces à disséquer. Le muscle sternothyroïdien a été sectionné sur la ligne médiane pour libérer la trachée (Figure 14b). À l'aide de l'écarteur, les deux parties du muscle ont été fixées. La thyroïde a été ainsi mise en évidence (Figure 14c). Les lobes et l'isthme médian ont été retirés très délicatement grâce à la pince à griffes. Une fois l'opération de l'extraction des lobes et de l'isthme terminée, les deux parties du muscle

sternothyroïdien ont été accolées au fil fin résorbable. La suture du tissu cutané a été effectuée avec du fil fin non résorbable. Le tissu cutané a été suturé avec du fil fin non résorbable puis le champ a été largement badigeonné à l'aide d'alcool iodé (Figure 14 d).

A la fin de l'opération, l'animal a été réchauffé et isolé en cage individuelle, et une injection de Profène® lui a été administrée chaque 6 h pendant une période de 2 jours accompagnées d'une antibiothérapie de 5 jours.

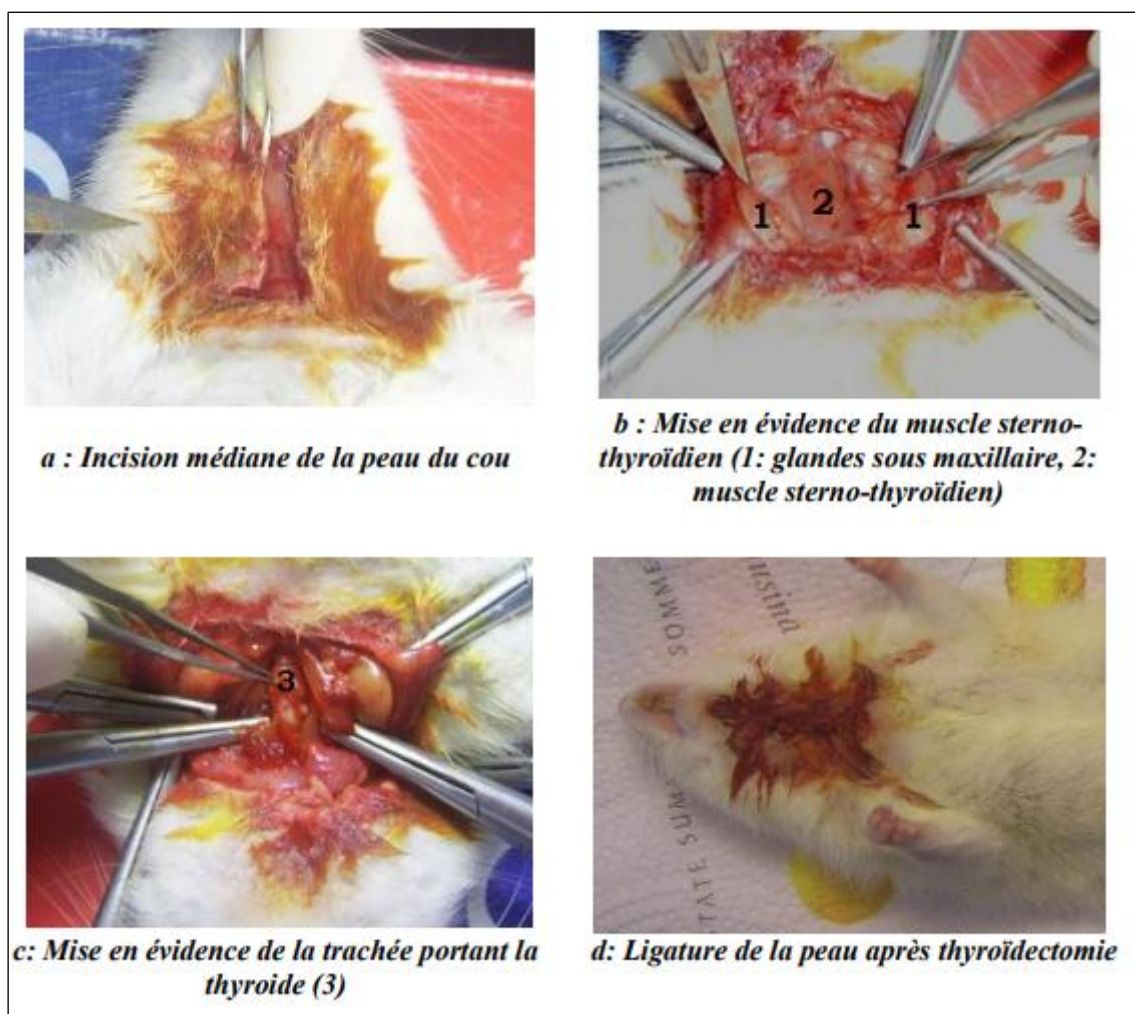


Fig. 14 : Etapes de l'opération de thyroïdectomie

II.3 Solution de contamination :

La contamination des rats a été réalisée avec une solution saline liquide d'iode I^{131} sous forme de $Na^{131}I$ (Iba moléculaire/CIS BIO France) (figure 15 a et b) d'activité volumique de 111 MBq/ml. Cette solution a été administrée via un procédé de gavage par voie orale (figure 15 c et d). Une sonde de gavage individuelle est indispensable pour chaque rat. Après

contamination, les rats sont mis dans des cages métaboliques, l'eau et la nourriture leur ont été données à volonté.

L'activité exacte incorporée à l'animal a été déterminée à partir de la différence d'activité de chaque seringue munie de sa sonde mesurée avant et après administration de la solution. Pour la mesure nous avons utilisé un activimètre CRC-15 (CAPINTEC®). En cas de régurgitation de la solution par le rat, tout le liquide est récupéré sur du papier absorbant et mesuré, son activité est soustraite de l'activité d'administration mesurée initialement.



Fig.15 : Flacon d'iode (a et b) et seringue munie de sonde (c) pour la contamination du rat par gavage (d)

II.4 Protocole expérimental (figure16) :

Comme il a été déjà cité ci-dessus, 06 rats de chaque groupe ont été contaminés à l'I¹³¹ avec une activité de 18 ± 2 MBq/rat et cette dernière correspond à l'activité utilisée en thérapie chez l'homme adulte (70 Kg) soit 100 à 150 mCi rapportée au poids de chaque rat.

Les rats contaminés sont placés dans des cages métaboliques individuelles (Tecniplast©) pendant une période de 3 mois pour la gestion des déchets radioactifs (urine et matière fécale), puis transférés en cages ordinaires individuelles pour une période de 8 mois qui correspond à une période d'environ 15 ans en âge homme [Pallav, 2013].

A la fin de cette période les rats ont subi une euthanasie (ils ont été sacrifié après les prélèvements des organe par une surdose d'anesthésie) , à savoir estomac, colon et intestin ont été prélevés sur un lit de glace, vidés, rincés et égouttés puis fractionnés et mis dans des flacons contenant du formaldéhyde.

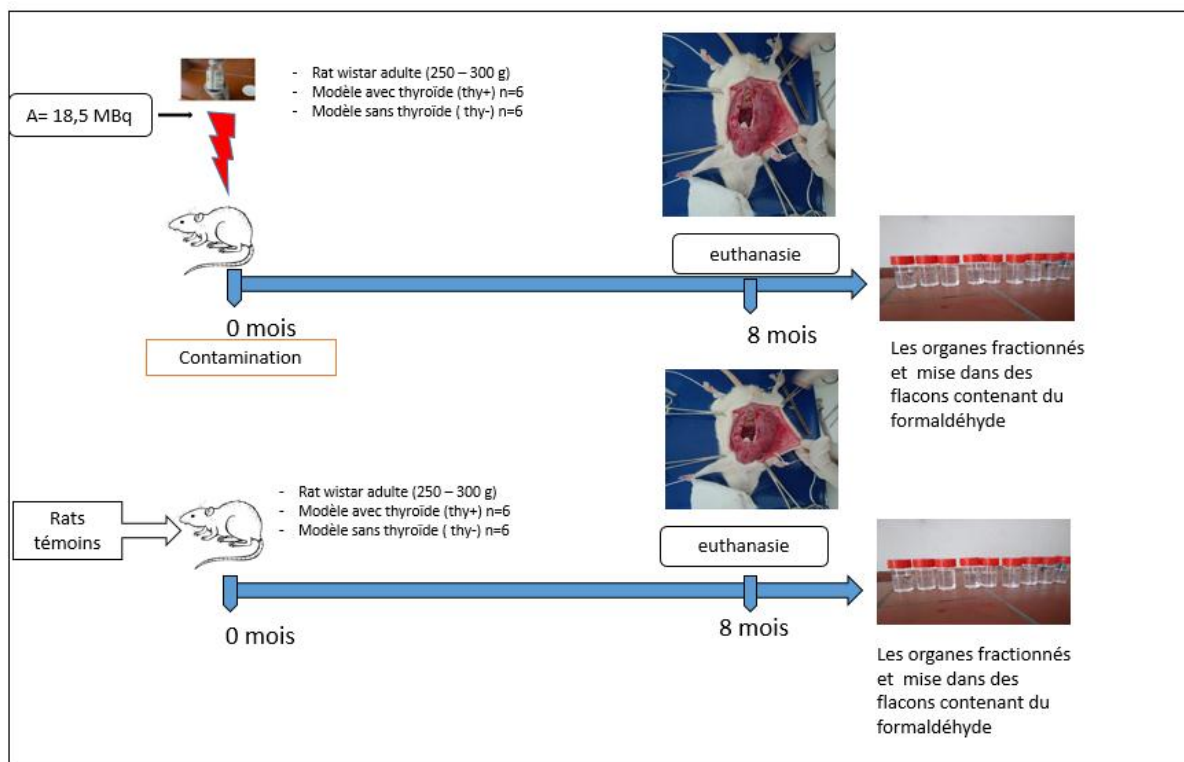


Fig.16 : Protocole expérimental utilisé pour la détermination des effets biologiques

II.5 Préparation histologique des organes :

La première étape de la préparation histologique qui a été faite au niveau du laboratoire d'Anatomo-pathologie du CHU Nafissa HAMOUD ex. PARNET a débuté par la fixation des échantillons, et cela en les plongeant dans une solution de Formaldéhyde tamponnée à 10%. La taille des échantillons détermine la quantité du fixateur et la durée de fixation. Le fixateur doit occuper un volume d'au-moins 10 fois la taille de l'organe prélevé. Dans notre cas nous avons utilisé une durée de fixation de 24h.

Après 24h de fixation les échantillons ont été retirés du fixateur et mis dans des cassettes préalablement étiquetées pour commencer l'étape de déshydratation.

II.5.1 Déshydratation :

L'étape de déshydratation est nécessaire avant de faire l'inclusion à la paraffine, elle se fait dans un automate (figure17). La déshydratation se fait en plusieurs étapes : d'abord une déshydratation progressive dans des bains d'alcool éthylique de degrés croissants jusqu'à l'alcool absolu. Puis une clarification ou éclaircissement par remplacement de l'alcool absolu par du xylène miscible à l'alcool absolu et à la paraffine et enfin une imprégnation, dernière étape qui aboutit à la substitution du xylène par la paraffine liquide.



Fig.17 : Automate de déshydratation et de substitution

II.5.2 Imprégnation :

Les cassettes ont été passées ensuite dans deux bains de paraffine portée à 56° dans une étuve, la chaleur provoque l'évaporation du solvant et sa dissolution dans la paraffine, les espaces ainsi libérés sont remplis par la paraffine. La durée de cette étape est de 2h.

II.5.3 Incubation :

Après avoir récupéré les cassettes contenant les prélèvements déshydratés et imprégnés de paraffine chaude, les cassettes ont été ouvertes et les prélèvements ont été retirés et placés dans des moules avec une orientation bien fixe de manière à obtenir des coupes transversales. Pour éviter le durcissement rapide de la paraffine durant la manipulation nous avons travaillé avec une plaque chauffante (figure 18a). Dans un premier temps une petite quantité de paraffine a été versée sur l'échantillon puis nous avons placé la partie de la cassette étiquetée sur le moule et avons procédé au remplissage du moule par la paraffine tout en appuyant dessus pour éviter les bulles d'air (figure. 18.c) ; les moules sont transférés sur une plaque réfrigérante.

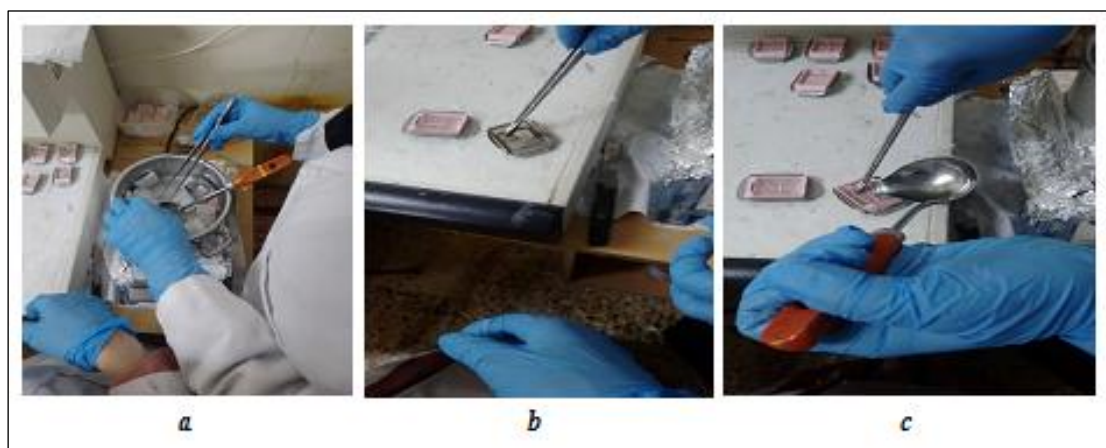


Fig. : 18 : Etapes d'incubation

II.5.4 Confection des coupes histologiques :

Une fois que les blocs de paraffine ont été préparés, à l'aide d'un microtome muni d'une lame très aiguisée on a réalisé des coupes histologiques. Le bloc a été monté dans le porte-bloc du microtome, le couteau a été réglé de manière à dresser une face de coupe nette pour enlever le surplus de paraffine. L'épaisseur de la coupe a été réglée à environ 3 à 5 μm , on commence la confection des rubans de coupes (figure 19a).

Les rubans ainsi obtenus contenant tous les fragments de la pièce, un déplissage a été réalisé en faisant flotter les rubans sur la surface d'un bain marie 46°C puis on le pose sur la lame (figure 19b). La lame a été mise dans une étuve à 50°C pour le séchage.



Fig.19. Etapes confection des coupes histologiques

II.5.4.1 Déparaffinage :

Après la confection des coupes, les lames ont été introduites dans trois bains de xylène, 10 minutes pour chacun, puis rincées à l'eau courante suivi de deux bains d'alcool 5 minutes chacun (figure 20).



Fig.20: Les trois bains de xylène et deux bain d'éthanol.

II.5.4.2 Coloration :

Une coloration à l'hématoxyline éosine est une méthode de coloration histologique, qui se compose d'un colorant nucléaire hématoxyline, et un colorant cytoplasmique l'éosine.

L'hématoxyline est un colorant cationique, dit également basique, qui a une affinité pour les éléments cellulaires chargés négativement dits basophiles, il colore le noyau en bleu /violet, en fixant sur les acides nucléiques.

L'éosine est un colorant anionique, et dit acide, qui a une affinité pour les éléments chargés positivement dits éosinophiles, il colore le cytoplasme en rose et les autres éléments cellulaires basiques en rose /rouge plus ou moins vif selon leur acidophilie.

Pour ce faire, les lames ont été mises successivement dans un bain d'hématoxyline pendant 5 minutes, rincées à l'eau du robinet, mises dans un bain d'éosine pendant 30 secondes, plongées dans de l'alcool absolu en les agitant pendant 1 minute, dans un deuxième bain d'alcool absolu pendant 2 minutes et enfin dans un troisième bain de xylène en agitant. Les lames ont été séchées.

II.5.4.3 Montage :

Les lames ont été montées avec les lamelles en utilisant une résine synthétique dont l'indice de réfraction avoisine celui du verre. On dispose alors de lames prêtes à être observées au microscope optique.

II.5.4.4 Observation :

L'observation des lames a été faite à l'aide d'un microscope photonique aux différents grossissements. Des photos ont été prises avec un microscope Leica DM-300.

Chapitre III :

Résultats et discussion

III.1 Résultats:

Dans ce qui va suivre nous allons présenter les résultats des observations au microscope photonique des coupes réalisées sur l'estomac, l'intestin et le colon chez les deux modèles de rats avec et sans thyroïde contaminés à l' ^{131}I . Ces lames seront comparées à celles des témoins pour chaque modèle. Une interprétation des résultats obtenus sera faite.

III.1.1 Estomac:

L'observation au microscope photonique des 12 lames d'échantillon du groupe témoin positif et témoin négatif a révélé une structure d'estomac bien conservée, les couches d'épithélium, de musculaire muqueuse, de sous muqueuse et de musculature sont en place et ne présentent aucune anomalie (figure 21).

Il est à noter que lors de la réalisation des prélèvements sur l'estomac, certains prélèvements ont touché la partie Corps (ou Antre) comme est le cas pour les coupes des figures (21 a et b), quant à la figure 21 (c), celle-ci correspond à un prélèvement réalisé sur la partie Fundus de l'estomac.

D'autre part, l'observation des lames des échantillons de l'estomac du groupe de rats contaminés à ^{131}I avec (Thy+) et sans thyroïde (Thy-) a révélé que, dans l'ensemble, l'architecture a été conservée. Néanmoins, on signale la présence de polynucléaires éosinophiles et neutrophiles localisés surtout au niveau de la muqueuse, qui rejoint dans certains cas la sous muqueuse avec présence de foyer inflammatoire modéré dans le cas du modèle Thy+ (figure 22). Les lames du modèle Thy-, par contre, l'inflammation est pratiquement présente sur la totalité des lames (figure 23 a), en plus de l'observation de début de fibrose sur certaines lames (figure 23 b), cette fibrose est caractérisée par la perte de la structure d'un groupe de cellules avec formation d'une structure en tache.

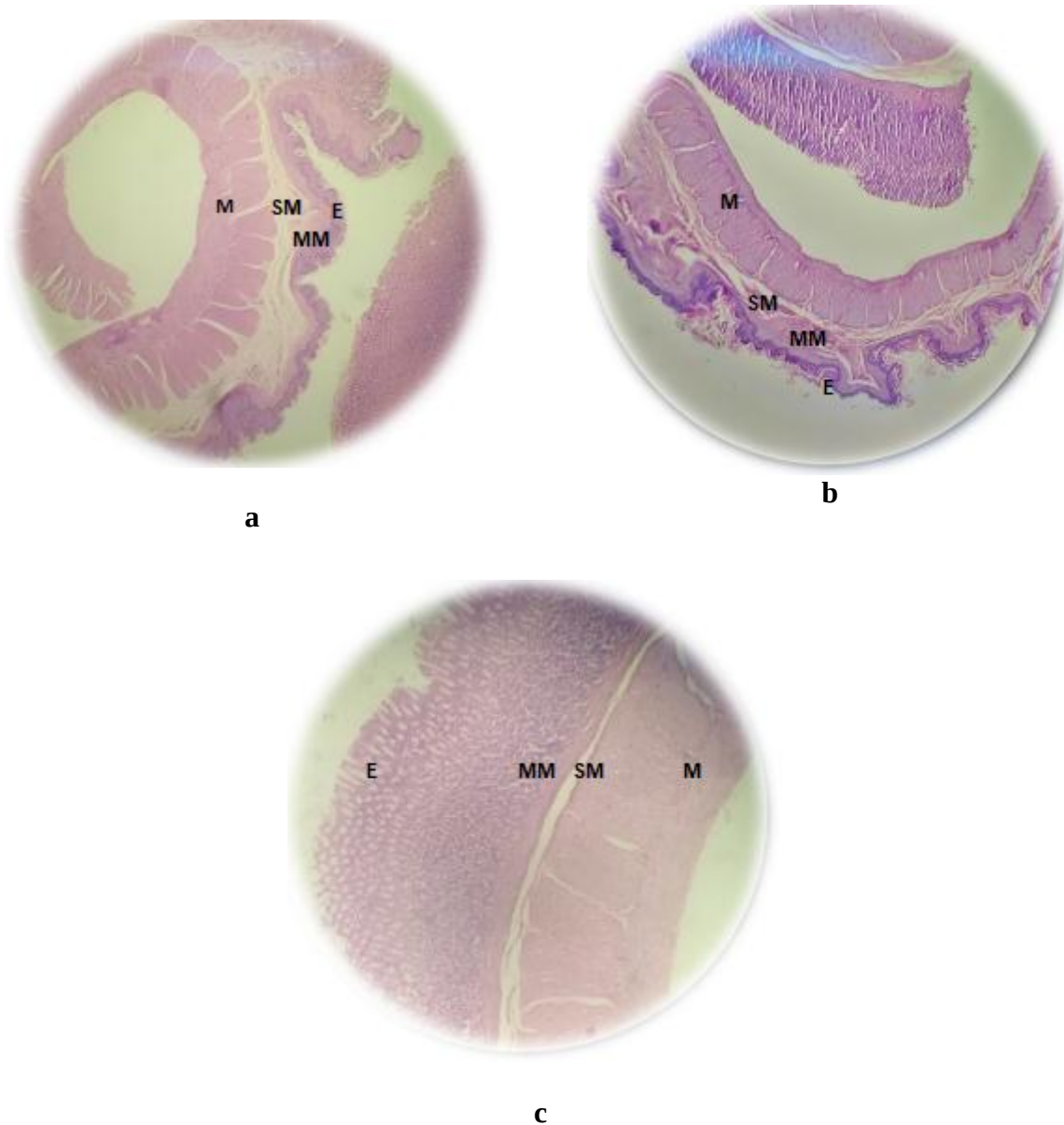


Fig.21 : Coupe transversale dans un estomac de rat colorée à l'HE. (a) : Thy+ témoin (GX4), (b) : Thy- témoin(GX4) et (c) : Thy+ témoin (GX 10) « E : epithelium, MM : musculaire muqueuse, SM : sous muqueuse et M : musculature ».

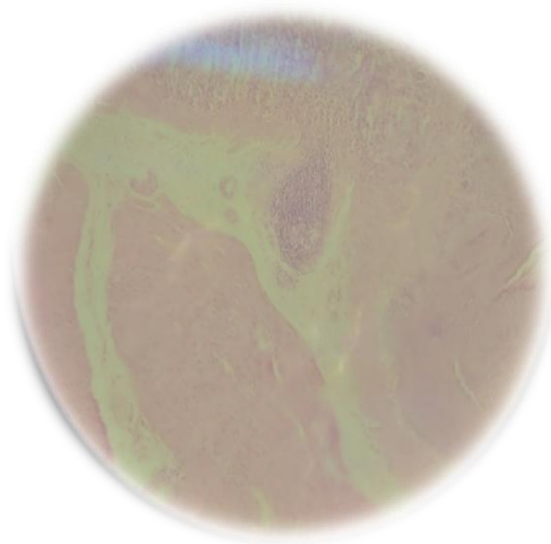
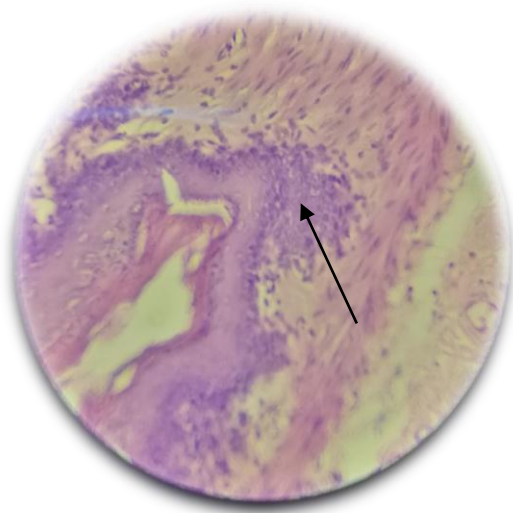
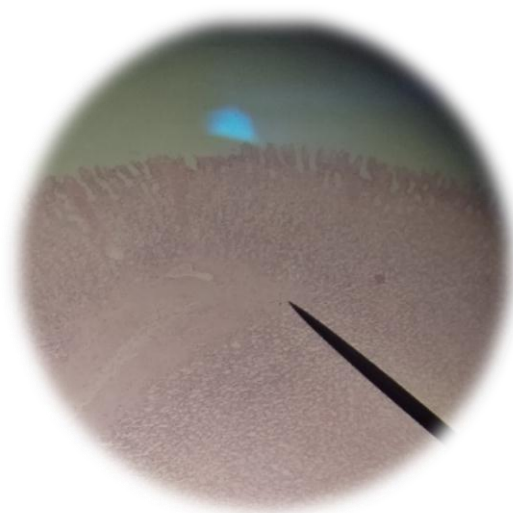


Fig.22 : Coupe transversale dans un estomac de rat contaminé à l'iode-131 avec thyroïde. GX4 (inflammation)



a



b

Fig. 23 : Coupe transversale dans un estomac de rat sans thyroïde et contaminé à l'iode-131. GX10 (a : inflammation, B : fibrose)

III.1.2 Intestin :

L'observation au microscopie photonique des 12 lames d'échantillon de l'intestin du groupe témoin positif et témoin négatif a révélé une structure bien conservée et une absence de toute anomalie (Figure 24 a et b).

D'autre part, l'observation de lames d'échantillons de l'intestin des deux groupes de rats contaminés à l' ^{131}I (Thy+ et Thy-) a révélé une présence d'inflammation qui se traduit par l'afflux massif des cellules au site de l'inflammation (figure 25 a et b). Cependant, dans les lames du modèle Thy-, l'inflammation est plus généralisée sur toute la lame.

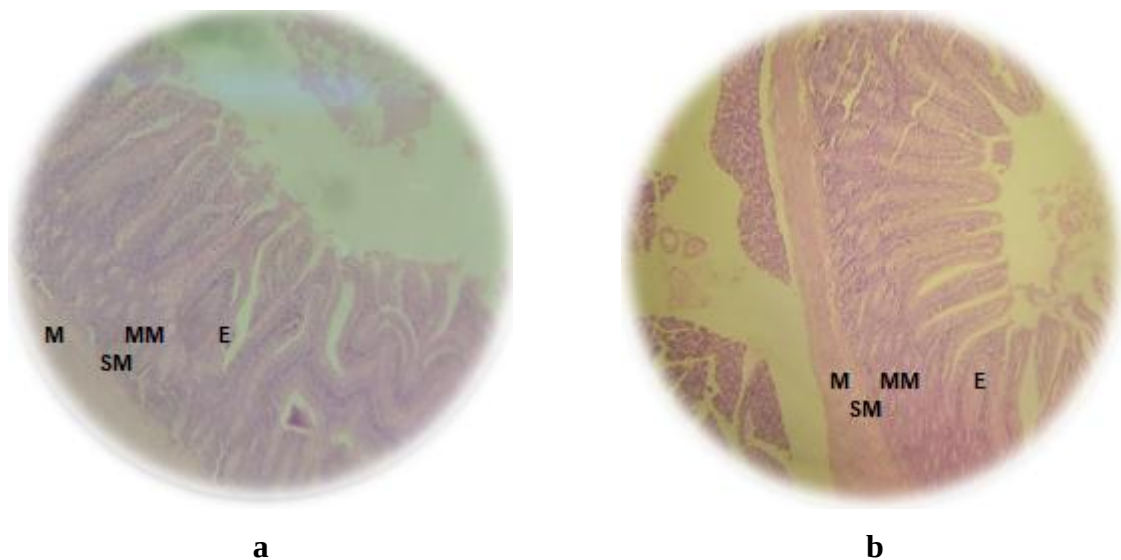


Fig. 24 : Coupe transversale dans un intestin grêle de rat coloré à l'HE. (a) : témoin Thy+ (GX10) et (b) : témoin Thy- (GX10). « E : epithelium, MM : musculaire muqueuse, SM : sous muqueuse et M : musculuse ».

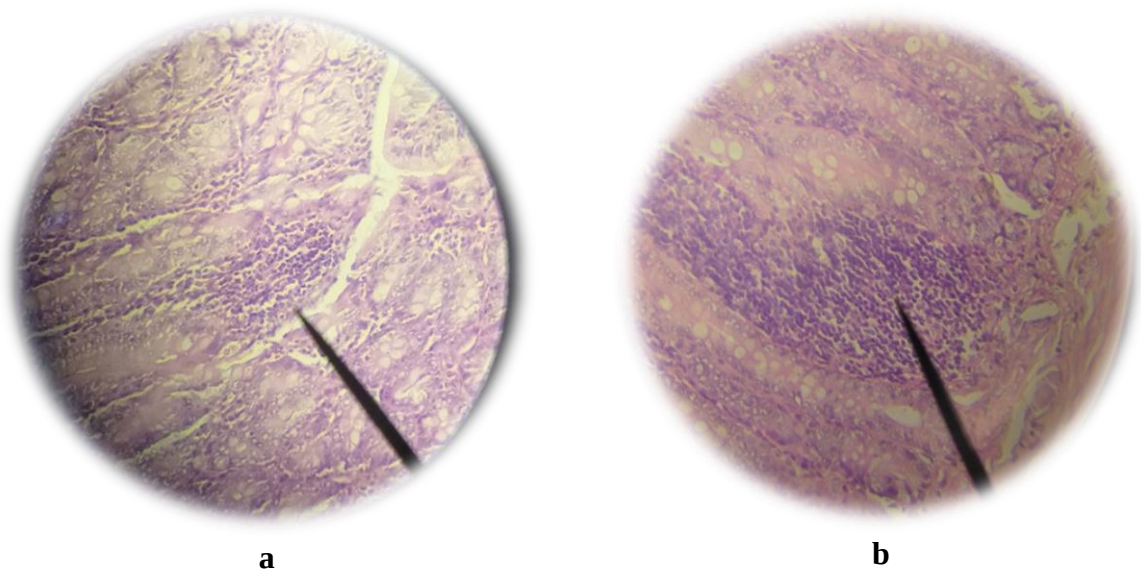


Fig.25 : Coupe transversale dans un intestin grêle de rat contaminé à l'iode-131 et coloré à l'HE avec thyroïde Thy+ (GX40) et b : sans thyroïde Thy- (GX40).

III.1.3 Colon :

L'observation au microscope photonique des 12 lames d'échantillon du groupe témoin, avec et sans thyroïde, a révélé une structure de colon bien conservée et l'absence de toute anomalie (Figure 26 a & b).

D'autre part, l'observation des lames de l'échantillon du colon du groupe de rats contaminés à l' ^{131}I avec et sans thyroïde a révélé la présence d'une inflammation avec hyperplasie (Figure 27 a et 28 a) accompagnée de l'installation de fibrose avec perte de la structure cellulaire (Figure 27 b et 28 b). Cependant, dans le cas du modèle Thy- l'inflammation et l'installation de la fibrose sont plus étendues et généralisées sur les lames.

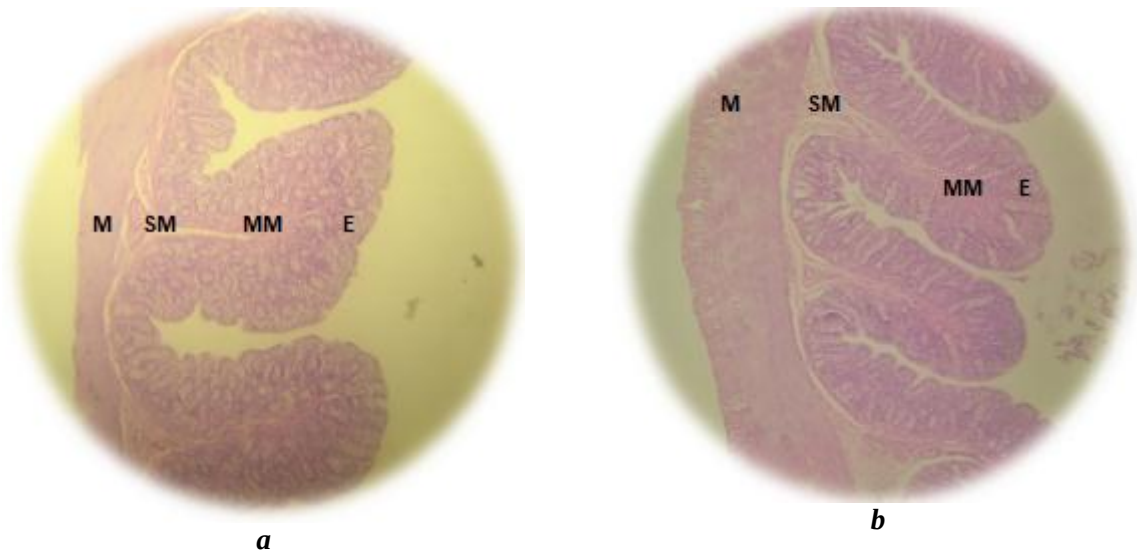


Fig. 26 : Coupe transversale d'un colon de rat coloré à l'HE, (a) : témoin Thy+ (GX10), (b) : témoin Thy- (GX10). « E : epithelium, MM : musculaire muqueuse, SM : sous muqueuse et M : musculuse ».

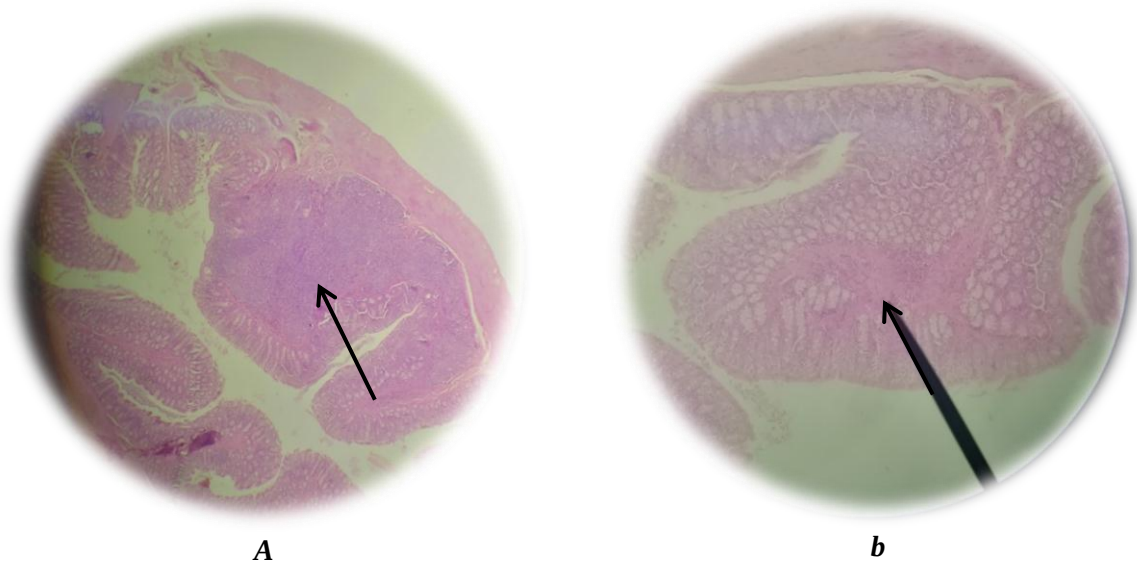


Fig.27 : Coupe transversale dans un colon de rat contaminé à l'iode-131 avec thyroïde (a) : inflammation. (b) : installation de fibrose. (GX10).

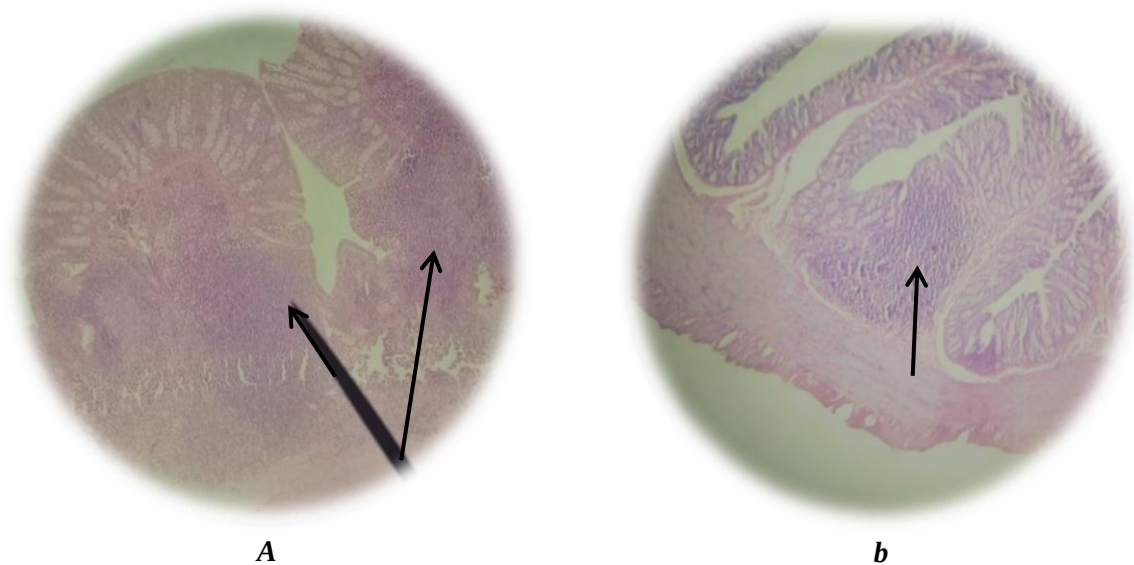


Fig. 28 : Coupe transversale dans un colon de rat sans thyroïde et contaminé à l'iode-131. a : inflammation, b : installation de fibrose. (GX10).

III.2. Discussion :

Le traitement à l' ^{131}I est administré par voie orale sous forme de gélule ou de liquide. Une fois que l' ^{131}I est ingéré, il est rapidement absorbé par l'estomac et l'intestin grêle. Il pénètre ensuite dans la circulation systémique où il est concentré et sécrété par muqueuse gastrique active [Özcan & Özkiliç, 2003 ; Nostrand, 2006].

Les travaux de Mezaguer *et al.*, montrent qu'après une contamination orale, les concentrations les plus élevées de l' ^{131}I ont été observées dans l'estomac dès les premières heures. Après quelques temps, les deux compartiments estomac et intestin présentaient pratiquement les mêmes charges en ^{131}I . Cela témoigne de l'absorption de l'iode au niveau gastrique et intestinal. D'autre part, les mêmes auteurs ont rapporté qu'une concentration non négligeable a été fixée par les parois de l'estomac et de l'intestin chez les deux modèles en présence et en absence du compartiment thyroïdien. Cependant, la quantité fixée par les parois de l'estomac est 4 à 6 fois plus importante que celle fixée par l'intestin [Mezaguer *et al.*, 2019]. Ces résultats ont été expliqués par la présence de protéine de type récepteurs NIS (Sodium Na Iodure Symporter), récepteurs responsables de la capture et du transport de l'iode [Bou Nader, 2014]. De plus et dans la même optique, il semblerait que l'estomac soit le deuxième organe après la thyroïde à recevoir la plus importante dose en ^{131}I [Mezaguer *et al.*, 2019].

Comme très bien documenté par Wyszomirska, les rayonnements ionisants agissent avec les tissus et causent des dommages cellulaires en terme de trois mécanismes consistant en des

radicaux libres ou un dommage direct aux protéines dans les phases physiques, biologiques et chimiques dans les voies de contrôle et de réparation de l'ADN [Wyszomirska, 2012] . L'¹³¹I émet des rayonnements β et γ et une fois que l'iode radioactif est introduit dans l'organe, il commence à irradier tous les tissus sans exception. Selon la sensibilité des cellules aux rayonnements ionisants les dégâts sont enregistrés.

Dans notre étude, nous avons observé la présence d'infiltrats inflammatoires denses (neutrophiles, lymphocytes et macrophages) avec une atteinte structurelle par l'installation de la (fibrose) dans la muqueuse des trois parties du tube digestif à savoir l'estomac, l'intestin et le colon chez les deux modèles avec et sans thyroïde.

Il a été rapporté dans la littérature qu'une des caractéristiques des lésions radio-induites précoces est la présence d'un important infiltrat inflammatoire, riche en neutrophiles (Buell et *al.*, 1989). Les lésions radiques sont également caractérisées par une activation Le recrutement des leucocytes circulants sur le site inflammatoire est directement issu de la cascade inflammatoire et il est coordonné par l'expression locale de molécules chimio-attractantes et de molécules d'adhésion [Molla et *al.*, 2003]. Ces mécanismes ont aussi été décrits au niveau musculaire dans l'iléon de rat après irradiation [Linard et *al.*, 2003].

persistante des fibroblastes en myofibroblastes.

L'irradiation induit également une augmentation excessive des eicosanoïdes (dont les prostaglandines). Ces médiateurs endogènes de la réaction inflammatoire sont responsables de la vasodilatation, de l'augmentation de la perméabilité vasculaire, de la thrombose et de la chemotaxie observées après exposition aux rayonnements ionisants [Michalowski, 1994]. Cependant, la synthèse des prostaglandines au niveau intestinal joue un rôle important dans la restauration de l'épithélium après irradiation [Cohn et *al.*, 1997; Weaver et *al.*, 2001]. Des inhibiteurs non-sélectifs des cyclooxygénase (COX) réduisent la survie des cellules souches après irradiation [Cohn et *al.*, 1997].

D'autre part, il a été rapporté qu'une irradiation à forte dose au corps entier aux environs de 5Gy induisait une diminution du nombre d'entérocytes et de cellules de la lamina propria 3 jours après exposition [Brennan et *al.*, 1998]. La rupture de la barrière intestinale rend l'intestin perméable aux bactéries et aux antigènes luminaux. L'inflammation radio-induite va alors être amplifiée par la présence de ces pathogènes, et par conséquent modifier les capacités de transport de l'épithélium [Mac Naughton, 2000]. Dans notre cas, cette rupture de

la barrière intestinale n'a pas pu être observée à cause de la courte durée entre l'irradiation et l'observation.

L'infiltration par les cellules de l'inflammation est alors permanente et les myofibroblastes vont rester activés et vont être responsables de la sécrétion de cytokines fibrogéniques et du dépôt de matrice extracellulaire à l'origine de la fibrose radio-induite [Martin et *al.*, 2000]. De ce fait, la présence de la fibrose pourrait témoigner de l'inflammation radique et de celle produite suite à la rupture de la barrière.

On terminera par dire que, dans le cadre de notre travail, les dégâts observés semblent avoir plus d'ampleurs dans le modèle sans thyroïde comparé au modèle avec thyroïde. Les résultats de cette étude pourront être exploités par les praticiens pour le suivi sanitaire des malades après une thérapie à l'iode.

Conclusion

Dans ce mémoire, nous avons présenté notre travail qui constitue une contribution dans l'étude des effets biologiques suite à une contamination à l' ^{131}I sur les différentes parties du tube digestif chez deux modèles de rat Wistar avec et sans thyroïde.

Le modèle sans thyroïde a été utilisé dans le but de mimer l'opération de radiothérapie suite à un cancer de la thyroïde qui nécessite une ablation totale ou partielle de cet organe.

Etant donné que la contamination à l' ^{131}I est réalisée par voie orale, le tube digestif avec ses différents compartiments est la première barrière à être irradiée. Ajouter à cela, la richesse de la paroi de l'estomac en récepteurs qui favorisent l'accumulation de ce radionucléide. Ces arguments nous ont encouragés à entamer ce modeste travail. A cette fin, nous avons contaminé deux séries de rats, avec et sans thyroïde, avec une solution d'iode d'activité équivalente à celle utilisée chez l'homme en radiothérapie convertie au poids de chaque rat. Une fois contaminés, les rats ont été mis en cages métaboliques pendant une période de huit mois ce qui correspond à une durée beaucoup plus longue chez l'homme. Une série de rats témoins, avec et sans thyroïde, a été lancée en parallèle.

Huit mois après contamination, les rats ont été euthanasiés, les organes du tube digestif ont été retirés et le protocole de l'obtention de lames histologiques a été établi avec comme coloration à l'hématoxyline éosine.

La comparaison des observations faites sur les lames traitées à l'iode -131 (Thy^+ et Thy^-) comparées à celles des témoins, pour chaque modèle, a révélé que :

- Les lames de l'estomac, pour le modèle Thy^+ ont montré une présence modérée d'inflammation, alors que pour le modèle Thy^- , celle-ci est constatée sur la totalité des lames en plus de l'installation de fibrose sur certaines.
- Les lames de l'intestin, pour le modèle Thy^- ont montré une présence d'inflammation plus généralisée que sur les lames du modèle Thy^+ .
- Pour les lames du colon, la présence d'une inflammation avec hyperplasie accompagnée de l'installation de fibrose a été constatée dans les deux cas. Tandis que dans le cas du modèle Thy^- , cette inflammation ainsi que l'installation de la fibrose ont été plus étendues et généralisées.

A l'issu de ces observations, le modèle sans thyroïde (Thy⁻) semble présenter plus de dégâts suite à la contamination.

En perspective, il serait souhaitable de compléter tous ces résultats par une coloration des lames au trichrome et effectuer le dosage des paramètres du stress oxydatif et celui des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α et IL-6, afin de confirmer l'origine de l'inflammation observée.

Sur le plan mécanistique, il serait souhaitable de lancer des études en biologie moléculaire pour comprendre les mécanismes d'action induisant les perturbations observées dans notre étude.

Enfin, il est important de signaler que les résultats obtenus dans le cadre de notre étude peuvent être exploités par les praticiens pour le suivi sanitaire des malades après une thérapie à l'iode.

A

- Abd el djabar M., et Abdelli M. (2009) De la radiothérapie a la radioprotection application au calcul shielding dans le cas du cancer Anti-cancer CAC d'Oron-Misserghine. Diplôme de Magister. Université Mohamed Boudiaf d'Oron :150p.
- Arnoud Y. LPSC Grenoble ; Interaction rayonnement matière .2007.

B

- Bal C1.S. Padhy A.K. (2015). Radioiodine remnant ablation: a critical review. World. J. Nucl. Med. 14 : 144–155.
- Bensasson R., Land E.J., Truscott T. G. (1993). Light and ionizing radiation: generation of excited states and radicals. Excited States and Free Radicals in Biology and Medecine, Oxford University Press, 249–289.
- Benvenga S.,Guarneri F. (2018). Homology of pendrin, sodium.iodide symporter and apical iodide transporter. Front Biosci (Landmark Ed). 23 :1864-1873.
- Bou Nader M. (2014). Rôle du Symporteur Sodium Iodure NIS dans la carcinogenèse non-thyroïdienne. Thèse de doctorat université. Paris-sud, France : 140p.
- Brennan PC, Carr KE, Seed T, McCullough JS. (1998). Acute and protracted radiation effects on small intestinal morphological parameters. Int J Radiat Biol 73, 691-698.
- Buell MG..Harding RK. (1989). Proinflammatory effects of local abdominal irradiation on rat gastrointestinal tract. Dig Dis Sci 34, 390-399.
- Buinbat A., Bonnin R., Deloche et Laoeyre C. (1999). Cent ans après la radioactivité, le rayonnement d'une découverte. Edition EDP science.
- Boquet A. Physique nucléaire et radioprotection. 1^e édition. EDP Sciences, 2019.

C

- CCSN, Commission canadienne de sûreté nucléaire. Introduction to Radiation. Décembre 2012.
- Ceccarelli C., Canale D., Vitti P. (2008). Radioactive iodine (131I) effects on male fertility. Curr. Opin. Urol. 18 : 598–601.
- Cooper D.S. Doherty G.M., Haugen B.R., Kloos R.T., Lee S.L., Mandel S.J., Mazzaferri E.L., McIver B., Pacini F., Schlumberger M., Sherman S.I., Steward D.L., Tuttle R.M. (2009). Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 19 : 1167–214.
- Cordoliani Y.S. (2002). Interaction des rayonnements ionisants avec la matière. Feuilles de radiologie 42 N°5 : 437-441.
- Cressier C. (2010) Synthèse et Evaluation de Nouveaux Dérivés Organiques et Organométalliques Contre les Effets des Rayonnements Ionisants.Thèse de doctorat. Université Toulouse III - Paul Sabatier, France :340p.
- Chevrel J.P., Dumas J.L., Guérard J.P., Levy J.B. - Anatomie général, cours+exos,7ème édition Masson., 2000, 208 p.

- Cohn SM ;Suzanne Schloemann,; Tessner ;K Seibert; et William F. Stenson.1997. Crypt Stem Cell Survival in the Mouse Intestinal Epithelium Is Regulated by Prostaglandins Synthesized through Cyclooxygenase-1. Department of Medicine, Washington University School of Medicine, and G.D. Searle, St. Louis, Missouri 63110.

B

- Dioh M. (1998). Impact de la carence iodée sur l'état clinique et biologique d'adolescentes enceintes vivant dans une zone d'endémie goitreuse et leurs nouveau-nés. Thèse de doctorat Université Cheikh Anta Diop de Dakar : 174 p.

F

- Fréneau A. (2018) Etude comparative des effets moléculaires et cellulaires induits par des rayonnements X de différentes énergies. Thèse de doctorat de l'Université Paris- Saclay, France :196p.

G

- Gauthier V. (2004). Approche comparée de la carence en iode chez l'homme et les ruminants. Thèse d'exercice, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse France : 140 p.
- Galle, P, Paulin, R. Radiobiologie, radiopathologie.2000. Editions Masson; Paris (France) : 256 p. ISBN 2-225-85636-2.
- Goodhead D., Belli M., Mill A. J., Bance D. A., Allens, L. A., Hall, S. C., et al. (2009). Direct Comparison between protons and alpha-particles of the same LET: I. Irradiation methods and inactivation of asynchronous V79, HeLa and C3H 10T1/2 cells. Int. J. Radiat. Biol. 61 : 611-624.
- Gresser V H. (2004). Pathologie professionnelle liée aux rayonnements ionisants : a propos de 7 observations. Thèse de doctorat, faculté Henri Pointcaré Nancy1, France : 180 p.
- Gueorguiev S., (2010). Petite histoire de l'iode et du goitre (Evolution de 1820 a 1922. Thèse de doctorat université de Limoges. France :129 p.
- Guénard H. Digestion. Physiologie humaine. Ed Pradel 2001. 9 :413-417.

H

- Hoeijmakers, J. H. (2001). Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. Nature, 411(6835), 366–374. <https://doi.org/10.1038/35077232>

I

- INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION,Radiation Protection-Performance Criteria for Service Laboratories Performing Biological Dosimetry by Cytogenetics, ISO, Geneva 2004, ISO 19238.
- IRSN (Institut de Radioprotection et de sureté Nucléaire). FICHE RADIONUCLEIDE sur l'iode 131. 01/08/2001. 1^{er} édition.
- IRSN (Institut de Radioprotection et de sureté Nucléaire). Guide Risques radioactifs et Radioprotection. 2018 .2e édition.

- INRS. (2006). Iode (FT 207) - Fiche toxicologique. Consulté le décembre 2018, sur : http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FI CHETOX_207.
- Institut de radioprotection et de santé nucléaire. Radioprotection : Radionucléides, iode-131. ED4300 (octobre 2009).

K

- Kamina P. (2009). Anatomie clinique. 3ème édition. Paris : Maloine. 234 p.

L

- Leite S. Effets des rayonnements ionisants sur des biomolécules en solution : vers une caractérisation des dommages à l'échelle moléculaire. Chimie-Physique [physics.chem-ph]. Université Sorbonne Paris Cité, 2017. Français. ffNNT : 2017USPCD025ff.
- Le Guen B., Schlumberger M. (2016). Iodes radioactifs. Pathologie professionnelle et de l'environnement. 16-002- J-10 : 1-11.
- Leggett R.W. (2010). A physiological systems model for iodine for use in radiation protection. Radiat. Res. 174 : 496–516.
- Luster M., Clarke S.E., Dietlein M., Lassmann M., Lind P., Oyen W.J., Tennvall J., Bombardieri E. (2008). Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 35 : 1941–159.
- Lullman-rauche R. (2008). Histologie. 1ère édition. Bruxelles : De boeck. 391 p.
- Linard C, Ropenga A, Vozenin-Brotons MC, Chapel A, Mathe D. 2003. Abdominal irradiation increases inflammatory cytokine expression and activates NF-kappa B in rat ileal muscularis layer. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. 285:G556–G565.

M

- Mac Dowell L. (2003). Minerals in animal and human nutrition. San Diego: Academic Press. 660 p. ISBN: 9780444529152.
- MacNaughton WK (2000). Review article: new insights into the pathogenesis of Radiation-induced.
- Marcel S.P., Junak D.H., Lassmann M., Dietlein M., Luster M. (2010) EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 37: 2218–2228.
- Marieb E.N. (2010) – Anatomie et physiologie humaines : France, Pearson Education. 9ème édition. 1504.
- Marieb, E.N. (2000). Biologie humaine anatomie et physiologie. 6ème édition. Bruxelles : De boeck. 413p.
- Martin M, Delanian S, Sivan V, Vozenin-Brotons MC, Reisdorf P, Lawrence D, Lefaix JL (2000). [Radiation-induced superficial fibrosis and TGF-alpha 1]. Cancer Radiother 4, 369-384.
- Mahadevane V. Anatomy of Stomach Surgery. 2017.

- Merageur M. (2019) Étude des effets biologiques suite à une exposition interne à l'iode-131. Thèse de doctorat. Ecole nationale supérieure kouba, Algérie : 111p.
- Meier D.A., Brill D.R., Becker D.V., Clarke S.E., Silberstein E.B., Royal H.D., Balon H.R. (2002). Procedure guideline for therapy of thyroid disease with (131) iodine. J. Nucl. Med. 43: 856–61.
- Molla M ; Gironella M ; Miquel R ;Tovar V ;Engel P ; Biete A ;Pique JM ;Panés J. (2003). Relative roles of ICAM-1 and VCAM-1 in the pathogenesis of experimental radiation-induced intestinal inflammation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57, 264-273.
- Michalowski A S. (1994) .On radiation damage to normal tissues and its treatment. II. Anti-inflammatory drugs 33(2): 139-57.

N

- Nostrand DV. Side effects of 131I for ablation and treatment of well-differentiated thyroid carcinoma. In: Wartofsky L, Nostrand DV, (Eds.). Thyroid Cancer A Comprehensive Guide to Clinical Management. (2nd edn), Humana Press, 2006 ; pp. 459-485.

O

- Özcan Z, Özkiliç H. İyi diferansiye tiroid kanserlerinin tedavi ve takibinde nükleer tıbbın rolü. T Klin J Endocrin 2003 ; 1 : 37-45.4.

P

- Perrin M.L ; Thomassin A ; Gaillard-Lecanu E ; Chambrette V ; Renot J. (DPHD, 1er édition) 2001.
- Podgorsak E.B. (2005). Radiation Oncology Physics. A Handbook for Teachers and Students. IAEA Library Cataloguing in Publication Data : 696 p.
- Pouzoulet F. Contribution of new cytogenetic techniques in the estimations of old irradiations in retrospective biological dosimetry. Oct 2007. These cancerologie .Universitaire de Medecine, Le Kremlin-Bicetre CEDEX (France):163p.

S

- Schaffler A., Menche N. (2004) – Anatomie Physiologie Biologie. Système digestif, nutrition et métabolisme. 2ème Ed Maloine. 454.
- Souza Rosário P.W., Alvarenga Fagundes T., Villas-Boas Fagundes A.S., Barroso Á.L., Lamago Rezende L., Lanza Padrão E., Guimarães V.C., Horta A.C., S. Purisch. S. (2005). Ovarian Function after Radioiodine Therapy in Patients with Thyroid Cancer. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 113(6) : 331-333.

T

- Taieb J., Pernote S. le cancer de l'estomac. Fondation arc pour la recherche sur le cancer .2014.
- Tamer A., Gheita A., Samar M., Fawzy A., Ahmed A Kandeel b, Hossam M., Sjogren K. (2011). Syndrome and fibromyalgia after radioiodine therapy in cancer thyroid patients. The Egyptian Rheumatologist. 33 : 107–112.

- The Merck Index 12e éd. (1996). 375.
- Tortora J., Derrickson B. Principe d'anatomie et de physiologie 4ème édition Boeck.2007.24 :986.
- Tubiana M ; Dutreix J ; Wambersie A. RADIOBIOLOGIE.1986. Ed Hermann: Paris.

U

- Underwood E.J. and Suttle N.F. (2001): Iodine, p.343-374. The mineral nutrition of livestock, 3rd ed. (reprinted with corrections). CAB International, Wallington, UK. PB ISBN 0 85199 557 8; 624 p.

W

- Wyszomirska A. Iodine-131 for therapy of thyroid diseases. Physical and biological basis. Nucl Med Rev Cent East Eur 2012; 15: 120-123.
- <http://www.aquaportall.com/>
- http://www.aismt36.com/images/pdf/pdf_risques/12_rayonnements_ionisants_2012.pdf
- <http://www.chimix.com/an17/concours17/gene8.html>

Abstract:

Iodine-131 (^{131}I) is one of the most frequently used radionuclides for diagnosis and therapy of thyroid diseases (90% of all therapies in nuclear medicine). In the case of thyroid cancer, it is administered to eliminate the residual postoperative microscopic tumor foci, and the residual normal thyroid tissue for early detection of recurrence.

In order to optimize the patient protection, it is important to evaluate the long-term biological effects of ^{131}I treatment on non-target organs. For that, the comparative behavior of ^{131}I concentration into animal models has been investigated in a previous work. The aim of this work is to use an experimental animal model to study some biological effects in the digestive tract induced by ^{131}I contamination, and especially histological effects.

Appropriate activities of iodine has been administrated in two models of Wistar rats, with (Thy^+) and without thyroid (Thy^-). Eight months later, they were sacrificed and histological effects on some digestive tract tissues have been studied.

Observations show the appearance of various disturbances ranging from presence of immune system cells to inflammation and fibrosis. These results can be used by doctors for patients follow-up after iodine therapy.

Résumé :

L'iode-131 (^{131}I) est l'un des radionucléides les plus fréquemment utilisés pour le diagnostic et la thérapie des maladies thyroïdiennes (90 % de toutes les thérapies en médecine nucléaire). Dans le cas du cancer de la thyroïde, il est administré pour éliminer les foyers tumoraux microscopiques résiduels postopératoires, ainsi que le tissu thyroïdien normal résiduel pour la détection précoce des récidives.

Afin d'optimiser la protection du patient, il est important d'évaluer les effets biologiques à long terme du traitement à l' ^{131}I sur les organes non ciblés. Pour cela, le comportement comparatif de la concentration de ^{131}I dans des modèles animaux a été étudié dans des travaux antérieurs. L'objectif du présent travail est d'utiliser un modèle animal expérimental pour étudier certains effets biologiques dans le tractus digestif induits par la contamination par l' ^{131}I , et notamment les effets histologiques.

Des activités appropriées d'iode ont été administrées à deux modèles de rats Wistar, avec (Thy^+) et sans thyroïde (Thy^-). Huit mois plus tard, ils ont été sacrifiés et les effets histologiques sur certains tissus du tube digestif ont été étudiés.

Les observations montrent l'apparition de diverses perturbations allant de la présence de cellules du système immunitaire à l'inflammation à la fibrose. Ces résultats peuvent être utilisés par les médecins pour le suivi des patients après une thérapie à l'iode.

ملخص:

اليود-131 (^{131}I) هو واحد من النويدات المشعة الأكثر استخداما في تشخيص وعلاج أمراض الغدة الدرقية (90% من جميع العلاجات في الطب النووي). في حالة سرطان الغدة الدرقية، يتم إعطاؤه لإزالة بؤر الورم المجهرية المتبقية بعد الجراحة، وكذلك أنسجة الغدة الدرقية الطبيعية المتبقية للكشف المبكر عن النكوص.

من أجل تحسين حماية المريض، من المهم تقييم الآثار البيولوجية طويلة الأجل الناتجة عن العلاج باليود-131 على الأعضاء غير المستهدفة. لهذه الغاية، قمنا بدراسة السلوك المقارن لتركيز ^{131}I في نماذج حيوانية في عمل سابق. أما هذه الدراسة فهي تهدف إلى استخدام نموذج حيواني تجريبي لمحاولة فهم كيفية حدوث بعض الآثار البيولوجية في الجهاز الهضمي الناجم عن التلوث بـ ^{131}I ، ولا سيما الآثار النسيجية.

تم إعطاء كميات اليود المناسبة لطرابين من فئران Wistar، بغدة درقية (Thy^+) وبدون غدة درقية (Thy^-). بعد ثمانية أشهر، تمت التضحية بهم ودُرست الآثار النسيجية على أنسجة معينة من الجهاز الهضمي.

أظهرت التجارب ظهور اضطرابات مختلفة تتراوح بين وجود خلايا الجهاز المناعي إلى الالتهاب والتليف. ويمكن للأطباء استغلال هذه النتائج في إطار متابعة المرضى الذين تلقوا علاجاً باليود.