

Sujet : Rôle des macrophages dans le développement des lésions pulmonaires après irradiation stéréotaxique

Thématique : biologie

Mots clés : irradiation stéréotaxique, poumon, macrophage

Laboratoire IRSN : Laboratoire de radiobiologie des expositions médicales (LRMed) – Fontenay-aux-Roses (92)

Description : La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est l'alternative thérapeutique de choix pour les patients atteints de cancer bronchique primitif de stade localisé et médicalement inopérables. Elle permet un contrôle local de plus de 90 % à 3 ans. Le principe de l'irradiation stéréotaxique est d'utiliser des mini-faisceaux convergeant au volume cible, avec une précision balistique qui réduit considérablement le volume de tissus sains irradiés et permet la mise en place de protocoles en hypofractionnement sévère avec l'utilisation de très fortes doses par fraction (doses dites ablatives, de 6 à 20 Gy par fraction). Néanmoins, malgré la qualité du ciblage, les patients développent des effets secondaires pulmonaires (pneumopathie radique de type inflammatoire ou fibreux). Les mécanismes cellulaires et moléculaires d'initiation et de progression des lésions pulmonaires induites par de fortes doses de radiations ionisantes, sur de très faibles volumes, restent encore mal connus. La réponse tissulaire aux rayonnements ionisants se caractérise par une perte cellulaire et la mise en place d'un processus pro-inflammatoire évoluant vers un processus cicatriciel. Le dysfonctionnement endothélial radio-induit (apoptose cellulaire et modifications phénotypiques de l'endothélium) participe au recrutement leucocytaire et au développement inflammatoire et fibreux. Les macrophages sont des acteurs reconnus des processus fibreux et sont retrouvés au sein des tissus irradiés. En particulier, une alvéolite macrophagique et l'infiltration du parenchyme pulmonaire par des macrophages sont retrouvées dans des modèles d'irradiation thoracique chez la souris.

Récemment au laboratoire, nous avons mis en place un modèle d'irradiation stéréotaxique pulmonaire chez la souris, permettant de se rapprocher des conditions cliniques lors de l'application des nouveaux protocoles de radiothérapie des cancers broncho-pulmonaires de stade précoce. D'après nos observations, les dommages tissulaires après irradiation stéréotaxique pulmonaire chez la souris sont associés à un envahissement à type de macrophages spumeux en écharpe autour de la lésion focale et alvéolite à macrophages spumeux et hémositérocytes. Si les macrophages ont été associés aux dommages pulmonaires radio-induits dans des modèles précliniques d'exposition thorax entier, peu de données existent en ce qui concerne l'irradiation stéréotaxique.

Le but du projet de thèse est de caractériser le rôle des macrophages dans le développement des lésions radiques pulmonaires après irradiation stéréotaxique chez la souris. Le projet s'articulera autour d'expérimentation essentiellement in vivo (irradiations, scanners, prélèvements, anatomopathologie, immunohistochimie) mais également in vitro sur cellules primaires isolées de

poumons de souris. L'objectif final sera de mettre en évidence une possibilité d'action thérapeutique ciblée sur les macrophages afin de limiter la progression des lésions radiques pulmonaires.

Compétences et diplôme demandés : Titulaire d'un Master 2 Compétences en expérimentation animale/histologie/immunohistologie. Âge limite : 26 ans sauf dérogation.

Tutrice : Agnès FRANCOIS

Contact : Transmettre CV + lettre de motivation à Agnès FRANCOIS, 01 58 35 80 45,
agnes.francois@irsn.fr