

formation des lésions et à la fibrose? Quelles cellules sont impliquées dans l'apparition et la progression des lésions?

Les expériences et les analyses histologiques conduites par Jérémie Lavigne et Frédéric Soysouvanh répondent à la deuxième question: ils démontrent que trois types de cellules contribuent à ces processus: des cellules épithéliales –cellules du tissu qui protège les alvéoles pulmonaires– des cellules endothéliales vasculaires, celles qui tapissent l'intérieur des vaisseaux sanguins, et des macrophages, les cellules du système immunitaire.

SENESCENCE CELLULAIRE

Mais par quels mécanismes y participent-elles? Depuis quelques années, les scientifiques s'intéressent à l'un d'entre eux: la sénescence, cet état de vieillissement de la cellule, caractérisé par l'arrêt complet et irréversible de la division cellulaire. C'est un puissant mécanisme suppresseur de tumeurs, mais sa persistance peut devenir délétère pour les tissus environnants. Car, bien que les tissus ne se régénèrent plus, les cellules sénescents peuvent provoquer la sécrétion de facteurs pro-inflammatoires et des réactions immunitaires qui pourraient contribuer à l'apparition tardive de lésions. La présence de sénescence avait déjà été observée au sein de lésions induites par irradiation sur des tissus sains, mais sans que l'on puisse établir qu'elle était à l'origine de la fibrose.

Pour explorer cette hypothèse, Frédéric Soysouvanh s'est intéressé plus particulièrement au rôle de la sénescence induite par le rayonnement sur les trois types de cellules qu'ils ont identifiées. Il a pour cela étudié des souris transgéniques qui permettent de

IMPACT SUR LA TUMEUR

Parallèlement à l'étude des effets de la radiothérapie stéréotaxique sur les tissus sains du poumon de la souris, l'IRSN étudie, grâce à l'approche préclinique développée chez la souris, l'impact sur les cellules tumorales pour augmenter l'efficacité de ce traitement. Avec l'équipe du Pr Éric Deutsch, radiothérapeute à Gustave Roussy, et celle d'Alexandre Boissonnas, immunologiste au Centre d'immunologie de la Pitié-Salpêtrière, il participe à un projet financé par l'INCa, focalisé sur le rôle de certaines cellules immunitaires (dont les macrophages) dans la réponse de la tumeur au traitement. Avec l'idée d'utiliser, le cas échéant, les stratégies de ciblage du système immunitaire contre les cellules tumorales.

détecter par bioluminescence les cellules sénescents. Il a utilisé le modèle développé au sein du laboratoire sur la plateforme SARRP pour les soumettre à une irradiation stéréotaxique provoquant des lésions. Résultat, qu'il s'agisse d'une dose unique de 90 Gy ou d'une dose fractionnée en 5 fois 20 Gy, l'imagerie en bioluminescence révèle bien la présence de cellules sénescents dans le volume pulmonaire irradié de 3 x 3 mm² et autour de la lésion. Par des analyses histologiques l'équipe a montré que la sénescence des trois types de cellules –épithéliales, endothéliales et macrophages– persiste jusqu'à 21 mois après l'irradiation. Mieux encore, ces analyses montrent que la quantité de cellules sénescents augmente à mesure que la fibrose s'installe, suggérant un lien.

Ces avancées prometteuses, ainsi que d'autres résultats sur le système immunitaire obtenus par l'équipe, poussent le laboratoire à focaliser ses recherches sur le rôle particulier des macrophages. Plusieurs études précliniques ont décrit l'importance de ces cellules à la fois dans la réponse de la tumeur et dans celle des tissus sains qui suit une radiothérapie conventionnelle mais très peu de données sont disponibles après radiothérapie stéréotaxique. Ces premiers résultats indiquent donc que ces cellules immunitaires sont une piste de recherche intéressante et une cible potentielle pour de futures stratégies de limitation des effets secondaires des radiothérapies. Et plus globalement pour optimiser l'effet du traitement sur la tumeur (voir encadré « Impact sur la tumeur »). Toutes ces données acquises sur la souris ne sont évidemment pas directement transposables à l'homme. Mais ce sont des connaissances indispensables pour poser les jalons de ces stratégies thérapeutiques futures qui visent à la fois à limiter les lésions aux tissus sains et à augmenter l'efficacité anticancéreuse de la radiothérapie. ■

NOTES

- > La fibrose pulmonaire radio-induite est une accumulation excessive de matrice extracellulaire, notamment des collagènes qui envahissent la zone irradiée et impactent la capacité respiratoire.

RÉFÉRENCES

- > <https://www.irsn.fr/FR/Larecherche/outils-scientifiques/installations-moyens-experimentaux/irradiateur-SARRP/Pages/irradiateur-SARRP.aspx>
- > Lung stereotactic arc therapy in mice: Development of radiation pneumopathy and influence of HIF-1α endothelial deletion. Lavigne J. et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol 104, p 279-290, 2019
- > Stereotactic Lung Irradiation in Mice Promotes Long-Term Senescence and Lung Injury, Int J Radiat Oncol Biol Phys, Soysouvanh F. et al. Vol. 106, p. 1017-1027, 2020
- > Preclinical Model of Stereotactic Ablative Lung Irradiation Using Arc Delivery in the Mouse: Effect of Beam Size Changes and Dose Effect at Constant Collimation, Bertho A. et al., Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 107, pp. 548-562, 2020

qui permet de réaliser des images de la souris avec une résolution de 200 µm et de cibler une structure anatomique particulière de l'animal avec une précision de 0,2 mm. Le traitement est planifié en temps réel en fonction de ces images grâce à un logiciel de planification de traitement intégré à l'appareil: l'instrument peut irradier l'endroit ciblé dans un volume de taille variable allant de 0,5 mm de diamètre (collimateur circulaire) à 10 mm x 10 mm² (collimateur à champ carré).