

Mise au point d'un modèle animal de dégénérescence tissulaire radio-induite et conceptualisation de la thérapie cellulaire

Phulpin B^{1,2}, Tran N³, Gallet P², Marie PY⁴, Poussier S⁴, Leroux A⁵, Graff P⁶, Bravetti P⁷, Merlin JL², Dolivet G^{1,2}

¹ Unité de Chirurgie cervico-faciale et dentaire, Département de Chirurgie oncologique, Centre Alexis Vautrin, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

² Unité de Biologie des Tumeurs, EA4421 SIGReTO UHP-Nancy Université, Centre Alexis Vautrin, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

³ Ecole de Chirurgie, Faculté de Médecine, UHP-Nancy Université, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

⁴ INSERM U961, Faculté de Médecine, UHP-Nancy Université, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

⁵ Département d'Anatomopathologie, Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

⁶ Département de Radiothérapie, Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

⁷ Département de Chirurgie buccale, Faculté d'Odontologie, Nancy, France

Contexte : La radiothérapie est une thérapeutique antinéoplasique efficace qui, cependant, induit des séquelles aiguës et tardives affectant les tissus sains inclus dans le volume irradié. D'une façon générale, le processus lésionnel se caractérise par une ischémie vasculaire, une apoptose cellulaire et une fibrose cicatricielle (Stone et al. 2003).

Lors d'une étude clinique, la transplantation de tissu adipeux dans le territoire irradié (technique de Coleman) a entraîné une amélioration clinique, confirmée par des données histologiques (Phulpin et al. 2009). Ces améliorations pourraient être induites par les cellules souches mésenchymateuses médullaires (CSMMs) contenues dans le tissu adipeux. Les CSMMs ont une capacité intrinsèque à promouvoir l'angiogenèse et une implication dans les processus naturels de réparation tissulaire.

Matériels et méthodes : Afin de mettre au point un modèle animal de dégénérescence tissulaire radio-induite, les membres inférieurs des rats Wistar adultes ont été irradiés avec une monodose de 30 Gy ou 50 Gy. Des analyses séquentielles à long terme (10 mois), basées sur l'observation macroscopique et l'imagerie médicale non invasive (scintigraphie osseuse ^{99m}Tc-HDP) ont été réalisées. Ces données ont été corrélées à des études histologiques, immunohistologiques et à l'expression des principaux médiateurs impliqués par immunoanalyse et par Western Blot.

Une thérapie cellulaire par autogreffe de CSMMs a été réalisée chez 8 rats ayant des défauts osseux authentifiés. Trois mois après l'irradiation, les CSMMs (2×10^6 cellules) préalablement marquées à l'oxyde d'indium (¹¹¹In) ont été implantées dans le fût diaphysaire du tibia. La co-localisation du greffon CSMMs/défaut de captation osseuse a été déterminée par une double scintigraphie ^{99m}Tc/¹¹¹In pendant une semaine. Une scintigraphie osseuse ^{99m}Tc-HDP a été réalisée 2 mois après la thérapie cellulaire.

Résultats : Après irradiation, tous les animaux ont développé des effets secondaires aigus et tardifs, dose et temps dépendants. Après 50 Gy, les animaux ont présentés des lésions caractéristiques de l'ostéoradionécrose. La perfusion et la captation osseuse en ^{99m}Tc-HDP ont également diminués de manière dose et temps dépendants. Des lésions histopathologiques ont été retrouvées dans tous les tissus inclus dans les champs d'irradiation. Les tissus irradiés présentaient un état inflammatoire chronique (l'IL-2, l'IL-1 α et le TNF- α étaient significativement augmentés), ainsi qu'une expression accrue du GM-CSF et du VEGF.

Après thérapie cellulaire, le pourcentage de CSMMs persistant dans la zone d'injection était de 70% après 2 heures, 40% après 2 et 7 jours. Une augmentation significative de la perfusion et de la captation osseuse en ^{99m}Tc-HDP a été retrouvée au 2^{ème} et au 7^{ème} jours post-greffes mais elle avait disparu 2 mois plus tard.

Conclusion : Cette investigation préclinique sur un modèle murin constitue une étape essentielle dans l'évaluation du traitement des lésions tissulaires radio-induites par thérapie cellulaire. Dans l'hypothèse où l'implantation de CSMMs dans les territoires lésés limiterait la dégradation tissulaire, une étude clinique randomisée pourrait être envisagée.

Correspondance : b.phulpin@nancy.fnclcc.fr