

Offre de thèse CIFRE : Caractérisation phénotypique et fonctionnelle des interactions macrophages–lymphocytes B dans la néphropathie lupique

Contexte scientifique et définition du sujet

La néphropathie lupique (NL) affecte jusqu'à 40 % des patients atteints de lupus érythémateux systémique et demeure une cause majeure de morbidité et de mortalité. Si le rôle systémique des lymphocytes B (LB) dans la production d'auto-anticorps est bien connu, leur contribution locale dans le rein est encore mal comprise. Nos données préliminaires issues de cytométrie de masse imagée suggèrent que, dans les NL, des infiltrats immunitaires riches en macrophages et lymphocytes B s'organisent spécifiquement dans le compartiment tubulo-interstitiel distal. Nous faisons l'hypothèse que les macrophages délivrent aux LB des signaux spécifiques (BAFF, APRIL, CXCL13, CD80/CD86...) favorisant une activation extra-folliculaire et une différenciation en plasmocytes en dehors de structures lymphoïdes tertiaires organisées.

Plan de la thèse

Le projet s'articule autour de deux axes complémentaires :

1. Analyses phénotypique et transcriptomique de biopsies rénales de patients atteints de néphropathie lupique

Des biopsies rénales issues de trois cohortes cliniques de NL (classes III et IV, n=30) seront étudiées afin de caractériser le profil phénotypique des macrophages et des lymphocytes B infiltrants. L'imagerie multiplexée (Orion) et la transcriptomique spatiale (Visium HD) permettront de préciser leur organisation dans le tissu et de modéliser leurs interactions ligand–récepteur. Cette approche permettra de générer des hypothèses mécanistiques sur les voies de signalisation impliquées dans la coopération macrophages–LB.

2. Reconstitution fonctionnelle des interactions macrophages / LB *in vitro*

Un modèle de co-culture sera mis en place à partir de macrophages humains différenciés *in vitro* à partir de monocytes et de lymphocytes B isolés soit de donneurs sains, soit de patients atteints de lupus. Ce système offrira la possibilité d'explorer la dynamique fonctionnelle des interactions macrophages–LB observées *in situ*. Plus spécifiquement, nous chercherons à :

- Déterminer la capacité des macrophages à induire la différenciation des LB en plasmocytes, ainsi que leur influence sur la production d'immunoglobulines,
- Évaluer l'impact réciproque des LB sur le phénotype et la plasticité des macrophages,
- Caractériser le microenvironnement cytokinique par des approches multiplexées (ELISA automatisé, plateforme Ella),
- Évaluer l'effet de modulations pharmacologiques ciblées (par ex. blocage de BAFF, APRIL ou des molécules de co-stimulation) sur l'activation extra-folliculaire des LB et le remodelage macrophagique.

En combinant analyses tissulaires et approches fonctionnelles, ce travail apportera de nouvelles connaissances sur les interactions macrophages–LB dans la néphropathie lupique.

Environnement scientifique au laboratoire et collaborations

La thèse se déroulera au sein de l'unité Inserm U1227 – LBAI (Lymphocytes B, auto-immunité et immunothérapies), rattachée à l'Université de Bretagne Occidentale et implantée au CHU de Brest. L'unité rassemble cliniciens, biologistes et chercheurs autour de deux objectifs communs : mieux comprendre le rôle des LB dans l'auto-immunité, et favoriser l'essor des immunothérapies ciblées grâce à une meilleure stratification des patients, une compréhension approfondie des mécanismes d'action et le développement d'outils de prédiction de la réponse thérapeutique.

Le laboratoire offre un environnement scientifique dynamique et collaboratif, avec un accès privilégié à des cohortes cliniques, des technologies de pointe (cytométrie spectrale, imagerie multiplexée Hyperion/Orion, transcriptomique spatiale Visium HD ...) et de nombreuses collaborations nationales et internationales.

Le projet s'appuie sur des collaborations nationales (Marseille, Martinique, etc.) et sur des cohortes cliniques bien caractérisées (COLUPUS, entre autres).

Profil recherché

- L'étudiant(e) devra être titulaire d'un Master 2 en immunologie ou biologie cellulaire.
- I(e)l dispose également de bonnes connaissances en immunologie cellulaire, avec idéalement une expérience en cytométrie et/ou en culture cellulaire.
- I(e)l est également de nature motivée, pro-active, autonome, rigoureuse, curieuse et aime prendre des initiatives.
- Un bon niveau d'anglais scientifique est également demandé.
- Des notions en bio-informatique ou analyses unicellulaires/spatiales seraient un plus.
- L'étudiant(e) bénéficiera d'un encadrement rapproché et bienveillant, favorisant l'autonomie et la formation progressive aux approches expérimentales avancées.

Conditions pratiques

- Directeur de thèse : Pr Arnaud Uguen
- Encadrement : Dr Bettacchioli Eléonore
- Date de début : fin d'année 2025
- Durée et financement : Contrat CDD 36 mois / Thèse CIFRE en partenariat avec Sanofi

Candidature

A envoyer avant le **18/09/2025** :

- CV détaillé,
- Lettre de motivation,
- Coordonnées d'au moins deux référents académiques.

À adresser à : Pr Arnaud Uguen (arnaud.uguen@chu-brest.fr), Dr Eléonore Bettacchioli (eleonore.bettacchioli@chu-brest.fr), ainsi qu'aux responsables de l'unité de recherche : Divi Cornec (divi.cornec@chu-brest.fr), Sophie Hillion (sophie.hillion@univ-brest.fr)