

Stage de Master

6 mois à partir de février 2027

Validation de méthodes d'IRM quantitative multiparamétrique pour détecter et quantifier l'hypoxie tumorale sur un modèle tumoral expérimental

Contexte scientifique :

Les tumeurs de la sphère ORL représentent un 7ème de l'ensemble des tumeurs humaines et parmi elles de l'ordre de 20% seront induites par une infection par le papilloma virus (HPV) [Augustin, 2020]. Ces tumeurs se situent essentiellement au niveau des amygdales et présentent un bien meilleur pronostic (85% de survie globale à 5 ans après radiothérapie) que leurs équivalents induits par une consommation tabagique et/ou alcoolique exagérée. Par ailleurs, jusqu'à 25% des tumeurs ORL présentent un défaut d'oxygénation (appelées tumeurs hypoxiques) qui les rend plus résistante à la radiothérapie. Actuellement, la détection de l'hypoxie tumorale demande la réalisation d'un examen TEP avec un traceur spécifique peu disponible en France, et ne peut se faire en routine clinique. Il a été récemment démontré dans une étude américaine que pour ces tumeurs induites par le virus HPV et qui étaient bien oxygénées, une dose de radiothérapie réduite de moitié était aussi efficace et bien moins toxique (moins de trouble de la déglutition, meilleure qualité de vie) [Huang, 2025].

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) représente une alternative particulièrement prometteuse en raison de sa haute résolution spatiale, de sa capacité à analyser la tumeur dans son ensemble et de son aptitude à acquérir des informations multiparamétriques permettant une caractérisation complète des tissus [Mesny, 2024].

Nous avons développé et breveté une méthode d'IRM quantitative, incluant la rOEF (fraction d'extraction d'oxygène relative), qui reconstitue des cartographies paramétriques dans lesquelles, la valeur de chaque voxel correspond à une mesure quantitative reproductible au cours du temps, indépendante du protocole d'acquisition ou de la marque de l'instrument. Toutefois, la cartographie du rOEF estimé nécessite une validation par rapport aux méthodes de référence actuelles, telles que la coloration au pimonidazole [Bussink, 2003].

Dans ce contexte, notre projet vise à valider sur un modèle de petit animal une signature spécifique de l'hypoxie tumorale par IRM, modalité d'imagerie bien plus disponible en France que l'imagerie TEP.

Ce projet sera conduit par CREATIS et le Centre Léon Bérard (service de radiothérapie). Une poursuite en thèse de doctorat pourra être envisagée.

Adéquation avec les thématiques du Labex :

Le sujet concerne le cancer qui est l'un des deux domaines prioritaires d'application de PRIMES. Les méthodes d'imagerie multiparamétriques développées et exploitées qui seront mises en œuvre à 11,7T entrent dans les thèmes du WP2. Par ailleurs, la corrélation espérée entre rOEF et concentration de pimonidazole permettra de réaliser des études cliniques rétrospectives et prospectives multicentriques de l'hypoxie tumorale par IRM pour personnaliser la prescription de la dose de radiothérapie, ce qui correspond à une application directe dans le domaine de la clinique à laquelle le medical board devrait être particulièrement sensible.

Objectifs :

Dans ce contexte, les objectifs du stage seront de :

- Réaliser un protocole IRM préclinique expérimental sur un modèle murin préclinique (10 animaux) avec une inhalation contrôlée de carbogène (mélange gazeux composé de 95 % d'oxygène et 5 % de dioxyde de carbone) pour induire des réponses hémodynamiques et métaboliques reproductibles.
- Adapter le protocole pour réaliser un suivi par IRM de la réponse induite et analyser les résultats

- Reconstruire les cartographies IRM et en particulier rOEF à partir de la plateforme AWESOMME (<https://covid.creatis.insa-lyon.fr/awesomme/>) [Diot-Dejonghe, 2024]
- Après obtention de la DAP revue par le comité d'éthique, réaliser une première étude sur une douzaine de souris xénogreffée et avec injection de pimonidazole
- Assurer l'interface avec la plateforme d'immuno-histochimie.
- Réaliser l'analyse statistique des résultats et établir les corrélations
- En fonction de l'avancée du projet, réaliser une seconde étude sur une groupe d'une douzaine de souris après inhalation contrôlée de carbogène et injection de pimonidazole.
- Afin de permettre une corrélation entre IRM et anatomopathologie, impression en 3D de moules tumoraux personnalisés (méthode déjà en place).

Lieu du stage :

Ce stage sera réalisé majoritairement sur le site du campus LyonTech-La Doua au laboratoire CREATIS avec des visites régulières sur le site du Centre Léon Bérard.

Profil et compétences du candidat recherché :

- Physicien/ne ou étudiant en bioingénierie avec des bonnes compétences en imagerie du vivant et histologique/chimique.
- Maîtrise d'outils de programmation ou de prototypage
- Volonté de s'investir dans le domaine médical et de travailler dans un milieu interdisciplinaire
- Autonomie, dynamisme
- Bon niveau oral et écrit en anglais

Références bibliographiques :

Augustin J, Outh-Gauer S, Mandavit M, Lépine C, Broudin C, Hans S, Péré H, Badoual C. Study of the Human Papillomavirus (HPV) prevalence in head and neck carcinomas in a French monocentric cohort of 372 patients. *Ann Pathol.* 2020 Sep;40(5):401-410. doi: 10.1016/j.annpat.2020.01.005.

Bussink J, Kaanders JH, van der Kogel AJ. Tumor hypoxia at the micro-regional level: clinical relevance and predictive value of exogenous and endogenous hypoxic cell markers. *Radiother Oncol.* 2003 Apr;67(1):3-15. doi: 10.1016/s0167-8140(03)00011-2.

Diot-Dejonghe T, Leporq B, Bouhamama A, Ratiney H, Pilleul F, Beuf O, Cervenansky F. Development of a Secure Web-Based Medical Imaging Analysis Platform: The AWESOMME Project. *J Imaging Inform Med.* 2024 Oct;37(5):2612-2626. doi: 10.1007/s10278-024-01110-0

Huang W, Li N, Zhu S, Zhang Y, Song X, Zhang B, Yan H, Tian J, Wang K, Zhang S. Imaging hypoxia for head and neck cancer: current status, challenges, and prospects. *Theranostics.* 2025 Jul 11;15(16):8012-8030. doi: 10.7150/thno.112781. eCollection 2025.

Mesny E, Leporq B, Chapet O, Beuf O. Towards tumour hypoxia imaging: Incorporating relative oxygen extraction fraction mapping of prostate with multi-parametric quantitative MRI on a 1.5T MR-linac. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2024 Mar;68(2):171-176. doi: 10.1111/1754-9485.13626.

Contacts :

Les candidatures, composées d'un CV détaillé, des relevés de notes et classements des formations suivies et d'une lettre de motivation mettant en avant les adéquations du parcours et des compétences du candidat, sont à adresser à : olivier.beuf@creatis.insa-lyon.fr, benjamin.leporq@creatis.insa-lyon.fr et benoit.allignet@lyon.unicancer.fr.