Contrat doctoral

36 mois à partir de janvier 2026

Développement des méthodes APT-CEST en IRM pour l'imagerie moléculaire du cancer

Lieu de la thèse et partenariat :

A Lyon au Centre Léon Bérard | Centre de lutte contre le cancer, hôpital cancer Lyon au sein des départements d'imagerie diagnostique et de radiothérapie ainsi que sur le site du campus LyonTech-La Doua du Centre de Recherche en Acquisition et Traitement de l'Image pour la Sante | CREATIS dans le cadre d'un partenariat et d'un financement d'une thèse CIFRE avec la société Siemens Healthineers France.

Contexte scientifique :

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une modalité non invasive de référence en oncologie, permettant d'obtenir des informations anatomiques et fonctionnelles. Cependant, les séquences classiques (T1, T2, diffusion, perfusion) ne reflètent qu'indirectement les processus biologiques sous-jacents. Les besoins cliniques actuels poussent à développer des méthodes d'imagerie moléculaire capables de détecter les changements biochimiques liés au métabolisme tumoral, à la prolifération cellulaire ou à la réponse thérapeutique. Le transfert de saturation par échange chimique (CEST, Chemical Exchange Saturation Transfer) est une technique IRM émergente qui permet d'exploiter l'échange de protons entre macromolécules ou certains métabolites et l'eau pour générer un contraste spécifique. Parmi les variantes du CEST, la séquence APT (Amide Proton Transfer) cible spécifiquement les protons amide présents dans les protéines mobiles et les peptides, qui sont souvent surexprimés dans les tissus tumoraux. L'APT-CEST permet ainsi de détecter des altérations du microenvironnement tumoral sans recours à un agent de contraste exogène.

Malgré son potentiel, la méthode APT-CEST reste encore peu utilisée en clinique du fait de certaines limitations : Faible rapport signal/bruit (SNR) ; Sensibilité aux variations de champs magnétiques (B0, B1) ; Influence de mécanismes confondants comme les effets MT (« magnetization transfer ») ou NOE (nuclear Overhauser effect) ou impossibilité de dissocier clairement les effets de la concentration des protons échangeables de leur taux d'échange, protocole long et dépendant. Ces contraintes nécessitent le développement de nouvelles approches robustes, reproductibles, et standardisées pour une intégration dans les protocoles cliniques.

Objectifs :

Dans ce contexte, les objectifs de la thèse sont de développer et valider une méthodologie d'IRM fondée sur l'APT-CEST permettant une détection sensible et spécifique des altérations moléculaires tumorales.
Les étapes prévisionnelles du projet sont :

- Revue de la littérature, prise en main des séquences APT-CEST existantes (3T et 7T), simulations numériques
- Optimisation expérimentale sur fantômes et modèles animaux, développement de pipelines de traitement
- Optimisation des paramètres d'acquisition APT-CEST (puissance, durée, offset de saturation)
- Intégration d'algorithmes de correction des artefacts liés à B0/B1 et aux effets parasites
- Implémentation de modèles de déconvolution multi-composantes (Lorentzien, modèle à deux pools, etc.)
- Acquisition sur modèles animaux de tumeurs (xénogreffes, modèles génétiquement modifiés)

- Intégration des données multiparamétriques et corrélations histologiques et biochimiques (expression des protéines, pH intra/extracellulaire)
- Études longitudinales pour le suivi de thérapies ciblées ou immunothérapies et validation statistique
- Mise en œuvre du protocole sur des patients atteints de tumeurs solides (cancer du sein)
- Comparaison avec les séquences IRM conventionnelles et métaboliques (DWI, spectroscopie, TEP)
- Évaluation de la faisabilité, robustesse, et valeur diagnostique du protocole APT-CEST
- Traitement semi-automatique des cartes CEST via Python/MATLAB
- Implémentation de techniques d'apprentissage automatique pour la classification tumorale ou la prédiction de réponse

Profil et compétences du candidat recherché :

- Physicien/ne ou spécialiste du traitement de l'image (segmentation, recalage d'image) avec des bonnes compétences en imagerie et en physique. Des connaissances en apprentissage automatique seraient un plus.
- Maitrise d'outils de programmation ou de prototypage (Matlab et Python)
- Volonté de s'investir dans le domaine médical et de travailler dans un milieu interdisciplinaire
- Intérêt pour la recherche translationnelle en oncologie
- Autonomie, dynamisme
- Bon niveau oral et écrit en anglais en particulier scientifique

Retombées attendues

- Nouveaux protocoles d'imagerie fonctionnelle non invasive pour le diagnostic et le suivi thérapeutique des cancers
- Outils analytiques robustes pour une quantification fiable du signal APT
- Publications scientifiques dans des revues d'imagerie et d'oncologie
- Brevets éventuels pour les innovations méthodologiques
- Transfert clinique dans les hôpitaux partenaires

Mots clefs : Imagerie médicale, IRM quantitative, caractérisation tumorale, interactions moléculaires, apprentissage automatique.

Références bibliographiques :

1. Ward, K.M. and Balaban, R.S. (2000). Determination of pH using water protons and chemical exchange dependent saturation transfer (CEST). Magnetic Resonance in Medicine, 44(5), 799‑802.
2. Cai, K., Haris, M., Singh, A., Kogan, F., Greenberg, J.H., Hariharan, H., Detre, J.A., Reddy, R. (2012). Magnetic resonance imaging of glutamate. Nature Medicine, 18(2), 302–306.
3. Zhao, J.M., Har-el, Y., McMahon, M.T., Zhou, J., Sherry, A.D., Sgouros, G., Bulte, J.W.M., van Zijl, P.C.M. (2008). Size-induced enhancement of chemical exchange saturation transfer (CEST) contrast in liposomes. Journal of the American Chemical Society, 130(15), 5178‑5184.
4. Zhou J, Zaiss M, Knutsson L, et al. Review and consensus recommendations on clinical APT-weighted imaging approaches at 3T: Application to brain tumors. Magn Reson Med. 2022;88(2):546-574. doi:10.1002/mrm.29241

Candidatures :

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 par rapport au sujet proposés, sont à adresser à frank.pilleul@unicancer.fr, paul.nobre@creatis.insa-lyon.fr helene.ratiney@creatis.insa-lyon.fr.