

**ULTRASONS FOCALISÉS ET IRRADIATIONS FOCALISÉES POUR DES TRAITEMENTS DE RADIO-
IMMUNOTHÉRAPIE EFFICACES DES GLIOMES DE HAUT GRADE.**

**FOCUSED ULTRASOUNDS AND FOCUSED IRRADIATIONS FOR EFFICIENT RADIO-
IMMUNOTHERAPY TREATMENTS OF HIGH-GRADE GLIOMAS**

Etablissement **Université Grenoble Alpes**

École doctorale **ISCE - Ingénierie pour la Santé la Cognition et l'Environnement**

Spécialité **BIS - Biotechnologie, instrumentation, signal et imagerie pour la biologie, la médecine et l'environnement**

Domaine Scientifique **Physique**

Unité de recherche **Grenoble Institut des Neurosciences**

Encadrement de la thèse **Jean-François ADAM**

Financement du 02-11-2026 au 01-11-2029 *origine* **Idex-RI**

Cotutelle CANADA

Début de la thèse le **1er novembre 2026**

Date limite de candidature (à 23h59) **7 octobre 2026**

Grands défis sociétaux

Santé

Mots clés - Keywords

Ultrasons focalisés, Radiothérapie, Immunothérapie, gliomes, Imagerie médicale, physique médicale
focused ultrasounds, radiotherapy, immunotherapy, gliomas, medical imaging, medical physics

Description de la problématique de recherche - Project description

Les gliomes de haut grade restent la tumeur cérébrale primitive la plus fréquente chez l'adulte, avec une survie à 5 ans inférieure à 5 % et un standard de soin quasiment inchangé depuis vingt ans. L'immunothérapie et la radiothérapie ciblée sont explorées pour améliorer ces résultats, mais leur efficacité reste limitée, notamment du fait de la barrière hémato-encéphalique (BHE) qui freine la pénétration des traitements dans le tissu cérébral. Les ultrasons focalisés (FUS) couplés à des microbulles permettent d'ouvrir transitoirement la BHE et d'améliorer la délivrance locale de médicaments, tandis que la radiothérapie peut renforcer la réponse immunitaire en induisant une mort cellulaire immunogène et en modulant le microenvironnement tumoral.

À notre connaissance, aucune étude publiée n'a encore exploré l'usage combiné et synergique de l'ouverture de BHE par FUS, de la radiothérapie et de l'immunothérapie pour maximiser la réponse immunitaire antitumorale dans les gliomes. Le projet FOCUS propose de démontrer l'efficacité d'un protocole thérapeutique combiné optimal (timing, distribution spatiale et dose de la radiothérapie, ouverture de BHE par FUS, immunothérapie) dans un modèle de gliome F98 chez le rat, en s'appuyant sur une caractérisation par imagerie multimodale (IRM, TEP) des biomarqueurs d'inflammation et de perméabilité de la BHE.

High-grade gliomas remain the most common primary brain tumor in adults, with 5-year survival below 5% and a standard of care that has remained largely unchanged for twenty years. Immunotherapy and targeted radiotherapy are being explored to improve these outcomes, but their efficacy remains limited, notably due to the blood-brain barrier (BBB), which restricts the penetration of treatments into brain tissue. Focused ultrasound (FUS) combined with microbubbles allows transient opening of the BBB and improved local drug delivery, while radiotherapy can enhance the immune response by inducing immunogenic cell death and modulating the tumor microenvironment.

To our knowledge, no published study has yet explored the combined and synergistic use of FUS-mediated BBB opening, radiotherapy, and immunotherapy to maximize the antitumor immune response in gliomas. The FOCUS project proposes to demonstrate the efficacy of an optimal combined therapeutic protocol (timing, spatial distribution and dose of radiotherapy, FUS-mediated BBB opening, immunotherapy) in a rat F98 glioma model, based on multimodal imaging characterization (MRI, PET) of inflammation and BBB permeability biomarkers.

Radiothérapie de précision, immunothérapie, ultrasons focalisés et ouverture de la barrière hémato-encéphalique, imagerie multimodale (IRM, TEP) et radiomique, oncologie translationnelle, neuro-oncologie expérimentale.

Physique médicale, à l'interface avec les sciences de la vie et de la santé (cancérologie, neurosciences) et l'imagerie biomédicale. Projet interdisciplinaire associant physique des rayonnements, biologie tumorale/immunologie et imagerie.

Le protocole de Stupp (chirurgie, témozolomide, radiothérapie externe) reste le standard de soin des gliomes de haut grade depuis 2005, avec des résultats cliniques limités. L'immunothérapie montre une efficacité restreinte du fait de la BHE, partiellement préservée en zone infiltrante, et du microenvironnement immunosuppresseur des gliomes. La radiothérapie peut potentialiser la réponse immunitaire, mais son effet dépend fortement du timing, de la dose et de sa distribution spatiale et temporelle : les faibles doses étendues peuvent induire un effet « radscopal » favorable, tandis que les fortes doses focalisées (minifaisceaux) déclenchent une mort cellulaire immunogène marquée.

Les ultrasons focalisés couplés à des microbulles constituent une méthode non invasive et réversible d'ouverture ciblée de la BHE, susceptible d'améliorer la délivrance des immunothérapies et l'oxygénation tumorale. Les travaux préliminaires de l'équipe (Rigollet et al., Theranostics 2024) ont caractérisé la réponse gliale transitoire (activation astrocytaire et microgliale) consécutive à l'ouverture de BHE par FUS, information essentielle pour synchroniser les traitements. Aucune étude publiée n'a, à ce jour, combiné ces trois leviers thérapeutiques (FUS-BBBO, radiothérapie, immunothérapie) dans les gliomes, ce qui constitue l'originalité du projet FOCUS, porté conjointement par l'équipe STROBE/ADMIR (UGA) et le DMIRS (Université de Sherbrooke), partenaires depuis 2023 autour de plusieurs actions de formation et de recherche en oncologie de précision (école ESI Archamps, école d'hiver de Sherbrooke, projets PAI Auvergne-Rhône-Alpes IMPRAISIV).

Objectifs

L'hypothèse centrale du projet est que l'ouverture de la BHE par FUS améliore la pénétration des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4) et des cellules CAR-T dans les gliomes, tandis que la radiothérapie renforce l'amorçage immunitaire par mort cellulaire immunogène. Les objectifs spécifiques de la thèse sont :

- caractériser l'effet du FUS-BBBO et de l'immunothérapie anti-PD-L1 sans radiothérapie sur un modèle de gliome F98 ;
- déterminer un protocole de dose radiothérapique optimal (faible dose étendue vs forte dose focalisée de type mini faisceaux, seule ou combinée) en fonction de l'activation de la réponse immunitaire ;
- démontrer l'efficacité (réduction du volume tumoral, survie, infiltration immunitaire) et l'innocuité du régime thérapeutique combiné optimal (radiothérapie + FUS-BBBO + immunothérapie) ;
- identifier, par imagerie multimodale (IRM, TEP à la granzyme B) et immunofluorescence, des biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement, transférables en clinique.

Méthode

Le travail doctoral s'appuiera sur le modèle de gliome F98 chez le rat (modèle validé, plus de 20 ans d'expérience de l'équipe ADMIR), implanté dans le noyau caudé droit, et se déroulera en trois volets successifs :

- Volet 1 (UGA, Y1) : caractérisation de l'effet du FUS-BBBO combiné à une immunothérapie anti-PD-L1, sans radiothérapie — quantification de la captation d'anticorps par immunofluorescence, suivi en temps réel de l'ouverture de BHE par IRM multiparamétrique (4,7 T, IRMaGe). Caractérisation de l'effet du FUS-BBBO combiné à une immunothérapie anti-PD-L1, avec radiothérapie délivrée sous la forme d'arcthérapie dynamique. Etude de l'inflammation en biologie moléculaire (RT-qPCR)
- Volet 2 (Sherbrooke, Y2, Y3/I) : détermination des schémas de dose optimaux en radiothérapie fractionnée spatialement — comparaison d'une irradiation faible dose étendue (~5 Gy, 8–10 mm) et d'une irradiation forte dose focalisée de type radiothérapie fractionnée spatialement (SFRT) (~25–50 Gy, 1 mm), délivrées sur la plateforme stéréotaxique précision du DSIMR de l'université de Sherbrooke avec suivi par IRM multiparamétrique et panel élargi d'immunofluorescence (marqueurs d'activation endothéliale, gliale, de mort cellulaire immunogène et d'infiltration lymphocytaire), ainsi que TEP à la granzyme B 68Ga-GZMB. Identification de signatures radiomiques du traitement.
- Volet 3 (UGA Y3/II) : étude de preuve d'efficacité du régime thérapeutique combiné optimal (radiothérapie SFRT + FUS-BBBO + immunothérapie) — réduction du volume tumoral, survie, infiltration immunitaire, innocuité/absence de neurotoxicité, avec transfert de la technique SFRT développée au CRCHUS (Sherbrooke) pour sur la plateforme IRMaGe

Le doctorant effectuera 12 mois à l'UGA puis 18 mois à l'Université de Sherbrooke, puis les 6 derniers mois à l'UGA. Un plan de gestion des risques a été intégré au projet, avec des jalons de décision (« go/no-go ») à 6, 12, 18 et 24 mois permettant d'adapter le calendrier expérimental si nécessaire, et un appui continu des personnels de recherche expérimentés des deux sites.

Résultats attendus - Expected results

FOCUS sera la première étude à explorer l'intégration du FUS-BBBO, de la radiothérapie et de l'immunothérapie dans les gliomes. Les résultats attendus portent sur la démonstration d'une synergie entre ces approches (survie, réponse immunitaire, qualité de vie), l'identification de biomarqueurs d'imagerie pertinents pour un suivi clinique, et la constitution d'un socle de données précliniques en vue de la préparation d'un essai clinique de phase 1. Le projet vise au moins trois publications dans des revues de premier rang, ainsi que des communications dans des congrès internationaux de référence (ESTRO, ASTRO, EACR, AACR).

Références bibliographiques

- Stupp R. et al., « Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma », N. Engl. J. Med., 2005.
- Wu D. et al., « The blood–brain barrier: Structure, regulation and drug delivery », Signal Transduct. Target. Ther., 2023.
- Liu S. et al., « Radiotherapy remodels the tumor microenvironment for enhancing immunotherapeutic sensitivity », Cell Death Dis., 2023.
- Zhang Z. et al., « Radiotherapy combined with immunotherapy: the dawn of cancer treatment », Signal Transduct. Target. Ther., 2022.
- Ćwiklińska A. et al., « Innovative Approaches to Brain Cancer: The Use of Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound in Glioma Therapy », Cancers, 2024.
- Rigollet S. et al., « FUS-mediated BBB opening leads to transient perfusion decrease and inflammation without acute or chronic brain lesion », Theranostics, 2024.
- Arrieta V. A. et al., « Ultrasound-mediated delivery of doxorubicin to the brain results in immune modulation and improved responses to PD-1 blockade in gliomas », Nat. Commun., 2024.
- D'Alonzo R. A. et al., « Fractionated low-dose radiotherapy primes the tumor microenvironment for immunotherapy in a murine mesothelioma model », Cancer Immunol. Immunother., 2025.
- Bertho A. et al., « Evaluation of the Role of the Immune System Response After Minibeam Radiation Therapy », Int. J. Radiat. Oncol., 2023.
- Tong X., Jiang Y., Bi N., « The application and prospect of granzyme B-targeted PET imaging in cancer immunotherapy », J. Transl. Med., 2025.

Contexte du poste : Modalités d'encadrement, de suivi de la formation et d'avancement des recherches du doctorant - Details on the thesis supervision

Co-direction : Prof Martin LEPAGE § Université de Sherbrooke (co-tutelle internationale)

Conditions scientifiques matérielles et financières du projet de recherche

Financement principal : contrat doctoral IDEX RI 2026, pris en charge par l'UGA à hauteur de 62 890 € maximum pour 18 mois, Cofinancement des 18 mois complémentaires effectués à Sherbrooke. Un financement environnement (fonctionnement) de 15 000 € (5 000 €/an) est également accordé, éligible aux frais de voyage et à l'organisation d'activités de recherche (ateliers, conférences, séminaires).

Financements complémentaires mobilisés pour l'environnement scientifique du projet : IMPRAISIV (PAI Auvergne-Rhône-Alpes 2024, J.-F. Adam & M. Lepage), GEFLUC, financement CC-AURA (H. Elleaume, STROBE) côté Grenoble ; financement interne du CRCHUS/DMIRS et financement pilote CRCHUS/UdeS côté Sherbrooke.

Moyens matériels : IRM 4,7 T (Bruker Avance III, plateforme IRMaGe, Grenoble), système FUS dédié (Image Guided Therapy, Pessac), plateforme de radiothérapie stéréotaxique petit animal SARRP (IRMaGe, équipe STROBE) avec le logiciel de planification Muriplan®, et à Sherbrooke un système d'irradiation SmART+ (Precision X-rays) avec le logiciel SmART-Plan, ainsi qu'un IRM 9,4 T, doté d'un module dédié à l'imagerie du deutérium et à l'imagerie métabolique. TEP ultra-haute résolution pour le petit animal et TDM Milabs.

Ouverture Internationale

Thèse en co-tutelle avec l'université de Sherbrooke - Québec - Canada.

Le projet constitue la première cotutelle doctorale entre l'Université Grenoble Alpes (équipe STROBE, future équipe ADMIR au GIN) et l'Université de Sherbrooke (DMIRS, CRCHUS), structurée en trois séjours. Il s'inscrit dans un partenariat stratégique UGA – Université de Sherbrooke. La collaboration entre les équipes du Prof Lepage et du Prof Adam a été initiée en 2023 à l'occasion de l'École de l'Institut Scientifique Européen (ESI, Archamps) puis de l'école d'hiver en oncologie de précision de Sherbrooke, et consolidé par deux financements internationaux Auvergne-Rhône-Alpes (PAI 2021, puis PAI IMPRAISIV 2024).

Objectifs de valorisation des travaux de recherche du doctorant : diffusion, publication et confidentialité, droit à la propriété intellectuelle,...

Les résultats du doctorant feront l'objet d'au moins trois publications dans des revues scientifiques de premier rang (une par volet du projet) et de communications dans des congrès internationaux de référence en radio-oncologie (ESTRO, ASTRO) et en recherche sur le cancer (EACR, AACR). Des restitutions régulières seront organisées auprès des chercheurs et cliniciens des deux sites (symposiums au CRCHUS à Sherbrooke, et au GIN/CHU de Grenoble). Les données précliniques générées constitueront la base scientifique de futures demandes de financement pour la transposition clinique du projet (essai de phase 1), notamment auprès de l'INCa (PRT-K, PCSI) et d'organismes canadiens (IRSC, Société de recherche sur le cancer, Fonds de recherche du Québec).

Les modalités de propriété intellectuelle et de valorisation des résultats du doctorant seront encadrées par la convention de cotutelle et l'accord de collaboration liant l'UGA et l'Université de Sherbrooke, conformément aux règles institutionnelles en vigueur dans les deux établissements.

Collaborations envisagées

A Grenoble, les chercheur(e)s d'IRMaGe (Sarvenaz Keshmiri et Vasile Stupar, IRM multiparamétrique, FUS et radiothérapie préclinique), de l'équipe ADMIR (Alexandre Ocadiz, PhD, radiothérapie combinée) et du LPSC (Tiago Bettio, dosimétrie in vivo), ainsi que Marie d'Allemagne (assistant ingénieure, biologie) accompagneront la personne candidate. Une collaboration avec l'équipe PROMIT du CEA de Grenoble (Dr Serge Candeias et Dr Isabelle Testar) est en cours sur la radiobiologie moléculaire des réaction inflammatoires et immunitaires post traitement.

À Sherbrooke, les chercheur(e)s Ayman Oweida (radioimmunobiologie), Brigitte Guérin (radiotraceurs), David Fortin (Neurochirurgien), l'équipe de physique médicale hospitalière (planification de traitements) accompagneront la personne candidate.

Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

Formation. Master 2 ou diplôme d'ingénieur, selon deux profils possibles :

un(e) physicien(ne) médical(e) / physicien(ne) des rayonnements ou en imagerie biomédicale, avec une réelle appétence pour la biologie tumorale et l'immunologie,

ou un(e) biologiste (oncologie, immunologie, neurosciences) avec une appétence marquée pour la physique, l'imagerie et l'instrumentation.

Dans les deux cas, c'est la capacité et la motivation à faire le pont entre ces deux mondes qui compte, plus que la discipline d'origine.

Compétences techniques. Selon le profil, une expérience ou de solides bases dans un ou plusieurs des domaines suivants sera appréciée : radiothérapie/dosimétrie et planification de traitement, imagerie multimodale (IRM multiparamétrique, TEP), ultrasons focalisés et ouverture de la barrière hémato-encéphalique, biologie moléculaire (RT-qPCR) et immunofluorescence, immunothérapie (inhibiteurs de checkpoint, CAR-T) et mécanismes de mort cellulaire immunogène.

Autres compétences. Appétence pour l'expérimentation animale (modèle préclinique rongeur) ; anglais scientifique, nécessaire pour la lecture et la rédaction d'articles (le quotidien de terrain à Sherbrooke se déroule en français) ; autonomie et adaptabilité, le projet impliquant une mobilité sur trois sites/trois ans ; goût du travail en équipe pluridisciplinaire (physiciens, biologistes, cliniciens).

Education. Master's degree (M2) or engineering degree, matching one of two possible profiles:

a medical/radiation physicist or biomedical imaging physicist with a genuine interest in tumor biology and immunology,

or a biologist (oncology, immunology, neuroscience) with a strong interest in physics, imaging and instrumentation.

In either case, what matters most is the ability and motivation to bridge these two fields, more than the originating discipline.

Technical skills. Depending on the candidate's background, experience or solid foundations in one or more of the following will be valued: radiotherapy/dosimetry and treatment planning, multimodal imaging (multiparametric MRI, PET), focused ultrasound and blood-brain barrier opening, molecular biology (RT-qPCR) and immunofluorescence, immunotherapy (checkpoint inhibitors, CAR-T) and immunogenic cell death mechanisms.

Other skills. Interest in animal experimentation (rodent preclinical model); fluent English, essential for the international UGA–Université de Sherbrooke co-supervised PhD; autonomy and adaptability, as the project involves mobility across three sites over three years; enthusiasm for working in a multidisciplinary team (physicists, biologists, clinicians).

Profile and required skills

Education. Master's degree (M2) or engineering degree, matching one of two possible profiles:

a medical/radiation physicist or biomedical imaging physicist with a genuine interest in tumor biology and immunology,

or a biologist (oncology, immunology, neuroscience) with a strong interest in physics, imaging and instrumentation.

In either case, what matters most is the ability and motivation to bridge these two fields, more than the originating discipline.

Technical skills. Depending on the candidate's background, experience or solid foundations in one or more of the following will be valued: radiotherapy/dosimetry and treatment planning, multimodal imaging (multiparametric MRI, PET), focused ultrasound and blood-brain barrier opening, molecular biology (RT-qPCR) and immunofluorescence, immunotherapy (checkpoint inhibitors, CAR-T) and immunogenic cell death mechanisms.

Other skills. Interest in animal experimentation (rodent preclinical model); scientific English, needed for reading and writing publications (day-to-day work at Sherbrooke takes place in French); autonomy and adaptability, as the project involves mobility across three sites over three years; enthusiasm for working in a multidisciplinary team (physicists, biologists, clinicians).