Titre du stage master	**Effets d'un traitement anti-sclérostine sur les métastases osseuses lytiques de cancer pulmonaire et le risque de fracture osseuse**
Titre en anglais	**Effects of anti-sclerostin treatment on lytic bone metastases from lung cancer and the risk of fracture**
Lieu de travail	**LBMC Univ Eiffel-UCBL UMR_T 9406, Lyon, https://lbmc.univ-gustave-eiffel.fr** **LYOS INSERM-UCBL, UMR1033, Lyon, www.lyos.fr**
Responsables	**Hélène Follet, helene.follet@inserm.fr** **Aurélie Levillain, aurelie.levillain@univ-lyon1.fr** **David Mitton, david.mitton@univ-eiffel.fr** **Cyrille Confavreux, cyrille.confavreux@chu-lyon.fr** **Emmanuel Massy, emmanuel.massy@chu-lyon.fr**

Description du projet :

En 2023, l'INCa estimait à 53 000 le nombre de nouveaux cas de cancers pulmonaires en France, faisant de ce cancer le troisième en termes d'incidence et le premier en termes de mortalité (Wolf 2024). Le cancer du poumon constitue également la troisième cause de métastases osseuses (Marchal 2025), avec environ un tiers des patients métastatiques (stade IV) présentant une atteinte osseuse essentiellement ostéolytique. Les métastases ostéolytiques sont source d'une morbidité spécifique importante : douleurs osseuses sévères, hypercalcémie, fractures pathologiques responsables d'impotence fonctionnelle pour les os longs et compression médullaire pour les vertèbres. Ces complications peuvent engendrer des interruptions de traitements oncologiques et des prises en charge spécifiques sous forme de chirurgie orthopédique, de radiothérapie et de radiologie interventionnelle. La survenue de complications squelettiques associées aux métastases osseuses s'accompagne d'une dégradation de la survie des patients et d'un retentissement socio-économique majeur (Clezardin 2021, Confavreux 2019, Decroisette 2011). La prévention de ces complications, notamment la fracture osseuse, est une priorité.

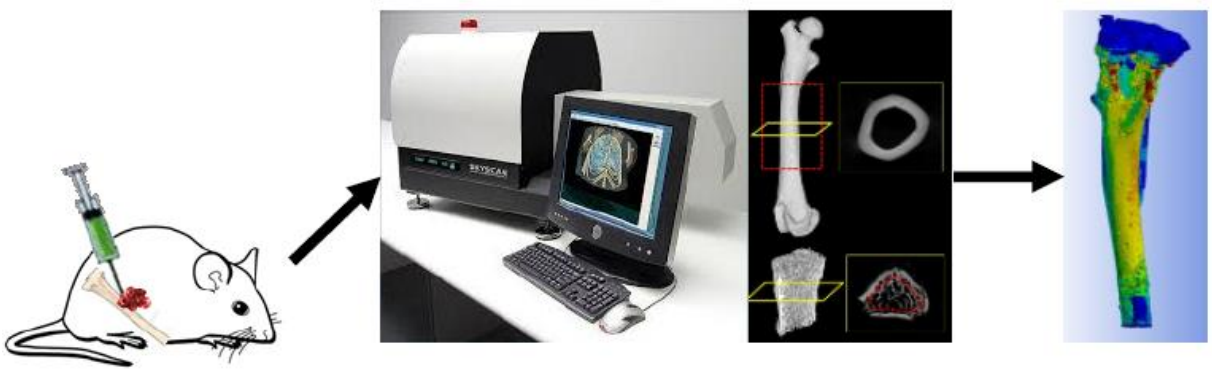
Une méthode non invasive de mesure de la résistance d'un os tumoral par simulation numérique à partir d'images scanners a été développée entre le LYOS INSERM U1033, le LBMC UMR_T9406 et les HCL. Cette méthode a été appliquée sur des tibias de souris, avec et sans métastases, et évaluée à partir d'essais de compression (Delpuech et al, 2020, Gardegaront et al, 2021). Une baisse de la résistance osseuse a été observée pour les tibias avec métastases. Or un nouveau traitement, l'anti-sclérostine, permet de renforcer les os en stimulant la formation osseuse. Il pourrait donc être intéressant dans le cas des métastases osseuses. Cependant, ni son efficacité sur la résistance des métastases, ni sa sécurité sur le cancer ne sont connues.

Dans le cadre du projet MecaSOST, l'effet de l'anti-sclérostine sur l'os et la croissance tumorale sera évalué sur un modèle murin de métastases osseuses. Nous disposerons de quatre groupes de souris, traitées ou non traitées, qui seront acquises au microscanner pour obtenir des images des deux tibias (9µm). Par simulation numériques et mesures de densité minérale osseuses tissulaires, ces images permettront d'estimer la résistance mécanique des tibias. De plus, nous disposerons de prélèvements osseux provenant de chaque groupe, afin de mesurer les propriétés locales de l'os et évaluer la capacité du traitement à renforcer l'os au niveau de la métastase.

Objectifs du stage : Dans ce contexte, les objectifs de ce stage sont 1/ de mesurer et comparer les propriétés mécaniques locales des tibias atteints de métastases avec et sans traitement, et 2/ d'évaluer la résistance osseuse des tibias de souris par simulation numérique.

Sujet de stage : Pour atteindre ces objectifs, le stage se déroulera de la façon suivante :

- Etat de l'art sur les propriétés mécaniques de l'os murin et sur les modèles de prédiction de fracture osseuse
- Développement du modèle éléments du tibia à partir du scanner
- Application de la méthode de simulation numérique sur des images microscanner de tibias de souris pour estimer la résistance osseuse.
- Mesure des propriétés mécaniques locales des tibias de souris par nanoindentation
- Comparaison des propriétés mécaniques des tibias traités et non traités



Méthode d'estimation de la charge à rupture de tibias dans un modèle murin de métastases osseuses par simulation numérique, à partir d'images tomodensitométriques (Lyos, LBMC, HCL, CREATIS).

Ce projet sera mené en partenariat entre deux laboratoires (LYOS (INSERM-UCBL) et LBMC (Univ Eiffel-UCBL)) et les Hospices Civils de Lyon, avec une équipe encadrante constituée de biomécaniciens et de cliniciens (oncologue-rhumatologue).

Résultats attendus : Ce projet permettra de déterminer si le traitement anti-sclérostine renforce la résistance mécanique des os atteints de métastases à partir d'un modèle murin. Ce stage constituera une étape essentielle en vue d'un essai de ce traitement chez des patients présentant des métastases osseuses à haut risque de complications fracturaires.

Durée : 6 mois, **Lieu :** Lyon

Profil des candidats : Les candidats auront une formation en mécanique des solides et en simulation numérique, avec une bonne connaissance du langage python souhaitée.

Références :

Clézardin P, Coleman R, Puppo M, Ottewell P, Bonnelye E, Paycha F, Confavreux C.B, Holen I. Bone metastasis: mechanisms, therapies, and biomarkers, Physiol. Rev. 101 (2021) 797–855.

C.B. Confavreux, J.-B. Pialat, A. Bellière, M. Brevet, C. Decroisette, A. Tescaru, J. Wegrzyn, C. Barrey, F. Mornex, P.-J. Souquet, N. Girard, Bone metastases from lung cancer: A paradigm for multidisciplinary onco-rheumatology management, Joint Bone Spine 86 (2019) 185–194.

Decroisette C, Monnet I, Berard H, Quere G, Le Caer H, Bota S, Audigier-Valette C, Geriniere L, Vernejoux JM, Chouaid C; Groupe Français de Pneumo-Cancérologie 0601 Team. Epidemiology and treatment costs of bone metastases from lung cancer: a French prospective, observational, multicenter study (GFPC 0601). J Thorac Oncol. 2011 Mar;6(3):576-82.

Delpuech B, Nicolle S, Confavreux CB, Bouazza L, Clezardin P, Mitton D, Follet H. Failure Prediction of Tumoral Bone with Osteolytic Lesion in Mice. In: Advanced Structured Materials [Internet]. Springer International Publishing; 2020. p. 17-34.

Gardegaront M, Allard V, Confavreux C, Bermond F, Mitton D, Follet H. Variabilities in µQCT-based FEA of a tumoral bone mice model. Journal of Biomechanics. 2021;118:110265.

Marchal C, Belhassen M, Désaméricq G, Lehmann E, Walter M, Bosco-Levy P, Girard N, Bouvard B, Confavreux C.B. Epidemiology of bone metastasis in France between 2009 and 2018. J. Bone Miner. Res. Plus. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res (2025).

A.M.D. Wolf, K.C. Oeffinger, T.Y.-C. Shih, L.C. Walter, T.R. Church, E.T.H. Fontham, E.B. Elkin, R.D. Etzioni, C.E. Guerra, R.B. Perkins, K.K. Kondo, T.B. Kratzer, D. Manassaram-Baptiste, W.L. Dahut, R.A. Smith, Screening for lung cancer: 2023 guideline update from the American Cancer Society, CA. Cancer J. Clin. 74 (2024) 50–81.