

Date	<b>3 Mars 2020 – 14h/16h30</b>
Lieu	Visioconférence via Microsoft Teams
Présent(e)s	Estelle RICCI, Laura RATENET, Sébastien CROUZET, Olivier ROUVIÈRE, Océane BRASSART, Matthieu COLOM, Thierry HEREMBERT, Marine GIRERD, Caterina MONINI, Cédric TROLLIET, Catherine OUDIN, Christine CAUX, Claire JOSSAN, Nicolas GUILLEN, Nicolas SÉNÉGOND, Cyril LAFON, Françoise CHAVRIER, Tristan DERUELLE, Apoutou N'DJIN, Thomas PAYEN, Ivan SUAREZ, Rémi SOUCHON, Jean Yves CHAPELON, Frederic PADILLA, Geoffroy DE SALLMART, Stephan LANGONNET, Carole LARTIZIEN, Audrey DURAN

## WP1

### 1.1 HIFUSA et 1.2 FOCALÉ

Difficultés de recrutement -> Modifications du protocole (6 DMS) :

- Allègement des critères de sélection
- Allongement période de recrutement (3 années, jusqu'au 02 octobre et 28 septembre 2021)
- Activation de centres supplémentaires (15 centres)
- Outils de communication ++ : Web, lettres MT, Newsletters centres...

À ce jour:

- 61 patients inclus dans HIFUSA (146 prévus)
- 151 patients inclus dans FOCALÉ (170 prévus)

### 1.3 PSMA

Un seul patient inclus depuis juin 2020.

Difficultés de recrutement liées à la morphologie des patients (gamma camera + antenne rendent le tube de l'IRM très étroit) plus que à la présence de protocoles concurrents de radiothérapie.

### 1.4 ANCILLAIRE

#### Etude immunologique

Objectif de l'étude : vérifier si le traitement HIFU favorise l'induction d'une réponse immunitaire systémique. Prélèvements sanguins de 26 patients FOCALÉ à l'inclusion (comparaison avec une cohorte de 15 donneurs sains), puis 24h, 1 et 3 mois après le traitement.

Résultats :

- Aucune différence dans le nombre absolu de population de cellules sanguines parmi patients et donneurs sains.
- Les HIFU induisent une forte inflammation : 24 heures après le traitement très rapide augmentation du nombre de globules blancs due aux neutrophiles et monocytes inflammatoires recrutés. Margination moelle osseuse ?
- 1 mois après le traitement HIFU, décroissance de certaines populations immunitaires adaptatives et innées (lymphocytes B et T, cellules dendritiques sauf "plasmacytoid DC"), mais aucune modulation des cellules NK. Restauration à M3.
- État d'activation/inhibition :
  - Lymphocytes CD4<sup>+</sup> T: activation entre H24 et M1
  - Lymphocytes CD8<sup>+</sup> T: activation à H24 pour certains patients et M1 pour d'autres (potentiel cytotoxique augmenté)
  - Cellules NK : baisse d'activation à partir de H24 -> Pas d'hypothèses pour l'expliquer.

### Séquençage ARN

Objectif : Détecter une signature immunitaire dans les échantillons tumoraux et l'associer à la réponse au traitement HIFU.

État des lieux : la quantité de matériel tumoral dans les biopsies est réduite -> il faudra soit sélectionner les patients ayant au moins 60% de cellules cancéreuses dans l'échantillon, soit découper la zone cancéreuse. Le projet devrait être mis en place courant 2021.

## WP2

### 2.1.1 BASE INFORMATIQUE CLARA-P

Plateforme informatique (Serveurs XNAT) opérationnelle depuis octobre 2019

- Anonymisation / dé-identification des examens IRM
- Mise à disposition en ligne avec contours de zones d'intérêt
- Téléchargement d'examens (et contours) mis à disposition par d'autres structures

291 patients de la base CLARA-P chargés

### 2.1.2 CAD « QUANTITATIF »

Approche par région d'intérêt (ROI) évalué sur la base de données CLARA-B (biopsies) donne des résultats légèrement supérieurs au PI-RADSv2.

Tristan Jaouen commence à travailler sur l'approche cartographique.

Déclaration d'invention et publication en cours.

### 2.1.3 CAD «MACHINE LEARNING-BASED »

- Modèle segmentation multiclass (GS score) supervisé avec attention sur toute la prostate, entraîné et testé sur la base CLARA-P complète. Si l'on considère la prostate entière : sensibilité des cancers cliniquement significatifs de 71% avec 3 faux positifs. Si l'on considère exclusivement la ZP : sensibilité de 80% avec 1.5 faux positifs. Les performances ont baissé depuis l'inclusion de la ZT dans laquelle on a seulement 49 lésions de la base CLARA-P (en effet les cancers dans cette région représentent seulement le 15-25% des tumeurs prostatiques).

Publication rédigée, en cours de relecture. Test sur la base publique ProstateX2 pour généralisation.

- Recherche de bases de données : dossier suivi par Tiphaine Delarocque (juriste HCL) :
  - Il existe déjà une convention HCL – Université de Tokyo à laquelle les tutelles de CREATIS et du LABTAU ont été rajoutées. Rémi doit renvoyer le dossier à Tokyo pour avoir leur autorisation.
  - Concernant le projet Dijon, la question est plus compliquée puisqu'il n'y a pas eu de convention lors de la rédaction du papier 2019. Le contrat entre HCL et CREATIS devrait de toute façon être en cours de finalisation.
- Modèle faiblement supervisé : finalisation en cours, Audrey Duran travaillera avec un stagiaire recruté sur PERFUSE.
- Etude CHANGE : Hybridation du CAD machine learning et quantitatif semble une bonne idée car l'objectif principal de l'étude est le test d'un seul CAD. Mais quel modèle considérer ? Le semi-supervisé ou le supervisé ?

### 2.1.4 ÉVALUATION CLINIQUE

- Évaluation sur cohortes externes :
  - Dijon
  - Tokyo
  - MRI-FIRST : cohorte prospective multicentrique de 251 patients ayant bénéficié d'une biopsie. Pourrait être utilisée comme base intermédiaire pour évaluer les 2 CAD, même si du point de vue réglementaire cela va obliger à faire des conventions avec 16 centres pour réutiliser les données.
- Etude Change :
  - Acceptation du CPP et de 17 centres.
  - Publication protocole dans British Medical Journal avant d'inclure le premier patient, soumission de l'article ce week end pour pouvoir démarrer les recrutements en mars 2021.

### 2.2.1 ÉLASTOGRAPHIE IRM

- Deux publications sur la séparation des ondes de cisaillement et de compression prévues, une dans un journal de physique-mécanique, l'autre dans un journal d'imagerie médicale.
- Le dispositif a été testé sur fantôme au CERMEP, les prochaines phases prévoient le test sur volontaires sains puis sur patients.  
Difficultés rencontrées dans la rédaction du dossier clinique, 3 entreprises contactées pour aider dans le montage et 3 autres pour réaliser des tests électriques. -> EDAP propose son aide pour le montage du dossier. Réunion à prévoir avec Nicolas Guillen et Claire Jossan.  
L'essai sur volontaires sains pourrait démarrer en septembre au CERMEP, mais il faudrait d'abord faire évaluer le cout de l'imagerie.

### 2.2.2 ÉLASTOGRAPHIE PASSIVE

- Etude préclinique in vivo :

Modèle de foie porcine traité à travers le cæcum.

Lésions et acquisitions réalisées en apnée parce que le respirateur haute fréquence n'avait pas encore été livré -> temps tir <1min -> toutes petites lésions quand même détectables avec l'élastographie passive en B-MODE.

Résultats préliminaires :

- 39 ablations en tout, dont 4 inexploitables puisque le tir a été réalisé sur vaisseau sanguin ou au croisement de deux lobes du foie.
- Développement d'un score d'élasticité (détection + localisation + contraste) qui se corrèle bien à la taille des lésions.
- Reste l'analyse des taches d'élastographie sur les cartes à mener

Si les résultats seront satisfaisants -> étude clinique sur élastographie passive en B-MODE

- En parallèle : toujours à la recherche d'un échographe qui donne accès aux données RF.

## WP3

### 3.1.1 RELATION PERFUSION-PERFORMANCE

- Résultats simulations :
  - Importance des effets de la perfusion et du volume sur le taux de traitement.
  - Pour améliorer il faudrait augmenter la puissance mais limite technique et effet de cavitation.
- Résultats intermédiaires étude clinique rétrospective (mesures Wash-In IRM - Performance Index), 31 patients traités avec le protocole OPTI:
  - L'estimation de perfusion IRM ne semble pas assez spécifique pour prédire la performance du traitement
  - Besoin de confirmer sur un plus grand nombre de patients et calibrer l'indicateur avec résultats biopsies post-opératoires

- ⇒ Poursuite via un protocole d'étude sur données IRM-HIFU pour atteindre 100 patients. Protocole soumis il y a 9 mois aux HCL, toujours en attente d'un retour d'Adeline Mansuy. Soumission à un comité d'éthique nécessaire.

### 3.1.2 et 3.1.3 STRATÉGIES INNOVANTES

Stratégie C-shot, indépendante de la perfusion :

- Tirs courts (0.2s) / Focalisation électronique (pas 1mm)
- Loi de puissance unique (adaptable pour escalade de dose des essais cliniques)
- Simulations :
  - Adaptation de la stratégie pour les patients pas ou faiblement perfusés (forts risques de surtraitements en dehors de la prostate)
  - Réduction des temps de traitement pour les gros volumes de lésion (stratégie mixte C-Shots/Standard ?)
  - Détermination d'une stratégie spécifique pour le traitement des cibles antérieures
- Étude pré-clinique :  
Choix du jeu de paramètres (en cours)  
Implémentation système Focal One (en cours)  
In-vitro : juillet 2021  
In-vivo: septembre 2021
- Étude clinique :  
Etude de phase 1 mono-bras 60 patients (contrôle planifié –traité à l'IRM précoce, suivi 1 an)  
Attente résultats pré-cliniques, réalisation en 2022.

### 3.1.4 MESURE PER-OPÉRATOIRE PERFUSION US

Technique basée sur la thermométrie US évaluée précédemment : tirs élémentaires réalisés à l'aide d'un transducteur de thérapie HIFU -> acquisition images RF -> cartographie des déformations apparentes -> estimation de la perfusion grâce aux simulations

Problèmes survenus :

- Etude sur l'influence des paramètres thermiques a révélé que les tirs élémentaires ne sont pas représentatifs du traitement -> perfusion inaccessible. Changement de stratégie : mesure thermométrique.
- Endommagement du transducteur. -> développement d'un nouveau dispositif expérimental avec transducteur de thérapie et sonde d'imagerie solidarisés (en cours).

-> Tests sur fantôme prévus cette été, puis sur pièce anatomique ex-vivo et enfin in-vivo.

### 3.2. SONDE C-MUT

**Preuve de concept sur le prototype CMUT v1 (R&D) :**

Packaging (pré)clinique compatible avec la plateforme clinique Focal-One

Résultats en mode imagerie (Echo B-mode): CMUT vs Focal-One

- Caractérisation sur fantôme tissulaire calibré
- Intégration sur plateforme clinique Focal-One
- Planification 3D sur fantôme prostatique thermosensible
- Prostate humaine ex-vivo (laboratoire d'anatomie, Rockefeller, UCBL, Lyon)
  - o Amélioration résolution et contours plus nets avec la sonde CMUT à 7 MHz
  - o Bande passante des CMUT beaucoup plus large que celle de la sonde piézoélectrique du Focal One -> On peut moduler la fréquence selon la zone que l'on souhaite imager.
  - o Maillage visible sur les images lié à des problèmes de préamplificateur, sera minimisé avec un meilleur blindage dans le nouveau prototype. (Vermon guidera en effet la réalisation de la nouvelle sonde). L'image n'a pas encore été filtrée, un traitement pourra en améliorer la qualité.

#### Résultats en mode puissance (thérapie HIFU) :

- Focalisation dynamique petits signaux
- Puissance HIFU refocalisée dynamiquement : Fontaine acoustique + vaporisation
- Reproductible sur plusieurs mois d'essais à puissance faible
- Puissance HIFU à augmenter graduellement pour générer des lésions comparables au Focal-One (en cours)
- Fantômes prostatiques thermosensibles : groupe contrôle (ex: Lésions Focal-One) (en cours)

Essai in-vivo prévus en mai-juin 2021

#### **Transfert industriel avec le nouveau design CMUT v2 (industrialisable) :**

- Design HIFU : matrice 2D (plus industrialisable) avec 64 pseudo anneaux et une focalisation dynamique.

Adaptation de stratégie : sous-traitance de la production des transducteurs CMUT. Appel d'offre LABTAU déposé à l'UCBL, sera pris en charge prochainement.

- Design écho : 192 éléments, compatible avec échographe BK Medical.

Prise de contact avec 1 systémier échographe clinique (BK Medical) et signature d'un NDA.  
Tests d'imagerie sur site prévus en mars/avril 2020 (reporté en 2021, cause COVID 19)

## **WPO**

- Evaluation mi-parcours :

Le jury recommande la poursuite du projet avec 2 indications :

- o Un suivi régulier par l'ANR (12 et 18 mois après cette évaluation) pour juger d'une augmentation significative du nombre de patients recrutés dans les essais cliniques.
- o Une réunion annuelle du SAB

- Rapport scientifique 2020 :

Discussion des points communs

Rappel sur les références au RHU dans les publications, posters et communications orales.

- Prolongation :  
 Accordée aux projets qui l'ont demandée dans une mesure raisonnable et justifiée.  
 Réflexion sur les tâches qui pourraient bénéficier d'une extension :
  - Étude CHANGE : le recrutement se termine en novembre 2022, nécessaire un an de plus pour tester le CAD.
  - Étude clinique C-Shot.
  - Transfert industriel sonde CMUT.
 Effectuer la demande de prolongation 6 mois avant la fin serait limitant pour l'organisation interne. L'idéal serait de la soumettre en mars-avril -> comité de projet -> réponse sous 15 jours- 1 mois. Sébastien Crouzet donne son accord.  
 ➔ Préparation premier draft de demande de prolongation, avec un nouveau calendrier de projection pour avis, et soumission.
- Date prochaine journée scientifique : 29 avril

## DISCUSSION GÉNÉRALE

- Proposition de Rémi Souchon sur la présentation du WP 3 :  
 WP 3.1 Développement stratégies de traitement innovantes (EDAP)  
 WP 3.2 Développements technologies de transducteurs innovantes (LABTAU)  
 WP 3.3 Thermométrie & Perfusion (LABTAU)  
 Motivation : l'étude de la perfusion (maintenant thermométrie) est indépendant d'EDAP et entièrement réalisé au LABTAU.  
  
 Apoutou N'Djin pense que cela pourra plutôt créer une complication, innovation technologique présentée en toute fin, comme la plus immature.
- Apoutou N'Djin souhaiterait avoir les éléments du rapport du SAB vis-à-vis de la sous-traitance des transducteurs CMUT. Malgré les relances nous sommes encore en attente du rapport du 4 novembre dernier.