

Date	1 Octobre 2020 – 14h/16h30
Lieu	Visioconférence via Microsoft Teams
Présent(e)s	Sébastien Crouzet ; Albert Gelet ; Estelle Ricci; Caterina Monini ; Olivier Rouvière ; Sabine Debeer ; Valérie Plattner ; Matthieu Colon ; Cédric Trolliet ; Catherine Oudin ; Christine Caux ; Carole Lartizien ; Audrey Duran ; Rémi Souchon ; Frédéric Padilla ; Tristan Deruelle ; Tristan Jaouen ; Thomas Payen ; Cyril Lafon ; Apoutou N'Djin ; Nicolas Guillen ; Nicolas Sénégond
Absent(e)s	Océane Brassart; Adeline Mansuy ; Julien Berthiller; Catherine Céreser ; Martine Michon ; Jean Ives Chapelon ; Claire Jossan ; Emmanuel Blanc ; Stéphane Langonnet ; Ivan Suarez ; Stefan Catheline

WPO

- Evaluation mi-parcours ANR :
 - Audition non nécessaire.
 - Transmission le 30/9 d'un document explicitant la stratégie mise en œuvre pour booster les inclusions des études HIFUSA et FOCALÉ.
 - En attente de l'avis définitif sur l'état d'avancement du projet.
- Retour du SAB (réunion novembre 2019) globalement positif, mais une analyse financière sera demandé par WP et par partenaire lors de la prochaine réunion. Une attention particulière sera aussi portée au respect des livrables du WP3.
- Organisation troisième réunion du SAB, le 4/11/2020:
 - 9h-12h amphithéâtre P, HEH.
 - Une répétition de la présentation est à prévoir la dernière semaine d'octobre.
- Organisation troisième journée scientifique, le 4/11/2020:
 - webinaire avec accès en présentiel pour les orateurs, les membres du SAB et les représentants de l'ANR.
 - 14h – 17h30 amphithéâtre P, HEH.
 - Planning défini.
 - Présentations (15 minutes) filmées puis mises à disposition sur le site web de PERFUSE.
- ➔ CAD quantitatif : problème de confidentialité. Refaire le point fin octobre et, selon l'état d'avancement du brevet, envisager de ne pas présenter les détails techniques ou de limiter les invitations et de ne pas mettre en ligne la présentation.

- ➔ Nicolas Sénégond pense que tenir un discours sur les perspectives socio-économiques de la sonde C-MUT devant l'ANR serait risqué : les réflexions ne peuvent qu'être préliminaires et théoriques. 2 scénarios sont envisageables : si les avantages technologiques se révèlent importants, le volume du marché pourrait permettre une réduction des coûts ; au contraire, si les avantages par rapport à une sonde piézo-électrique ne s'avèrent pas exceptionnels, le volume réduit du marché deviendrait un facteur limitant et on pourrait s'orienter vers une sonde à usage unique.
- Apoutou suggère de centrer la présentation spécifiquement sur le traitement du cancer de la prostate en insistant sur l'importance des prototypes MUTATION pour les tests préliminaires.

WP1

1.1 HIFUSA et 1.2 FOCALÉ

Vitesse d'inclusion problématique vis-à-vis des objectifs de recrutement (146 et 170 patients)

- Identification des freins:
 - Surestimation du potentiel de recrutement des centres.
 - Contraintes administratives incompressibles et/ou non prévues.
 - Contraintes financières (concomitance du Forfait Innovation).
 - Crise sanitaire/programmation des HIFU.
 - Présentation de la randomisation aux patients difficile pour plusieurs centres.
- Actions correctives:
 - Ajout précoce de nouveaux centres français et d'un centre suisse: Clinique Générale Beaulieu.
 - Allègement régulier des critères de sélection des patients (5ème DMS en cours).
 - Allongement de la période d'inclusion (demande en cours pour 12 mois de plus, correspondant à 36 mois au total).
 - Suivi intensif des centres.
 - Elargissement de la communication au « tout » public (Flyer + Affiche + Sites internet) et aux médecins généralistes.
 - Proposition de Sébastien de contacter plus souvent les centres.
- En conclusion :

Grâce à l'inclusion du premier centre étranger et au relâchement du critère de visibilité IRM, on s'attend à une augmentation significative du taux de recrutement. Si la demande de prolongation de la période d'inclusion sera acceptée, en septembre 2021 on devrait :

 - atteindre les objectifs pour FOCALÉ ;
 - inclure 100-120 patients pour HIFUSA -> résultats statistiquement significatifs.

1.3 PSMA

- Retard démarrage
 - Logistique opérationnelle/ générateur de Gallium... (déjà évoqué).
 - Réglementaire (ANSM –CPP).

- Activation début 2020 et identification des premiers freins:
 - Crise sanitaire COVID-19 -> fermeture CERMEP, déprogrammation Bloc.
 - Fermeture du CERMEP en aout (congrés annuels).
 - Difficultés de personnel en radio-pharmacie.
 - Contraintes administratives incompressibles (changement de générateur mi-aout -> nouvelle soumission ANSM) -> inclusions en pause.
 - Nouvelles contraintes sanitaires?
- En conclusion:
 - 1^{er} patient inclus fin juin.
 - Objectif: 39 patients entre mi-octobre 2020 et juin 2022.

1.4 ANCILLAIRE

- CR anonymisés réceptionnés -> discussion avec l'anatomopathologiste pour sélectionner des zones tumorales dédiés à l' RNAseq.
- Inclusions 33 patients FOCAL terminées -> résultats dans les 4 mois à venir.
- Inclusion patients PSMA ont débuté.

WP2

2.1.1 BASE INFORMATIQUE ClaraP

- 168 IRM avec annotations (contourage validé de ZP, ZT, lésions) accessibles sur XNAT;
- 50 IRM avec annotations validées prêtes pour le transfert sur XNAT;
- 73 IRM restent à contourer.

2.1.2 CAD « QUANTITATIF »

- Déclaration d'invention déposée à Inserm Transfert et présentée à la SATT: approuvée.
- Brevet : à soumettre dans les prochaines semaines.
- Finalisation publication.

2.1.3 CAD « MACHINE LEARNING-BASED »

- Finalisation du modèle multiclasse supervisé (fonction de coût etc..) avec attention sur la ZP
- Conception d'un modèle faiblement supervisé (prise en compte des annotations manquantes)
- Accès bases de données :
 - ClaraP : Audrey n'a accès qu'aux IRM de 168 patients.
 - Dijon : accord de collaboration CREATIS-CHU Dijon en cours, le CHU de Dijon devra se charger de l'envoi des lettres d'information aux 80 patients.
- ➔ Valérie Plattner vérifiera si les données, déjà en possession des HCL, peuvent être transférées à Creatis (anonymisées) sur la base de l'accord de consortium. Point bloquant selon Carole : l'étude en question est déjà clôturée.
 - ClaraB et Change : données difficilement exploitables dans le cadre de la thèse de Audrey

2.1.4 ÉVALUATION CLINIQUE

- Collaboration Université de Tokyo :
 - Base de 80 IRM pré-prostatectomie (imagerie dynamique avec résolution de 30 s au lieu de 7 s-> performances du CAD quantitatif difficilement prévisibles).
 - Convention en cours de signature, point bloquant : INSERM.
- ➔ Sébastien propose de signer la convention comme consortium PERFUSE pour éteindre l'accès à CREATIS. Selon Olivier cela ne va pas être possible puisque la collaboration avec Tokyo ne s'est pas faite initialement dans le cadre de PERFUSE. Valerie Plattner interrogera Tiphaine Delaroque et associera Catherine à la discussion.
- Étude Change : en cours de soumission au CPP.

2.2.1 ÉLASTOGRAPHIE IRM

- Reçu le vibreur transpérinéen, plus directionnel et puissant du dispositif à tambour. Des pièces induisent des artefacts à l'IRM -> travail sur la compatibilité -> le dispositif devrait être prêt avant la fin de l'année.
- Communication/PI :
 - Déclaration d'invention déposée à Inserm Transfert : refusée puisque une contrefaçon de la méthode de filtrage serait difficile à détecter. -> La Satt sera interrogée pour poursuivre le projet de dépôt de brevet.
 - Rédaction d'une publication.
 - Présentation orale de Tristan à ITEC 2020.
- Etude sur 10 volontaires sains à prévoir en 2021, avant la fin de la thèse de Tristan.
 - ➔ Olivier transmettra à Valerie Plattner les infos sur le projet et une analyse des risques pour rediscuter la soumission du dossier, qui s'avère extrêmement lourde.

2.2.2 ÉLASTOGRAPHIE PASSIVE

- Etudes *in vitro* sur foies bovins pour tester la détection des lésions Focal One:
 - Variation de la taille des lésions : comparaison du volume détecté par élastographie, IRM et dissection
 - Variation de la puissance émise : comparaison du contraste
- Etudes *in vivo* :
 - Protocole validé
 - Début des manips élastographie : novembre 2020 (en attente d'un système de ventilation haute fréquence)
- Recherche échographe avec accès aux données brutes pour le futur Focal One :
 - Test de l'Aixplorer de Supersonic Imaging et de l'ArtUS de TELEMED
 - En attente pour MyLab de Esaote
- Communications : présentations orales de Thomas à FUS 2020 et ITEC 2020

WP3

3.1.1 EFFET DE LA PERFUSION

- Simulations
Françoise a montré que le taux de traitement varie :
 - en fonction de la position et du volume de la zone ciblée
 - en fonction de la perfusion. En particulier des zones de non réponse aux HIFU apparaissent pour des taux:
 - $>15\text{Kg/m}^3/\text{s}$ pour le protocole FO STANDARD
 - $>30\text{Kg/m}^3/\text{s}$ pour le protocole FO OPTI

- Étude RETRO

31 patients recrutés dans le cadre de l'étude rétrospective bi-centrique OPTI (HEH Nantes).

69 patients encore à inclure : protocole soumis aux HCL pendant le confinement, puis aucune nouvelle.

➔ Olivier affirme que la demande de réalisation d'étude clinique n'a jamais été déposée.
Nicolas discutera avec Adeline Mansuy.

3.1.2 STRATÉGIES INNOVANTES

- Les tirs C-SHOT seront optimisés grâce aux simulations de Françoise sur l'influence de la perfusion et non grâce à l'étude RETRO.
- EDAP devrait pouvoir intégrer le logiciel « C-SHOT » sur le Focal One Lab courant novembre.
- Lancement de l'essai préclinique sur 12 foies porcins en mars 2021 (jeu de paramètres choisi grâce aux simulations, essais d'ergonomie validé). Les stratégies de traitement C-SHOT seront optimisées sur le rapport bénéfice / temps de traitement, c'est-à-dire la puissance sera fixée mais on essaiera d'écarter les trajectoires pour limiter le temps du traitement.

3.1.3 ETUDE CLINIQUE C-SHOT

- Étude de phase 1 mono-bras pour 60 patients. Nicolas s'interroge sur la faisabilité vu le retard cumulé.

3.1.4 MESURE PER-OPÉRAIRE PERFUSION US

Technique basée sur la thermométrie US testée sur fantôme en gel :

- chauffage réalisé à l'aide d'un transducteur de thérapie HIFU
- acquisition images RF
- cartographie des déformations apparentes.

Prochaines étapes:

- Validation de la technique sur un fantôme de perfusion relié à une pompe péristaltique
- Loi de conversion entre déformations apparentes et variation de température
- Mesure perfusion à l'aide des simulations FastAblasim

3.2.1 FABRICATION SONDE C-MUT

- Simulations réalisées pour les deux types de sondes
- Designs prêts à être lancés chez le sous-traitant
- Nécessité de retarder la fabrication de 6 mois supplémentaires pour des raisons budgétaires liées en grande partie au COVID : lancement des 2 lots en Février/Mars 2021

-> Dispositifs test : janvier 2022

-> Dispositifs finaux : juillet 2022

3.2.1. TEST PRÉCLINIQUES SUR LA SONDE C-MUT

- Tests préliminaires sur la sonde MUTATION en mode puissance (thérapie).
 - Modification de la logique de commande électronique.
 - Développement d'une carte électronique de commande et de protection échographe.
 - Packaging (pré)clinique: nouveau châssis pour sondes MUTATION et PERFUSE qui permet de visualiser l'électronique interne.
 - Puissance acoustique focalisée dynamiquement:
 - Fontaine acoustique + vaporisation.
 - Lésions dans fantôme prostatique thermosensible.
- Tests réalisés avec une puissance de $0.1 - 0.2 \text{ W/cm}^2$
Objectif: atteindre 5 W/cm^2 , compatibles avec un plan de traitement Focal One.
- Essais *in-vivo*: Un protocole éthique est en rédaction entre LabTAU et ICE ; il sera soumis en novembre 2020 pour un démarrage début 2021.
 - RH: Geoffroy de Sallmart, interne en urologie sera recruté en novembre et participera aux essais *in-vitro* et *in-vivo*.
 - NDA: signé fin juillet entre UCBL, LabTAU et BK.