

Date	26 Mai 2020 - 14h/16h30
Lieu	Téléconférence via Microsoft Teams
Présent(e)s	Sébastien Crouzet ; Albert Gelet ; Estelle Ricci ; Laura Ratenet ; Caterina Monini ; Olivier Rouvière ; Adeline Mansuy ; Sabine Debeer ; Océane Brassart ; Julien Berthiller ; Christine Caux ; Carole Lartizien ; Audrey Duran ; Rémi Souchon ; Frédéric Padilla ; Tristan Deruelle ; Tristan Jaouen ; Thomas Payen ; Jean Ives Chapelon ; Claire Jossan ; Nicolas Guillen ; Emmanuel Blanc ; Cedric Trolliet ; Catherine Oudin ; Nowlenn Gaudin
Absent(e)s	Cyril Lafont ; Apoutou N'Djin ; Ivan Suarez ; Stefan Catheline ; Nicolas Sénégon ; Catherine Céreser ; Martine Michon

WPO

- Rappel des dates et des éléments à fournir pour le rapport mi-parcours ANR.
- Proposition d'organiser des réunions mensuelles pour chaque WP : non nécessaires, échanges déjà fréquents et réguliers entre les différents intervenants, Caterina et Cédric participeront cependant à ces échanges le plus souvent possible.
- Choix d'une date pour la journée scientifique et le SAB : 04/11/2020.
- Carole Lartizien fera partie du comité restreint qui se réunit avec le SAB.

WP1

1.1 HIFUSA

Difficultés majeures liées aux inclusions, le nombre de sujets ayant achevé le suivi à 4 ans sera trop faible à la fin du RHU PERFUSE.

Discussion sur les possibles causes:

- ✗ Refus de la randomisation (pas sur Lyon)
- ✗ Surestimation de la capacité d'inclusion des centres
- ✗ Rentabilité des interventions dans les centres privés
- ✗ Concurrence du forfait innovation
- ✗ Confirmation à l'IRM des lésions avec score de Gleason 3+3 difficile

Discussion sur les actions à mener

- ✓ Demande d'une prolongation de 1 an de la période d'inclusion au CPP en cours.
- ✓ Fermeture des centres qui n'incluent presque pas. Puisque il n'y a pas de coûts de monitoring si moins de 2 patients recrutés il serait envisageable de fermer 4 sites : Nantes, Foch Paris, AP-HM, Colmar.
- ✓ C. Jossan affirme qu'un centre grec et plusieurs centres allemands ont manifesté à EDAP la volonté d'adhérer aux études.
 - S. Crouzet: l'inclusion du centre grec n'est pas envisageable car on n'y pratique pas les biopsies guidées par fusion IRM/échographie.
 - O. Brassart : l'ouverture d'autres centres étrangers (en plus que celui de Genève) n'est pas autorisée à niveau budgétaires, mais la fermeture de 4 centres français pourrait éventuellement permettre l'inclusion d'un investigateur allemand. La DRCI réalisera une évaluation financière. Autre problème est le temps de la mise en place : il faudrait prévoir la traduction de l'eCRF en anglais, des documents de l'étude et des notices information en plusieurs langues, réaliser un contrat de délégation de promotion et de monitoring (pour la Suisse cela a pris plus que 1 an, et il n'y a pas le problème des traductions).
- ✓ Assouplissement des critères de sélection: permettre l'inclusion des patients dont la lésion G3+3 n'est pas visible à l'IRM.
 - O. Rouvière est globalement d'accord, même si cela risque de dégrader le traitement HIFU car la biopsie systématique ne permet pas une bonne localisation « en hauteur » de la lésion.
- ✓ Communications :
 - Lettre d'information transmise à la directrice de l'URPS régional le 15/5 par Mme Dion
 - Démarche de promotion sur le site internet des HCL
 - Affiche ou flyer à destination des centres investigateurs
 - Newsletter Cancéropole CLARA
 - Réseau régional de cancérologie ONCOAURA et 3C
 - Associations de patients

1.2 FOCALÉ

S. Crouzet pense que le décrochage de la courbe est lié au confinement, probablement un nombre important de patients recommencera dans les prochains mois à consulter et pourra être recruté.

Bilan avec J. Bertiller et les biostatisticiens: effectif attendu atteignable avec une prolongation d'un an. Résultats accessibles à la fin du RHU (retard max: 2 mois).

1.3 PSMA

- Activation opérationnelle avec toutes les équipes participantes le 03/03/2020.
- Fermeture CERMEP pendant la période de confinement, mais programmation des IRM-TEP de nouveau possible depuis le 19/5/2020.

1.4 ANCILLAIRE

- Rapide augmentation des globules blancs après traitement chez tous les patients ne semble pas associée aux lymphocytes T ni aux NK. → Dosage neutrophiles circulants à réaliser, pour cela une NFS est déjà prévue à j1.
La comparaison avec la cohorte d'individus sains n'a pas encore été réalisée.
- Analyses RNAseq
C. Caux affirme que les biopsies doivent contenir au moins le 30% de cellules tumorales
→ O. Rouvière : les biopsies guidées devraient respecter ce critère. On peut estimer grossièrement le contenu tumoral via le rapport entre la longueur sur laquelle on voit des cellules tumorales- plus ou moins denses- et la longueur totale du carottage.

C. Caux a besoin du bloc ou de lames blanches

→ S. Cruzet et O. Rouvière pensent que tout est traité par les anatomopathologistes, probablement il ne reste rien qui n'ait pas été coloré. Ils vont mettre C. Caux en contact avec la responsable anapath.

WP2

2.1.1 BASE INFORMATIQUE → livrable atteint

- Plateforme informatique (serveurs XNAT) permettant anonymisation / dé-identification des examens IRM.
- Téléchargement d'examens (et contours de zones d'intérêt) mis à disposition par d'autres structures depuis octobre 2019.
- A ce jour 291 patients de la base CLARA-P chargés, dont 278 exploitables.

2.1.2 CAD « QUANTITATIF »

Modèle basé sur la régression logistique visant à discriminer les cancers ISUP ≥ 2 en zone périphérique (ZP) et en zone de transition (ZT).

État d'avancement :

à ce jour seule l'approche par zone d'intérêt a été mise en œuvre

- Sélection de modèles en ZP et ZT sur la base CLARA-P (ref: prostatectomie)

- Nouvelle sélection et affinage des seuils sur base « Au2 » (ref: biopsies)
- Test de 3 modèles sur base de 160 patients différents (ref: biopsie)

→ Le meilleur modèle a des performances légèrement supérieures au PI-RADSv2 et est robuste sur deux radiologues.

→ Déclaration d'invention en cours.

2.1.3 CAD « MACHINE LEARNING-BASED »

Système d'aide au diagnostic du cancer de la prostate en imagerie IRM multiparamétrique qui caractérise le degré d'agressivité (Gleason score) des lésions détectées, robuste en présence de données hétérogènes provenant, par exemple, d'images produites par différents constructeurs et qui, à terme, fournira une cartographie des lésions suspectes.

État d'avancement :

- Conception d'une architecture de réseau avec modèle d'attention sur la zone périphérique de la prostate.
- Évaluation sur 98 patients.
- Un article accepté à la conférence MIDL (Juillet 2020).

Perspectives :

- Inclusion des lésions dans la zone de transition.
- Recherche de bases pour tester la robustesse du modèle sur des données hétérogènes.
- Finalisation du modèle multi-classe supervisé .
- Conception d'un modèle faiblement supervisé.

Présentation Audrey

État de l'art : utilisation fréquente de méthodes « deep learning » pour réaliser la segmentation des images IRM-mp. Dans la plupart des cas, toutefois, cela amène à une classification binaire de type cancer-pas cancer plutôt que à une classification multi-classe qui exprime le degré d'agressivité.

Fonctionnement du modèle proposé par Creatis :

- Données : IRM-mp de 98 patients (1.5 T et 3 T) avec annotation du score Gleason de chaque lésion.
- Input : T2w et séquence ADC.
- Réseau : ProstAttention-Net permet d'un coté de segmenter la zone périphérique et de l'autre de réaliser la segmentation multi-classe (Gleason 6,7,8 >=9).
- Output : un masque qui se superpose à l'image et permet d'identifier la ZP et le score Gleason avec un code de couleur.

Évaluation performances via une méthode qui nécessite un lot de données limité :

5-cross fold validation : données divisées en 5 échantillons, 4 utilisés pour l'entraînement et 1 pour le test, puis commutation et, en fin, moyenne pondérée des résultats.

Analyse FROC : sensibilité en fonction des faux positifs (c'est-à-dire lésion considérée maline alors que le score de Gleason ≤ 6) → performances meilleures que celles d'un U-Net classique, à part pour la classe de lésions Gleason 8, qui est très peu représentée.

Discussion C. Lartzien - O. Rouvière

O. Rouvière suggère :

- de pooler les catégories Gleason 8 et 9 (différence non significative d'un point de vue clinique)
- d'utiliser les bases de biopsies comme cela a été fait pour le CAD quantitatif plutôt que les données de Dijon qui sont de très mauvaise qualité.
- de rajouter les images dynamiques (Tristan a montré qu'elles apportent de l'information indépendante).

CLARA-B : base qui pourrait être intéressante pour tester le modèle (non pas pour l'entraîner) ; elle contient le contour de la lésion sur la coupe qui paraît la plus significative et le résultat de la biopsie.

2.1.4 ÉVALUATION CLINIQUE

- Étude DIJON complétée.

Publication : Transin S et al. Diagn Interv Imaging. 2019 Jul 23.

- Collaboration Université de Tokyo (convention en cours de signature)

→ base de 80 IRM pré-prostatectomie.

Les images, meilleures que celles de DIJON, pourront être utilisées pour tester les CAD. Cette étude n'est pas prévue dans le cadre du RHU mais O. Rouvière s'interroge à propos de son éventuelle inclusion. Cela pourrait permettre une valorisation des CAD à coût zéro.

- Étude CHANGE: Cohorte prospective multicentrique de 420 patients ayant IRM puis biopsies systématiques et ciblées → Analyse rétrospective des cibles par le CAD final
→ Incorporation d'un dosage PHI

Avancement :

- Protocole fini
- eCRF: maquette finie, devis en cours
- Recrutement des centres en cours
- Début idéal: septembre 2020

2.2.1 ÉLASTOGRAPHIE IRM

Méthode de calcul originale : filtre basé sur le théorème de Helmholtz qui permet d'isoler la composante de cisaillement des ondes ultrasonores → Dépôt d'invention en cours et rédaction d'un papier théorique.

Perspectives:

test du vibreur sur fantômes fin juin, puis sur volontaires sains et patients.

O. Rouvière signale que le recrutement de volontaires sains est très laborieux du point de vue administratif → E. Ricci se renseignera auprès de M. Taillardet.

2.2.2 ÉLASTOGRAPHIE PASSIVE

Intégration d'un module d'élastographie passive au Focal One. Technique basée sur l'estimation du déplacement dans tout le champ de vue au cours du temps. 2 méthodes selon point d'accès aux données sur la chaîne d'acquisition de l'échographe :

- Speckle tracking (données RF accessibles que sur les échographes de recherche)
- GLUE (image B-mode conventionnelle, accessible sur n'importe quel échographe clinique)

État d'avancement :

- Poursuite des développements avec données RF (après échec collaboration avec BK, discussion entamée avec SSI + essais sur l'Aixplorer) et images B-mode.
- Mise en place d'une étude in vivo sur un modèle de foie porcin avec validation par IRM.

WP3

3.1.1 EFFET DE LA PERFUSION

- **Simulations** : étude paramétrique sur la performance du traitement en fonction du débit sanguin et influence de la stratégie de tir (Standard/OPTI/C-shot préliminaire).
→ Taux de traitement variable en fonction de la position et du volume de la zone ciblée, ainsi que en fonction de la perfusion.
→ Réduction significative de l'impact de la perfusion en modifiant le protocole de traitement.
En particulier, des zones de non réponse aux HIFU apparaissent pour des taux de perfusion:
>15Kg/m³/s ~ 90 ml/100g/min pour le protocole FO STANDARD
>30Kg/m³/s ~ 180 ml/100g/min pour le protocole FO OPTI
- **Étude RETRO** basé sur les données de l'étude rétrospective bi-centrique (HEH + Nantes) OPTI. 42 patients inclus, dont 31 avec des données de perfusion exploitables.

Mesures de la cinétique de rehaussement du produit de contraste sur l'IRM préopératoire

- 2 paramètres étudiés: Wash-in (O. Rouvière rappelle qu'il dépend non seulement de la perfusion mais aussi beaucoup de la perméabilité des vaisseaux qui laissent passer le gadolinium) et Peak.

- 2 volumes considérés : tumeur visible et prostate entière.

→ Calcul d'une courbe résultante moyenne (spatiale et temporelle) du rehaussement pour chacun des volumes.

Mesures de la performance à partir d'un ratio volume nécrosé / planifié sur IRM

Développement d'un logiciel Fusion IRM pré-opératoire (prostate, zone à traiter) vs IRM post-opératoire (prostate, zone nécrosée).

Résultats : corrélation entre index de traitement tumoral et wash-in dans la tumeur pas évidente. Il est juste possible de déduire que, en ligne générale, pour des faibles valeurs de wash-in le taux de succès est bon ou moyen, et que pour des forts valeurs de wash-in le taux de succès est faible (à part pour un patient).

Pendant la discussion il est suggéré de vérifier la corrélation en récupérant les échographies de contraste réalisées à la fin du traitement.

Conclusions préliminaires : le risque d'appliquer des paramètres de traitement dépendants de la perfusion n'est pas acceptable car l'évaluation de la perfusion est trop incertaine.

→ La réflexion pivote vers des séquences indépendantes de la perfusion, la stratégie de tir « c-shots » étant une bonne candidate.

3.1.2 STRATÉGIES INNOVANTES

- Ralentissement dû au confinement, EDAP devrait pouvoir intégrer le logiciel « C-SHOT » sur Focal One Lab courant juin.
- Lancement de l'essai pré-clinique pendant le troisième trimestre 2020 (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.

3.1.3 ETUDE CLINIQUE C-SHOT

Étude de phase 1 mono-bras pour 60 patients (contrôle planifié -traité à l'IRM précoce, suivi 1 an) pas envisageable avant 2021.

3.1.4 MESURE PER-OP PERFUSION US/CONTRÔLE FORMATION NÉCROSE

Contrôle formation nécrose grâce à l'élastographie passive.

Stage ingénieur 6 mois (Louise Denis) sur l'évaluation de méthodes alternatives :

- Images Bmode : détection basée sur niveaux de gris (texture, Co-occurrence matrices), imagerie Nakagami
- Données RF : atténuation, énergie rétro-diffusée, vitesse du son

3.2.2 SONDE CMUT

- Montrer la faisabilité de génération d'HIFU avec la technologie CMUT (projet MUTATION)
La première sonde complète (64 anneaux reconnectés, 55 fonctionnels) est capable de générer une force de radiation importante.
Contrôle qualitatif achevé : vaguelette acoustique bien visible.
Prochaines étapes :
→ Mesure de force de radiation (contrôle quantitatif).
→ Essais in vitro / in vivo.
- Développer une sonde CMUT adaptée au traitement focal de la prostate (design matriciel)
 - Simulations thérapie en cours pour finaliser le design.
 - Vermont : lancement des lots Imagerie en fabrication au 15 juin 2020, lancement des lots Thérapie en fabrication au 15 juillet 2020.
- Intégrer la sonde CMUT matricielle dans un dispositif médical
 - Signature de NDA avec BK médical dans le cadre de l'accord de consortium.
 - Échanges d'informations techniques sur un prototype de prêt.

DISCUSSION GÉNÉRALE

C. Lartzien évoque la question d'une possible prolongation à demander à l'ANR.

→ C. Oudin : la prolongation systématique de 6 mois ne s'applique pas au programme d'investissement d'avenir (PIA) dont le RHU fait part. Puisque l'ANR n'accorde qu'une seule fois une période de prolongation il vaut mieux la demander quand on sera capable de faire une estimation précise.