

Date	<b>24 Novembre 2021 - 14h/16h</b>
Lieu	Amphithéâtre F, Hôpital Edouard Herriot
Présent(e)s	Estelle RICCI, Sébastien CROUZET, Olivier ROUVIÈRE, Christine CAUX, Cédric TROLLIET, Caterina MONINI, Françoise CHAVRIER, Tristan DERUELLE, Tristan JAOUEN, Apoutou N'DJIN, Thomas PAYEN, Ivan SUAREZ, Rémi SOUCHON, Thomas BISCALDI, Guillaume VANSTAVEL, Marine SANCHEZ, Benoît GALLIX, Martina MARTINS  En visio-conférence : Camille BENETON, Vanessa VELOUDOU, Thierry HEMEMBERG, Sabine DEEBER, Julien BERTHILLER, Inès MERIDA, Nicolas COSTES, Carole LARTIZIEN, Audrey DURAN, Stephan LANGONNET, Laura BARROT, Jean-Yves CHAPELON, Albert GELET, Nicolas SÉNÉGOND, Jean-Claude DUSSAULE, Lidie ROUSSEAU

#### Etat des lieux - S. CROUZET

- Présentation des axes scientifiques du RHU PERFUSE
- Causes des retards cumulés par les différentes études cliniques et projets scientifiques
- Diagramme de Gantt, liste des tâches bénéficiant de la prolongation de 12 mois
- Restructuration WP 3.2 :
  - o Preuve de concept réalisée avec le prototype V1 de sonde CMUT
  - o Transfert industriel (développement prototype V2) : fabrication puces actives sous-traitée, intégration mécanique et électrique gérée par Vermon
- Nouvelles embauches pour mener à terme les objectifs scientifiques au cours de l'année supplémentaire
- Programme journée scientifique

#### Modèles 3D de prostate avant et après traitement focal - M. MARTINS

##### Objectifs :

- Amélioration de la compréhension des traitements focaux
- Guidage du chirurgien au moment de la planification (préservation des nerfs et localisation exacte de la lésion)
- Support dans la présentation de la chirurgie par US focalisés aux patients

### **Méthodologie :**

- IRM préopératoire + biopsie transpérinéale d'une lésion focale
- Traitement focal
- IRM postopératoire -> visualisation nécrose couvrant cible tumorale et marges de sécurité
- Images transmises à un ingénieur d'application. Segmentation 1mm réalisée à la main  
=> prototype prostate 3D avant et après traitement (10 jours et 1 an).

SC: Coût?

MM : 500 CHF pour les 3 prototypes.

SC : Il y a un service impression 3D aux HCL, nous allons nous renseigner.

### **IHU Strasbourg, innovation, technologie, transfert - B. GALLIX**

L'IHU Strasbourg développe une chirurgie innovante qui intègre l'ensemble des innovations de pointe : techniques miniinvasives, imagerie médicale, chirurgie assistée par ordinateur, robotique.

Objectif : établir un standard international pour le traitement précis et personnalisé des maladies abdominales, qui incluent notamment les cancers du tube digestif et l'obésité morbide.

Ressources humaines : 150 employés.

Membres fondateurs :

- Université de Strasbourg, INRIA, IRCAD
- Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, fondation ARC
- Fédération du Crédit Mutuel Centre Est Europe, société KARL STORTZ SE

### **Valorisation et transfert de technologie**

Stratégie basée sur 3 axes :

- Incubateur pour les projets universitaires (SATT CONNECTUS)
- Incubateur pour les projets médicaux orientés au développement de DM (programme d'innovation I-SIP imaging the future)
- Plateforme de recherche et évaluation pour la recherche contractuelle

### **Plateau expérimentation préclinique**

- IRM 1.5T, scanner, robot d'imagerie CBCT, bras en C, US, EUS, systèmes d'endoscopie et laparoscopie
- Accréditation GLP accordée par l'ANSM (seulement 3 labos publics en France). 3 ans travail et 150 k€ d'investissement mais nette augmentation du nombre de clients. Par exemple: client du Royaume Uni pour la thermo-ablation par microonde et par radio-fréquence du foie/poumon/rein.
- Modèles : fantômes, cadavres humains, porcs...

### **Plateforme DIAMS (Données et Intelligence Artificielle pour la Médecine et la Santé)**

Centre de ressources et d'expertise qui a pour objectif d'accompagner les acteurs de la région Grand Est pour le développement de l'IA dans des dispositifs médicaux ou des produits de santé.

- Analyse des besoins
- Concept et prototypage
- Evaluation et validation

### **Valorisation (modèle d'innovation israélien qui facilite la création de nouvelles structures)**

- 102 demandes de brevets
- 10 sociétés développées

SC : Exit ?

BG : Valorisation du brevet qui sort de la structure via le transfert de la propriété intellectuelle à une start-up.

## Séquences C-shot: simulations et implémentation dans le dispositif Focal One® - F. CHAVRIER

### Simulations, méthodologie :

- Transducteur : géométrie et découpes (*hypothèse : transducteur qui vibre parfaitement*)
- Milieux biologiques : modèle de prostate et cible tumorale (*hypothèse : paramètres acoustiques et thermiques constants*)
- Propagation US : champs de pression acoustique et énergie apportée aux tissus (*hypothèse propagation en milieux linéaires*)
- Séquence traitement : mouvements sonde, puissance tirs, pauses (*hypothèse : pas de déformation de la prostate*)
- Échauffement des tissus : Bio-Heat Transfer Equation (*hypothèse : paramètres identiques dans les différentes zones de la prostate et la tumeur*)
- Dose thermique (*hypothèse : seuil coagulation après 0.1 s d'exposition à 65 °C*)

### Etude sur l'influence de la perfusion :

- Le taux de traitement varie en fonction de la perfusion, de façon plus ou moins importante selon la position des cibles, mais la mesure de la perfusion chez les patients n'est pas opérationnelle.
- La perfusion augmente significativement (5x, 6x) avec l'échauffement.
- ⇒ Plutôt que développer une séquence adaptée au taux de perfusion du patient, le consortium PERFUSE souhaite concevoir une séquence indépendante de la perfusion (de 7.5 à 60 kg/m<sup>3</sup>/s) : les C-shots.

### Conception séquence C-Shots :

Beaucoup plus de focales couvertes avec des tirs très courts, presque en continu.

#### Résultats :

- Taux de traitement de la tumeur >95% et taux de traitement de la cible >94%
- Cas le plus mauvais : cible antérieure -> débordement de la lésion dans la prostate
- Temps de traitement
  - o Long pour les plus gros volumes (zone de transition)
  - o Trop long pour les traitements antérieurs sans débordements

#### Perspectives pour affiner la séquence C-shots :

- Loi de puissance : trajectoire-dépendante ?
- Diminuer les temps de traitement : stratégie mixte Standard/C-shots ?
- Améliorer les traitements en zone antérieure : stratégie spécifique?

### Implémentation séquence C-Shots :

EDAP a finalisée l'implémentation de cette nouvelle séquence, largement programmable, dans le Focal One Lab.

- ⇒ Essais in-vitro : en cours (T. Payen)

- ⇒ Essais précliniques (12 porcs) : Q1 2022
- ⇒ Essais cliniques : Q3 2022

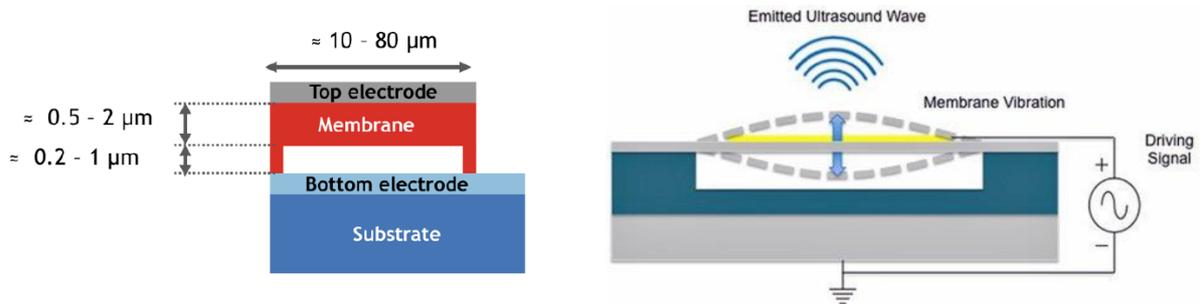
CC : Le foie est très perfusé. Cela ne va pas gêner le traitement dans le cadre des études précliniques ?

FC et SC : Non, au contraire les tissus sont plus faciles à traiter que la prostate.

SC : Pour l'étude clinique nous allons tester s'il n'y a pas de lésions dans le rectum, si la cavitation a un effet... Les protocoles mixtes Focal One/C-shots pourraient être les meilleurs pour traiter des gros volumes. Le protocole C-shot pourrait être utilisé sur les bords.

### Transducteurs MEMs CMUTs : Ablations Thermiques HIFU et Guidage Échographique - I. SUAREZ

CMUTs (Capacitive Micromachined Ultrasonic Transducers) appartiennent à la famille des MEMs (Micro Electro Mechanical Systems) :



Ils sont composés d'un réseau périodique de cellules élémentaires connectées en parallèle par la mise en commun de leurs électrodes. L'ensemble de ces cellules constitue un élément de barrette, analogue aux transducteurs piézoélectriques.

#### Caractérisation sonde bimodale CMUT

Imagerie, comparaison avec la sonde piézo Focal One sur fantôme CIRS, gel, prostate ex vivo :

- Meilleure résolution latérale
- Meilleure qualité image -> permet meilleur contrôle spatio-temporel du traitement HIFU
- Visualisation nette des lésions
- Possibilité de choisir la fréquence afin d'optimiser la focalisation à une profondeur donnée

Thérapie, simulations et expérimentation sur foie porcin :

- Focalisation dynamique dans une gamme de 5 cm en profondeur
- Vaste gamme de fréquences
- Production lésions visibles de différentes tailles et à différentes profondeurs

### Motivations

Après radiothérapie :

- Taux de récurrence à 5 ans entre 30 et 40%
- La portion de cancer qui a survécu est la plus agressive

HIFU-salvage : option efficace à proposer aux patients non métastatiques en récurrence locale si le diagnostic est réalisé précocement et la récurrence est bien localisée à l'intérieur de la glande prostatique.

TEP-IRM/<sup>68</sup>Ga-PSMA : combinaison des images anatomiques IRM avec les images fonctionnelles TEP plus performante que le TEP-TDM/<sup>68</sup>Ga-PSMA dans la caractérisation de la récurrence.

### Méthodologie

Etude de faisabilité, cohorte prospective de 20 patients recrutés à Lyon.

24 mois inclusion + 9 mois de participation pour chaque sujet.

Objectif principal : étudier la faisabilité d'utiliser l'imagerie hybride TEP-IRM au [<sup>68</sup>Ga] PSMA pour le traitement HIFU-Focal en situation de rattrapage après radiothérapie.

Critère jugement principal : possibilité de réaliser un contournage de la tumeur par le médecin nucléaire et le radiologue.

#### 1. Radiotracteur

Isotope radioactif : <sup>68</sup>Ga, demi-vie de 68 minutes, ~90% désintégrations β<sup>+</sup>

Molécule d'intérêt : PSMA, protéine non sécrétée exprimée intensément sur les cellules de la prostate, dont l'expression augmente dans les cancers de haut grade.

Production <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 à la radio pharmacie CHLS => transport Isovital => injection IV au CERMEP.

#### 2. Bilan TEP-IRM préopératoire

Éliminer la présence de métastases abdominopelviennes osseuses ou ganglionnaires (screening failure). Mettre en évidence la fixation du <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 au niveau de la récurrence (imagerie fonctionnelle).

-> Réalisation contournage sur les images IRM et importation dans le logiciel Focal One.

#### 3. Traitement par HIFU

- Visualisation cible tumorale (fusion IRM – écho en temps réel)
- Destruction cible grâce à un transducteur ayant une focale qui varie électroniquement
- Contrôle nécrose par écho de contraste (microbulles)
- Complétion traitement si besoin

#### 4. Bilan TEP/IRM post-opératoire

Vérifier la disparition de la fixation de traceur au niveau de la zone traitée et l'absence de métastases. (Parfois micro-métastases non visibles précédemment sont observées une fois que le foyer principal est disparu).

SC : Problèmes rencontrés qui entravent les inclusions : diamètre machine hybride plus petit qu'une IRM, pacemakers, distance déplacement, traitements hormonaux concomitants...