

Date	24 Novembre 2021 – 9h/12h
Lieu	Amphithéâtre F, Hôpital Edouard Herriot
Présent(e)s	Martina Martins ; Benoît Gallix ; Sébastien Crouzet ; Christine Caux ; Olivier Rouvière ; Carole Lartzien ; Rémi Souchon ; Apoutou N'Djin ; Nicolas Guillen ; Nicolas Sénépond ; Cédric Trolliet ; Catherine Oudin ; Caterina Monini.

WP1 : S. Crouzet et C. Caux

- Programme de la journée
- Diagramme de Gantt et présentation des tâches qui bénéficient de la prolongation de 12 mois récemment accordée

1.1 HIFUSA

- Descriptif et schéma de l'étude
- Objectifs secondaires
- Centres actifs : 14 en France, Swiss Prostate Center pas inclus malgré les démarches réalisées par les HCL à cause du refus de la part de sa direction
- Inclusions : 86 patients recrutés / 146 prévus pour fin octobre 2022
- 7 amendements réalisés afin de booster les inclusions
- Discussion sur les freins (crise sanitaire, randomisation, concomitance forfait innovation...) et sur les leviers mis en place.

BG : Analyses intermédiaires réalisées ?

SC : Les biostatisticiens bloquent, on n'a pas pu exporter les données mais on les a regardées en interne.

BG : Fin inclusions en octobre 2022 + suivi de 48 mois. Résultats disponibles beaucoup de temps après la fin du RHU, malgré la prolongation.

SG : Oui, mais l'étude va poursuivre sans aucun coût de monitoring supplémentaire.

1.2 FOCALÉ

- Descriptif et schéma de l'étude
- Objectifs secondaires
- Mêmes centres actifs que pour HIFUSA
- 170 patients inclus en juin 2021 : objectif atteint !
- 6 amendements ont contribué à booster les recrutements

BG : Qu'est-ce que tu attends comme résultat en termes de comparaison avec les autres pratiques ?

SC : On va se baser sur le taux de contrôle local. En littérature on n'a que des études avec tous les scores Gleason mélangés, alors que nous pourrions analyser pour la première fois une population pure Gleason 7 avec cible unique à l'IRM. L'objectif est donc d'en sortir des chiffres solides sur cette cohorte et enchaîner avec une étude randomisée traitement focal vs chirurgie.

MM : Double lecture pour l'IRM ?

SC : Non, sauf quand on a des doutes.

OR : La relecture IRM est un sacré défi même si ce serait l'idéal.

1.1 et 1.2 Actions de communication

- Flyers
- Affiches
- Newsletters pour les centres investigateurs

1.3 PSMA

- Descriptif et schéma de l'étude
- Objectifs secondaires
- Difficultés rencontrées dans le recrutement (périmètre abdominal souvent incompatible avec la machine hybride TEP/IRM, pacemakers, traitements hormonaux concomitants...)

BG : Vous visez 40 patients ?

SC : On a réduit l'effectif à 20. Cela nous semble un objectif atteignable.

AN : Réduire le nombre d'antennes pour gagner de la place ?

SC : Effectivement les métastases non vues par la choline sont détectées par la TEP et non par l'IRM, on pourra suggérer d'enlever les antennes abdominales.

1.4 ANCILLAIRE

Fonctionnalité des cellules immunitaires

- Méthodologie :

26 patients FOCALÉS comparés à une cohorte de 15 donneurs sains. Evolution des populations analysées à t0 (inclusion), à h24, M1 et M3.

Ajout d'activateurs au prélèvement sanguin, extraction plasma et congélation. Puis quantification par *electro-chemiluminescence ImmunoAssay* pour les cellules du système immunitaire inné (DC/NK/Monocytes) et pour les lymphocytes T.

- Résultats : le traitement HIFU induit
 - L'augmentation des monocytes (associée au relargage de cytokines inflammatoires après stimulation TLR7/8-L).

- La réduction du nombre de cellules dendritiques mais l'augmentation de leur capacité fonctionnelle après stimulation TLR-L.
- Aucune modulation sur le nombre absolu de cellules 'natural killer' ni sur leur fonctionnalité après stimulation TLR7/8-L.
- La réduction du nombre de cytokines pro et anti-inflammatoires.

RNAseq/analyse de biopsies

15 patients FOCALE avec matériel tumoral suffisant sur biopsie, RNAseq du tissu sain et tumoral.

- ➔ Comparer la réponse immunitaire dans le tissu sain et tumoral.
- ➔ Identifier la réponse immunitaire associée à la réponse au traitement HIFU.

BG : Je suppose que votre but était de détecter l'effet abscopal. Quels sont les premiers résultats ?

CC : On pensait que les HIFU auraient stimulé très fortement le système immunitaire via le relargage d'antigènes tumoraux capables d'induire une réponse systémique. Au niveau systémique l'effet n'est pas celui imaginé mais on observe que les cellules dendritiques commencent à diminuer après 24h et les lymphocytes T après 1 mois. Même situation que pour les chocs septiques : très forte inflammation accompagnée par une très forte réponse immunitaire, puis une sorte de creux.

WP2 : O. Rouvière, C. Lartzien, R. Souchon, N. Guillen

2.1.1 BASE INFORMATIQUE CLARA-P

Serveur XNAT opérationnel, 291 IRM dé-identifiées et contourées téléchargeables par le CREATIS et le LabTAU. Délivrable atteint.

2.1.2 CAD « QUANTITATIF »

Évaluation récente sur une BDD externe : patients ayant eu une IRM avant biopsie à l'hôpital St Joseph St Luc de Lyon. Sensitivité ~90% et spécificité ~70%.

Valorisation : demande de brevet soumise en avril 2021, article soumis à Radiology en révision.

BG : Wash-in significatif dans la zone périphérique ?

RS : Il n'apporte que 10% de spécificité.

Même si le CAD quantitatif semble suggérer que 2 paramètres sont suffisants, OR défend l'importance de l'IRM multiparamétrique, car la diffusion n'est pas bonne dans la bi-paramétrique.

2.1.3 CAD « MACHINE LEARNING-BASED »

Finalisation du modèle CAD supervisé bi-paramétrique (IRM T2 et ADC)

- Evaluation des performances du modèle ProstAttention-Net sur la base de données CLARA-P complète (219 patients)

- Article soumis à MEDIA, en révision

Conception d'un modèle faiblement supervisé

- Stage G. Dussert
- Proceeding accepté, SPIE Medical Imaging

Perspectives

- Finalisation du modèle faiblement supervisé
- Etude de l'apport des données de perfusion
- Evaluation des performances des 2 modèles développés sur les données de Dijon, Tokyo, et de l'étude CHANGE

BG : Réseau de neurones 2D ?

CL : Oui, on a essayé un pseudo-3D, mais cela n'apporte pas grande chose.

BG : Analyse temporelle ? Dans une *slice* il se passe grosso-modo la même chose que dans la suivante. Collaboration avec une équipe de Strasbourg qui travaille sur l'analyse dynamique vous intéresserait ?

BG : Performances globales évaluées ?

CL : Oui dans le papier MEDIA on les quantifie pour le modèle supervisé : 80-85% de détection, on fait mieux que l'état de l'art.

2.1.4 ÉVALUATION CLINIQUE

Étude Change : cohorte prospective de patients ayant IRM puis biopsies ciblées et systématiques, analyse rétrospective avec le(s) CAD(s) issu(s) de PERFUSE. Recrutement en cours : 89 patients/420, 4 centres actifs/17.

OR : Souvent il faut demander aux centres de changer le protocole IRM pour qu'il soit conforme aux normes PI-RADS.

BG : Imposez la standardisation des séquences ! L'RHU peut être l'occasion d'arriver à faire une conférence de consensus (coût limité : 40-50 k€). Ce serait un bel exit !

OR : Politiquement il vaut mieux passer par le comité PI-RADS. Ou par la SIGU (société d'imagerie génito-urinaire) à niveau français.

OR : Les centres qui ont commencé à recruter en premier risquent d'écraser les autres. On va donc plafonner le nombre de patients à inclure/centre pour avoir une base vraiment multicentrique.

BG approuve.

2.2.1 ÉLASTOGRAPHIE IRM

Dispositif expérimental : vibreur périnéal

- V1 (2020) nouveau piézo plus puissant et cadre plus robuste -> casse
 - V2 (2021) vibreur piézo plus robuste (APA-100)
 - o Tests de sécurité électrique
 - o Tests de compatibilité électro-magnétique
- Mais artefact qui ressemble à du *ghosting* de mouvement à l'IRM (alu 6063)
- V3 (2021 en cours)
 - o Nouveaux matériaux
 - o Tests de compatibilité satisfaisants
 - o Dispositif prévu fin décembre
 - o Tests de sécurité électrique à refaire

Algorithme pour produire la carte d'élasticité

Suppression de l'onde de compression et mise en évidence de l'onde poro-élastique, onde de compression lente (~ même vitesse que celle de cisaillement).

Test de l'algo sur mousse synthétique + eau et sur greffon rénal : séparation des 3 ondes, première détection onde poro-élastique pour les tissus mous !

Valorisation

European Patent Application déposée le 15/11/2021 et papier à soumettre prochainement à Science.

BG : Vibreur périnéal sera validé par l'ANSM pour faire l'essai clinique sur volontaire sain ?

RS : Oui. On a employé une société de conseil externe (CADUCEUM) pour réaliser le dossier des risques.

BG : Lieu de réalisation de l'étude clinique ?

RS : CERMEP – séquence élastographie implémentée sur l'IRM 5T.

2.2.2 ÉLASTOGRAPHIE PASSIVE

Etude préclinique sur foie porcine : après traitement HIFU, détection lésions par élastographie B-mode puis corrélation avec les lésions vues à l'IRM ou par dissection. Technique suffisamment mûre pour la tester en clinique : rédaction du protocole étude observationnelle ELASTO US finalisée, démarrage prévu pour fin 2022 sur HEH.

Test de la qualité d'imagerie de l'échographe TELEMED ArtUS permettant l'accès aux données brutes et développement d'une séquence d'élastographie passive.

2.2.3 ÉVALUATION CLINIQUE

- ELASTO IRM : 10 volontaires sains (blocage administratif lié à la déclaration du lieu de recherche) + 30 patients
- ELASTO US : 40 patients

WP3 : N. Guillen et A N'Djin

3.1.1 EFFET DE LA PERFUSION

Il n'est plus utile de poursuivre l'étude de la perfusion sur IRM par la mesure du wash-in. La dispersion des données est trop importante et ne sera pas gommée avec les 100 patients prévus théoriquement. -> Arrêt des inclusions de l'étude RETRO.

On ne vise plus la personnalisation du traitement HIFU sur la base du taux de perfusion individuel mais plutôt le développement de séquences peu dépendantes de ce paramètre.

On poursuit la mise au point de l'indicateur «Performance Index Tumor» (volume nécrosé/planifié sur IRM) en le calibrant avec des résultats de biopsies de suivi.

3.1.2 STRATÉGIES INNOVANTES

- Description stratégie C-SHOT
- Modélisation du taux de traitement en fonction de la perfusion et de la position de la tumeur (Françoise a calé les simulations sur des vraies situations cliniques) permet d'affiner les paramètres de traitement.
- Intégration des séquences C-SHOT dans le logiciel de la plateforme Focal One Lab -> essais in vitro démarrés le 19/11/2021.
- Essais précliniques : Q1 2022 (autorisations obtenues)

3.1.3 ETUDE CLINIQUE C-SHOT

Etude de sécurité des paramètres C-SHOT sur traitement focal prévu pour Q3 2022.

3.2. SONDE C-MUT

Reformulation du double objectif du WP 3.2: preuve de concept réalisée avec le prototype V1 / transfert industriel, ou développement du prototype V2.

3.2.1 PREUVE DE CONCEPT – VALIDATION PRÉCLINIQUE SONDE C-MUT (PROTOTYPE V1)

- Packaging (pré)clinique compatible avec la plateforme clinique Focal One
- Comparaison échographies B-mode réalisées avec le prototype V1 et la sonde FO sur fantôme et prostate de cadavre
 - > Images innovantes, CMUT jamais testé ex-vivo
 - > Possibilité de moduler la fréquence selon la profondeur que l'on souhaite focaliser
- Puissance HIFU refocalisée dynamiquement : $0,6 \text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}$ atteints de manière reproductible.
 - > Premières lésions HIFU CMUT sur fantômes tissulaires et foies *ex-vivo*. Très bonne corrélation modélisation vs expérimentation.

3.2.2 DEVELOPPEMENT SONDE C-MUT (PROTOTYPE V2) POUR LE TRANSFERT INDUSTRIEL

Travaux initiaux sur le design matriciel agencé de façon à reconstruire des pseudo-anneaux. En simulation on obtient les mêmes résultats qu'avec la sonde piézoélectrique Focal One.

Nouvelle stratégie : puces actives sous-traitées et partie intégration gérée par Vermon.

- Marché UCBL : Fraunhofer ITM, unique répondeur, propose de fournir les CMUT pour 15 prototypes fin juin 2023. Cela convient à l'ensemble du consortium.
- 2 types de design proposés (matriciel et annulaire) pour ne pas forcer le constructeur à se servir de techniques qu'il ne maîtrise pas.
- Kit de test reçu en juillet 2021 pour pouvoir guider notre choix des différents paramètres au début du contrat.

BG : coût ?

AN : 280 k€

BG : Avez-vous modifié l'accord de consortium ? Changement des risques pris par les partenaires. UCBL doit y réfléchir.

BG : Retard important.

AN : Oui, mais cette stratégie nous permettra de produire un prototype CMUT innovant et les tests précliniques pourront être finalisés après la fin du RHU.