



Explorer, Diagnostiquer Actualités du domaine

Monique Bernard
CRMBM, CNRS-Aix-Marseille Université



Identifier des biomarqueurs, signatures :

- Déterminer le plus précocement possible la pathologie
- En suivre l'évolution avec précision
- Réponse à un traitement, en tenant compte de la variabilité individuelle

Médecine de précision

Biomarqueurs : biologiques, physiologiques ou d'imagerie

- Innovations en bio-ingénierie, technologies pour la santé
- Capacité à exploiter des données multiparamétriques : apport du numérique
- Innovations théranostiques



Innovation technologique Imagerie biomédicale

- Améliorer la résolution spatiale ou temporelle
- Nouveaux contrastes
- De moins en moins invasives



Biomarqueurs d'une grande sensibilité



Imagerie ultra haut champ

- Trois systèmes à 7T en France (Paris Saclay, Marseille, Poitiers)- Réseau des imageurs à 7T (FLI)
- Développements méthodologiques avancés, preuves de concept sur l'utilité dans certaines pathologies (neurodégénérescence, épilepsie, ostéoporose...)
- larges études cliniques nécessaires

Exemple d'initiative :

European Ultrahigh-Field Imaging Network for Neurodegenerative Diseases (EUFIND)

L'objectif d'EUFIND) est d'identifier les opportunités et les défis de l'IRM 7 Tesla pour des applications cliniques et de recherche en neurodégénérescence

EUFIND comprend 22 sites européens et 1 site USA



Projet Iseult-Aimant 11,7T Neurospin- CEA-Paris Saclay

L'aimant a atteint son champ nominal de 11, 7 T le 18 juillet 2019 : première mondiale





M-CUBE
MetaMaterials-MRI

METAMATERIALS ANTENNA FOR ULTRA-HIGH FIELD MRI



Aix-Marseille
université
initiative d'excellence



UCL
Université
catholique
de Louvain



A!
Aalto University



M
MULTIWAVE



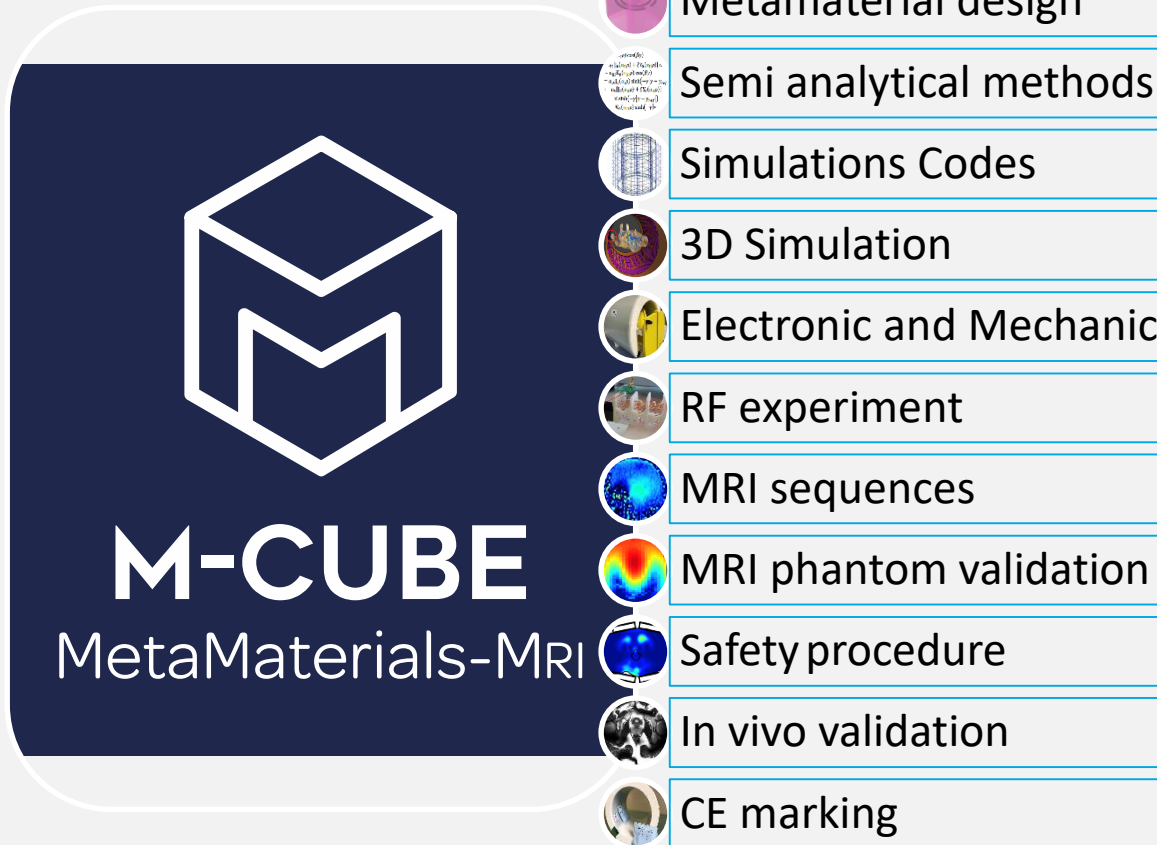
This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 736937



M-CUBE

MetaMaterials-MRI

Methodology





FET-OPEN

CALL 2018-2020

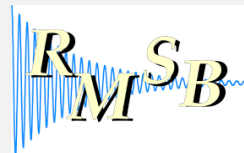
H2020
H2020-FETOPEN-2018-2019-2020

PRIMOGAIA

« Prepolarized MRI at earth field to seek new contrasts linked to molecular events
for very early detection of pathologies »

CNRS Bordeaux (Coordinateur) ; U Marseille ;
U Mons ; U Torino ; Pure Devices Wurtzburg ;
Stelar Mede ; Fraunhofer Wurtzburg ;

42 MOIS
1^{er} DECEMBRE 2019
3.387 M EUROS



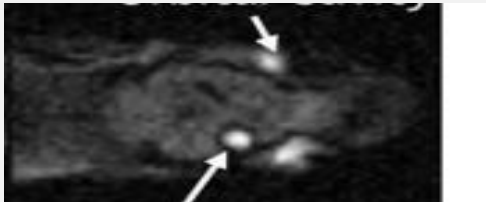


PRIMOGAIA

Cartographie d'une activité enzymatique

- . expérience de « polarisation dynamique ».
- . utilisation d'agents de contraste « intelligents »

**IMAGE DNP
TETE DE SOURIS
A 0,2T
(CRMSB Bordeaux 2009)**



RPE : 5.4 GHz
RMN : 8 MHz

**Lecture du signal à
très bas champ**



**IMAGE DNP
CORPS ENTIER**



Imagerie pour le plus grand nombre

Imagerie portable

- La réduction des coûts de l'imagerie biomédicale est un sujet majeur d'un point de vue sociétal et industriel.
- Cette réduction peut venir de protocoles impliquant de nouveaux traitements de l'information par exemple ou encore de détecteurs plus sensibles qui permettent des images ou analyses plus rapides ou encore des doses d'agent d'imagerie plus faible.
- Le développement d'imageurs portables, à bas coût ou encore dédiés à une application ciblée.
- Ex : travaux effectués à UCLA où l'intelligence artificielle permet d'obtenir les performances d'un microscope d'excellente qualité à l'aide d'un simple téléphone portable et d'optique simple



Imagerie pour le plus grand nombre et imagerie portable

Projet Resolve Stroke-ERC- Olivier Couture - Prise en charge des patients avec AVC

- Microscopie de localisation par ultrasons ultra-rapide (uULM) combinée à des microbulles : fréquences ultrasonores plus basses, qui pénètrent facilement dans le crâne et se déplacent profondément dans les tissus, pour observer les vaisseaux à l'échelle du micron.
- Diagnostic de l'AVC : reconstruire en quelques minutes l'ensemble du système vasculaire cérébral humain, avec un système d'échographie portable placé sur la tête du patient

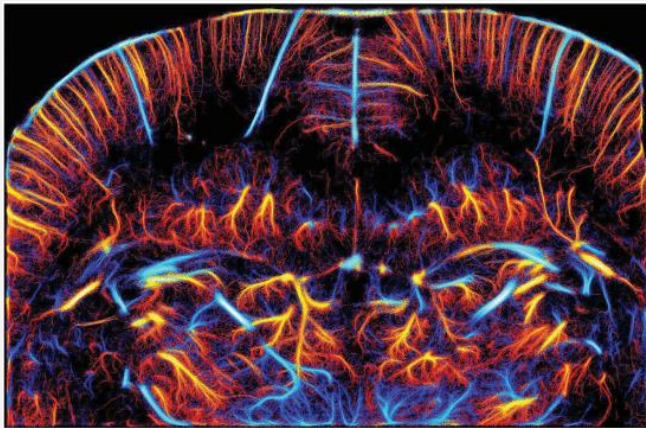


Image ULM du cerveau de rat

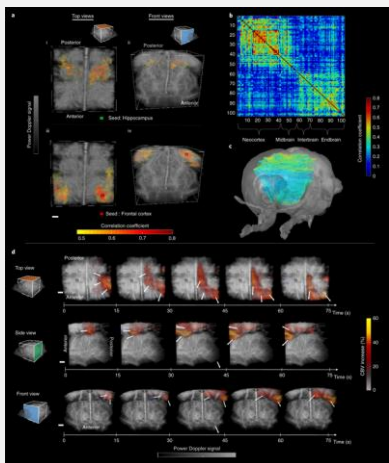
Couture et al, IEEE 2018

O Couture, Physique pour la Médecine, INSERM/CNRS

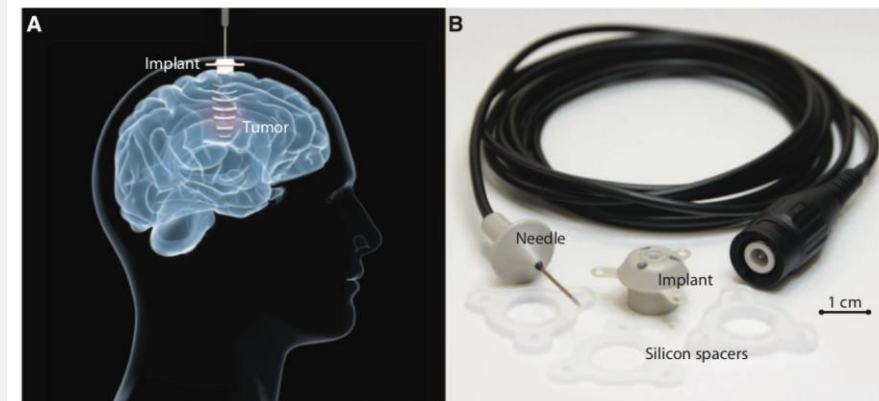


French excellence in ULTRASOUND

Functional brain Imaging



Therapy



nature methods

Brief Communication | Published: 23 September 2019

4D functional ultrasound imaging of whole-brain activity in rodents

Claire Rabut, Mafalda Correia, Victor Finel, Sophie Pezet, Mathieu Pernot, Thomas Deffieux & Mickael Tanter

Clinical Trials: Targeted Therapy

Clinical
Cancer
Research

Safety and Feasibility of Repeated and Transient Blood-Brain Barrier Disruption by Pulsed Ultrasound in Patients with Recurrent Glioblastoma



July 2019

Ahmed Idbaih¹, Michael Canney², Lisa Belin³, Carole Desseaux², Alexandre Vignot², Guillaume Bouchoix², Nicolas Asquier^{2,4}, Bruno Law-Ye⁵, Delphine Leclercq⁵, Anne Bissery⁶, Yann De Rycke⁶, Clementine Trosch⁷, Laurent Capelle⁷, Marc Sanson¹, Khe Hoang-Xuan¹, Caroline Dehais¹, Caroline Houillier¹, Florence Laigle-Donadey¹, Bertrand Mathon⁷, Arthur André⁷, Cyril Lafon⁴, Jean-Yves Chapelon⁴, Jean-Yves Delattre¹, and Alexandre Carpentier^{7,8}



Imagerie et intelligence artificielle

- Traitement d'images (segmentation, etc...)
- Traitement des données multiparamétriques
- Planification des plans d'imagerie
- Reconstruction des images



Radio-pharmaceutiques, sondes théranostiques

Recommandation de la FDA d'associer un test diagnostic à tout développement thérapeutique

Marché des théranostiques, radio-pharmaceutiques...

- Elaboration de plateformes chimiques « multiusage » et multifonctionnelles incluant les nanoobjets, nanomatériaux et les « biologics »
- Exploitation et l'association de radioisotopes innovants (^{177}Lu , ^{210}At , $^{64}/^{67}\text{Cu}$,) et de couples de radioisotopes appropriés
- Mise au point de techniques de radiomarquage basées sur la chimie bio-orthogonale et les techniques de préciblage



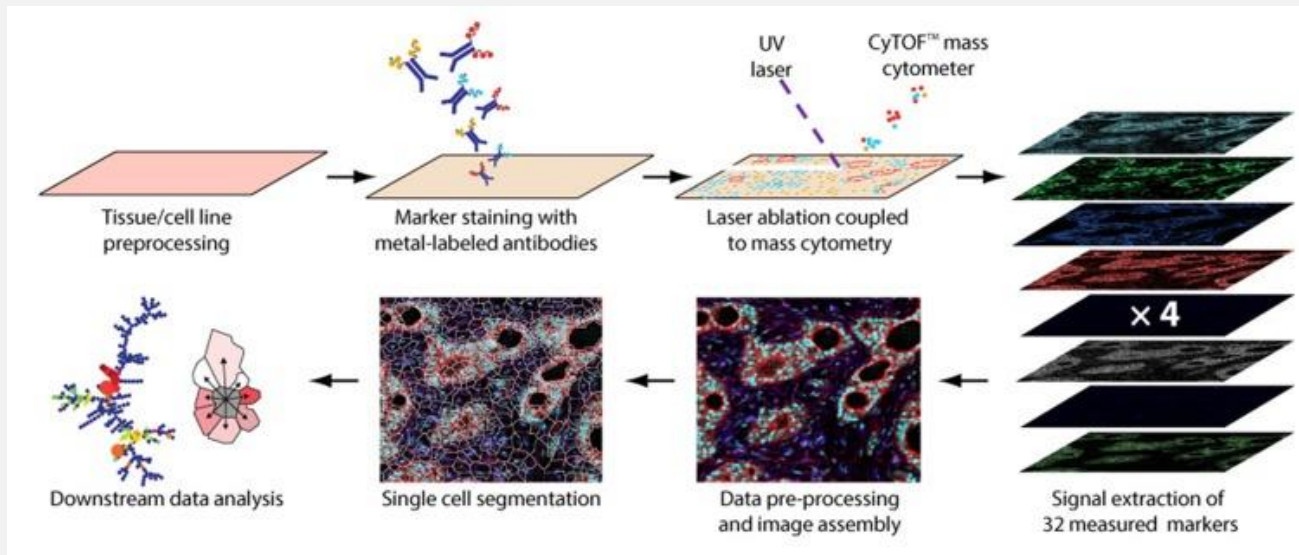
Données multiparamétriques et exploitation

- Multiplication des paramètres par une même technique
- Multimodalité (PET IRM, PET-Ultrasons,...)
- Radiomics
- Multi-omics
- Radiomics plus autres omics
- Exploitation de vastes ensembles de données



Imagerie par cytométrie de masse

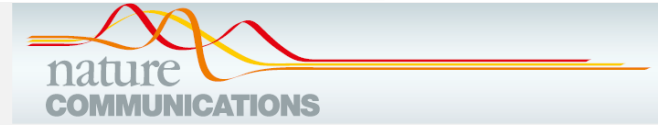
Imagerie par cytométrie de masse : détection simultanée et quantitative d'un grand nombre de marqueurs dans des suspensions cellulaires ou échantillons de tissus, recherche et diagnostic : application à l'immunothérapie



Siegel et al, Mol Imaging Biol

Système installé au CHU de Brest, 2^{ème} de ce type en France

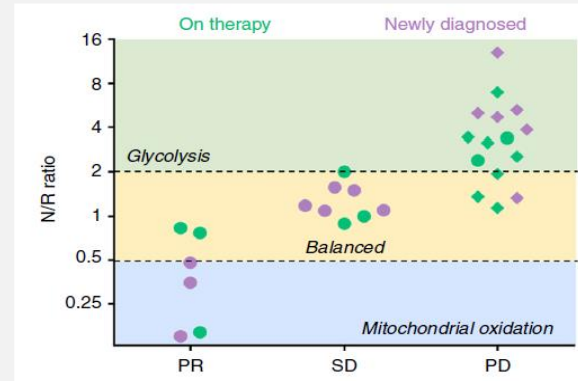
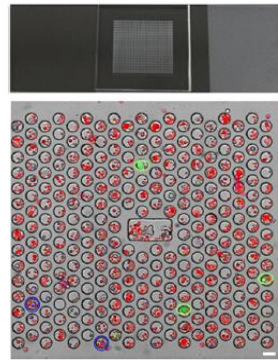
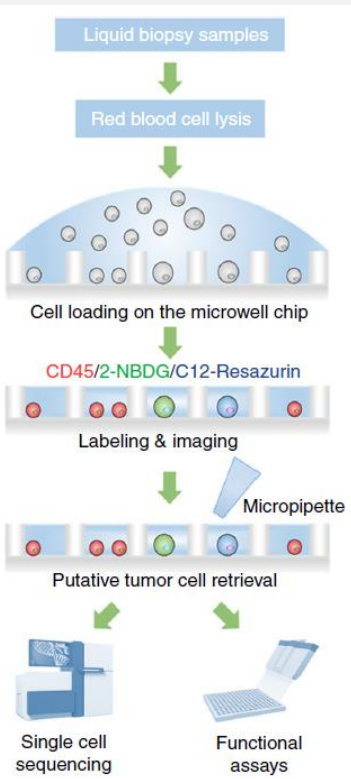
(autre installation plateforme CIM Montpellier)



NATURE COMMUNICATIONS | (2019)10:3856 |

Liquid biopsy-based single-cell metabolic phenotyping of lung cancer patients for informative diagnostics

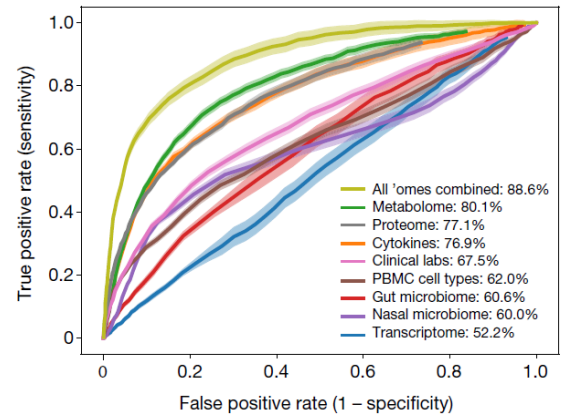
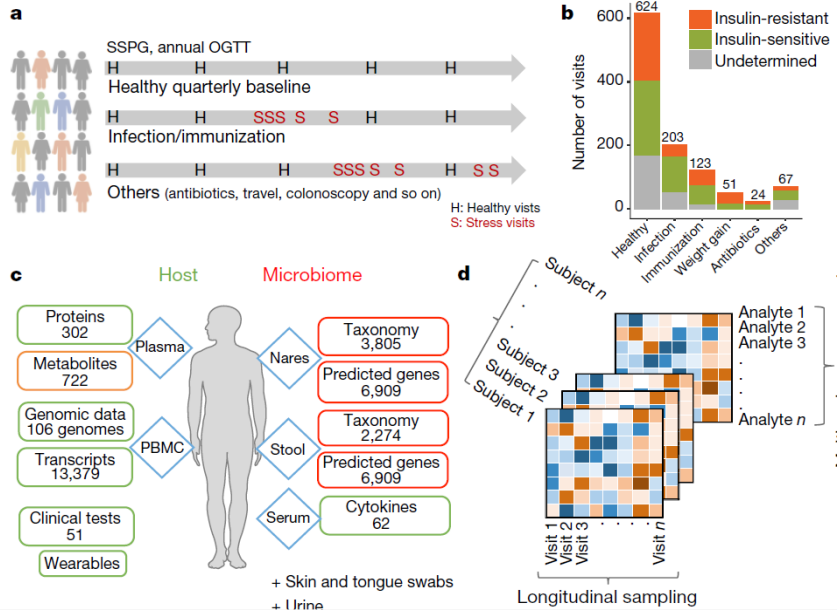
Ziming Li^{1,11}, Zhuo Wang^{2,11}, Yin Tang^{3,4,11}, Xiang Lu^{5,11}, Jie Chen³, Yu Dong³, Baojun Wu³, Chunying Wang³, Liu Yang⁶, Zhili Guo⁷, Min Xue⁷, Shun Lu¹, Wei Wei^{4,5,8} & Qihui Shi^{2,9,10}





Longitudinal multi-omics of host-microbe dynamics in prediabetes

Wenyu Zhou^{1,12}, M. Reza Sailani^{1,12}, Kévin Contrepois^{1,12}, Yanjiao Zhou^{2,3,12}, Sara Ahadi^{1,12}, Shana R. Leopold², Martin J. Zhang⁴, Varsha Rao¹, Monika Avina¹, Tejaswini Mishra¹, Jethro Johnson², Brittany Lee-McMullen¹, Songjie Chen¹, Ahmed A. Metwally¹, Thi Dong Binh Tran², Hoan Nguyen², Xin Zhou², Brandon Albright², Bo-Young Hong², Lauren Petersen², Eddy Bautista², Blake Hanson², Lei Chen², Daniel Spakowicz², Amir Bahmani⁵, Denis Salins¹, Benjamin Leopold², Melanie Ashland¹, Orit Dagan-Rosenfeld¹, Shannon Rego¹, Patricia Limcaoco¹, Elizabeth Colbert⁶, Candice Allister⁶, Dalia Perelman⁶, Colleen Craig⁶, Eric Wei^{1,5}, Hassan Chaib^{1,5,7}, Daniel Hornburg¹, Jessilyn Dunn¹, Liang Liang¹, Sophia Miryam Schüssler-Fiorenza Rose^{8,9}, Kim Kukurba¹, Brian Piening¹⁰, Hannes Rost¹¹, David Tse⁴, Tracey McLaughlin^{6,7}, Erica Sodergren², George M. Weinstock^{2*} & Michael Snyder^{1,5,7*}



Suivi longitudinal multi-omiques (hôtes + microbiotes) sur 4 ans de 106 individus (51 pré-diabétiques et 9 diabétiques à l'inclusion). L'intégration de tous ces profils moléculaire a révélé des différences d'interactions hôtes-microbiotes suite à une infection virale chez les sujets insulino-dépendants et insulino-résistants.



Radiomique

Les images recèlent des informations qui sont spécifiques des processus des pathologies et qui sont accessibles par l'analyse quantitative

Images reflètent non seulement l'organisation et l'architecture des tissus, mais aussi leur composition moléculaire ou cellulaire

Radiomique : extrait une grande quantité de caractéristiques d'images médicales radiographiques en utilisant des algorithmes de caractérisation des données

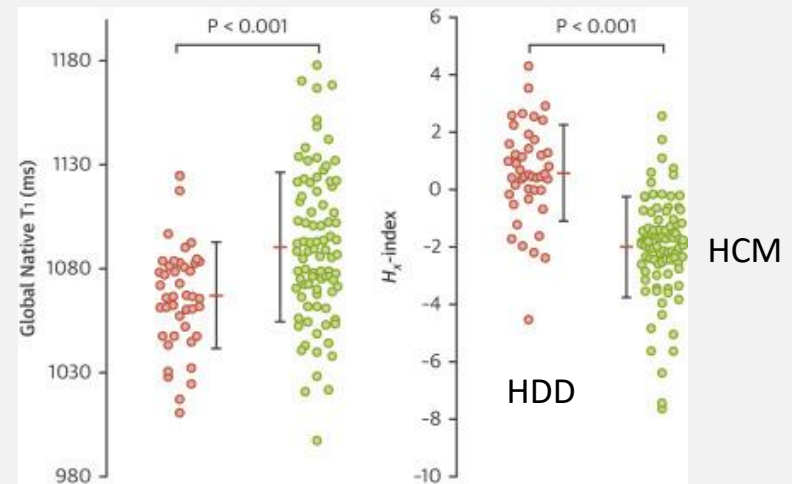
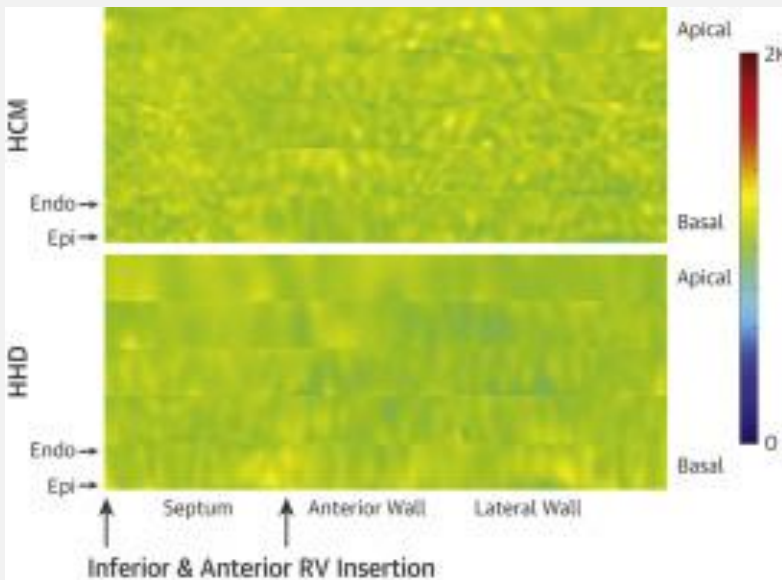


Radiomic Analysis of Myocardial Native T1 Imaging Discriminates Between Hypertensive Heart Disease and Hypertrophic Cardiomyopathy

Ulf Neisius, PHD, Hossam El-Rewaidy, Shiro Nakamori, Jennifer Rodriguez, Warren J. Manning, Reza Nezafat, JACC imaging 2019

Capacité diagnostique d'une analyse radiomique de texture pour différencier entre patients avec cardiomyopathie hypertensive ou hypertrophique.

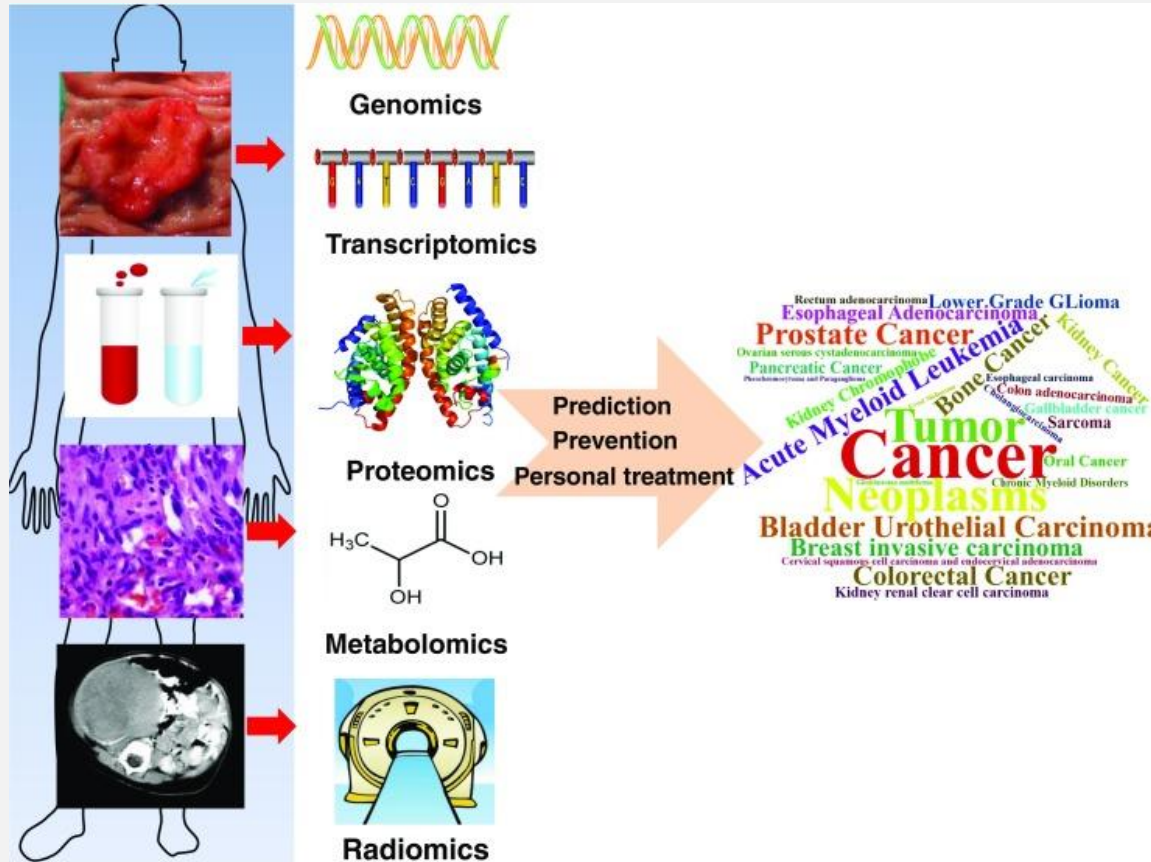
232 sujets (53 avec Hypertension, 108 avec hypertrophie et 71 contrôles)



Comparaison T1 natif et index extrait de 6 analyses de texture



Intégration des données omics, imagerie et clinique



Multi omics in cancer, EPMA J, 2018



Why imaging data alone is not enough: AI-based integration of imaging, omics, and clinical data

[Eur J Nucl Med Mol Imaging.](#) 2019

Besoins

- (1) ensembles multiples de données indépendantes, suffisamment vastes et surtout de haute qualité
- (1) réseaux multiples susceptibles de fournir des relations pertinentes entre entités biologiques.



Accès à de vastes ensembles de patients et données

UK Biobank : données biomédicales, mesures physiques, imageries abdominale, cardiaque et cérébrale, DXA corps entier, genotypage et large gamme de données cliniques

Juin 2019 : UK Biobank a ouvert l'accès aux données d'imagerie des 5000 participants de son étude pilote (3T cerveau, 1,5T corps et Coeur, DXA os et articulations, ultrasons des carotides) et aussi mesures dérivées.

En France **Health Data Hub**



Cardiateam Cohort (IMI2)

PI : G Derumeaux, INSERM 955, Faculté de Médecine Créteil

Identifier une signature spécifique pour caractériser la cardiomyopathie diabétique

- 1600 patients
- IRM, ultrasons cardiaques, retinogrames, coroscanner
- Données génomique, épigénomique, miRNomique, transcriptomique, protéomique et métabolomique



CARDIATEAM has received funding from the Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking under grant agreement No 821508. This Joint Undertaking receives support from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme and EFPIA





Remerciements

Christophe Junot
CEA Saclay

Pr François Berger
INSERM U 1205 Grenoble



Interface homme/machine pour le diagnostic

Systèmes implantables destinés à mesurer des paramètres biologiques in vivo, afin d'établir un diagnostic.

Dans les versions les plus élaborées, ces systèmes de diagnostic peuvent en retour guider une action thérapeutique, soit par stimulation électrique soit par le relargage in situ de substances pharmacologiques.

miniaturiser et de les rendre biocompatibles en optimisant leurs propriétés structurales et leur chimie de surface

dispositifs bio-électronique hybrides implantables ou absorbables, basés sur l'interfaçage de composants électroniques et de microorganismes « synthétiques » vivants conçus par ingénierie génétique pour rapporter de manière non invasive des désordres physiologiques (ou/et délivrer des solutions thérapeutiques ciblées).