

SCIENCES DU VIVANT ET SOCIÉTÉ

# IMAGERIE MÉDICALE

## LE CORPS EN TRANSPARENCE



**Colloque organisé en partenariat avec l'Académie des Sciences**

Le mardi 3 mars 2020

*Dans la salle des Séances de l'Institut de France*



INSTITUT DE FRANCE  
Académie des sciences

FONDATION  
BULLUKIAN

# SOMMAIRE

Qu'est-ce qu'une image médicale ? .....5

De l'imagerie 3D à la biomécanique et à l'innovation clinique .....18

Intelligence artificielle et imagerie médicale : le rôle des modèles .....33

Imagerie, robotique et intelligence artificielle : trois armes pour une chirurgie augmentée.....46

Imagerie des interactions moléculaires régulant la phagocytose .....57

L'imagerie nucléaire en oncologie : du diagnostic au théranostic .....70



# INTRODUCTION

## Pascale COSSART

Monsieur le Président, Monsieur MÉRIEUX, Monsieur Jean-Pierre DÉCOR, bienvenue dans cette grande salle des séances pour un colloque qui devrait être magnifique.

Les fondations Mérieux et Bullukian organisent tous les ans un colloque. Elles œuvrent toutes deux pour la santé humaine, la fondation Mérieux étant particulièrement concernée par les maladies infectieuses qui affectent les populations vulnérables dans les pays en développement et la fondation Léa et Napoléon Bullukian poursuit depuis son origine trois objectifs essentiels : la recherche en santé et plus particulièrement sur le cancer, mais aussi la culture et plus spécifiquement l'aide aux jeunes artistes et le soutien aux œuvres sociales arméniennes en France et à l'étranger.

Les thèmes abordés, pendant une journée, concernent l'actualité scientifique et ses applications dans le domaine de la santé. Par exemple, en 2016, le thème était les virus, en 2017, le système immunitaire comme rempart contre le cancer, en 2018, le microbiote intestinal et en 2019, la médecine du futur.

Le thème de cette année est « l'imagerie médicale : le corps en transparence ».

Je remercie vraiment Jean-Pierre DÉCOR pour sa recherche d'un panel d'orateurs et oratrices particulièrement experts dans leurs domaines respectifs.

Au programme les technologies de pointe de plus en plus performantes utilisées notamment en chirurgie pour nous permettre de voir, de localiser, de comprendre l'état physiologique d'un organe ou d'un tissu. L'imagerie est un moyen de diagnostic, d'intervention et de suivi incomparable. J'espère que ce programme magnifique soulèvera beaucoup d'intérêt et d'interactions avec les orateurs.

Je vais laisser la parole à M. MÉRIEUX que je remercie de sa présence.

## Alain MÉRIEUX

Dans un monde où l'émotionnel a tendance à se substituer au rationnel et où l'immédiat prime sur le moyen et le long terme, où c'est l'instantané qui se substitue à la réflexion comme nous le constatons au sujet du coronavirus, la science, de par sa complexité croissante et sa pluridisciplinarité, est de moins en moins accessible au grand public, alors qu'elle façonne de plus en plus notre société par ses applications technologiques. Pour nos deux fondations, faire connaître et diffuser les découvertes scientifiques et leurs applications, en particulier dans le domaine de la santé, est un des objectifs prioritaires.

Je tiens à remercier Jean-Pierre DÉCOR pour avoir organisé magnifiquement cette réunion, pour le choix de ses conférenciers et pour la rédaction du compte rendu. J'ai beaucoup d'estime pour le travail que fait Jean-Pierre, d'autant qu'il le fait avec une certaine joie de vivre et un accent qui nous réchauffe un peu le cœur et nous fait du bien dans la grisaille lyonnaise.

Mes remerciements s'adressent également à l'Académie des Sciences et à l'Institut de France qui met à notre disposition cette salle magnifique qui m'est personnellement très chère.

Sur proposition de l'Académie des sciences, le thème retenu cette année est l'imagerie médicale.

Je laisse maintenant la parole aux spécialistes.

## Jean-Pierre DÉCOR

Mesdames, Messieurs, bonjour.

L'imagerie médicale est l'ensemble des moyens d'acquisition et de restitution de l'image du corps humain à partir de phénomènes physiques. C'est certainement l'un des domaines de la médecine qui a le plus progressé durant ces 20 dernières années, en particulier grâce aux remarquables contributions des intervenants que nous aurons le plaisir d'écouter aujourd'hui.

Leurs découvertes permettent un meilleur diagnostic, mais offrent aussi des possibilités de traitement et d'intervention.

L'imagerie facilite également la compréhension du fonctionnement d'organes, en particulier du cerveau.

Elle englobe également les techniques d'intelligence artificielle pour analyser, stocker, manipuler toutes les informations issues de ces images. Au cours de cette journée, les intervenants vont traiter tous les aspects depuis la réalisation d'images tridimensionnelles du corps entier jusqu'à celles permettant le suivi d'événements au cœur des cellules.





## QU'EST-CE QU'UNE IMAGE MEDICALE ?

**Denis LE BIHAN**

*NeuroSpin - Institut Joliot - CEA*

**Jean-Pierre DÉCOR** - Notre premier intervenant, Denis LE BIHAN, est médecin, biologiste, physicien nucléaire, membre de trois académies, l'Académie des sciences, l'Académie des technologies en France et de l'*European Academy of Sciences*. Il est fondateur et directeur de NeuroSpin, l'institution du CEA consacrée à l'étude du cerveau. Il est le pionnier de l'IRM de diffusion qu'il a découvert pendant sa thèse perfectionnée au NIH de Bethesda. L'IRM de diffusion est devenue une technique incomparable pour la connaissance du cerveau et l'exploration des cancers.

Inventeur ou co-inventeur d'une douzaine de brevets, il est aussi l'auteur de plus de 250 publications et d'un grand nombre de livres.

Denis LE BIHAN bénéficie d'une reconnaissance internationale manifestée par de nombreux prix.

Sans plus attendre, nous allons lui donner la parole pour la conférence d'introduction au cours de laquelle il va développer les aspects médico-socio-économiques de l'imagerie médicale.



**Denis LE BIHAN** – Monsieur le Président, Madame la Secrétaire perpétuelle, Monsieur MÉRIEUX, Monsieur DÉCOR, merci beaucoup de me donner cet honneur.

Je ne vais pas trop vous parler d'imagerie de diffusion aujourd'hui, mais d'aspects moins techniques pour vous montrer l'enjeu de ce domaine.

Monsieur DÉCOR, vous avez donné une définition de l'imagerie médicale qui est tout à fait correcte. Celle de la société française de radiologie est presque la même : « L'imagerie médicale est la matérialisation, sous forme d'images, de l'information anatomique fonctionnelle in vivo de parties du corps au moyen de techniques d'imagerie ». Elle regroupe également les données obtenues à partir de ces images.

Cette définition des radiologues exclut des domaines qui seront présentés lors de cette journée, par exemple la visualisation optique des tissus par microscopie en cas d'anatomie pathologique en dermatologie ou par endoscopie à l'intérieur du corps. Pour les radiologues, ces imageries, utilisées en médecine, n'en font pas partie.

L'imagerie, c'est d'abord répondre à une question d'ordre médical pour un patient suite à la prescription d'un clinicien ou d'un médecin.

Les moyens sont du domaine de la physique : les radiations ionisantes, les rayons X et gamma, des ondes mécaniques comme l'échographie, les champs magnétiques et la radiofréquence dans le cas de l'IRM.

Le médecin délivre l'ordonnance puis le rôle du radiologue est de déterminer la méthode d'imagerie, grâce à ses connaissances et son expertise, la plus appropriée pour répondre à cette question avec un risque minimal pour le patient.

Il y a donc deux personnages clés : le médecin référent et le radiologue.

L'acquisition des images est de la responsabilité du radiologue, il doit évaluer le risque associé à la technique d'imagerie avec la possibilité de répondre à la question posée. C'est un choix très important car une radio de thorax n'est pas la même pour la recherche de côtes cassées ou d'une pneumonie liée à un nouveau virus. L'expertise est très importante car les paramètres ne sont pas du tout les mêmes.

Le résultat final sera irréversible. En cas de mauvais réglage, on ne va pas détecter ce qu'il faudrait voir.

Par exemple pour un cancer du sein. En IRM, les collections d'images sont des coupes du sein. La question est de savoir s'il faut inclure ou non dans ces images les ganglions axillaires qui peuvent être envahis par le cancer. Là encore, la technique d'imagerie ne sera pas la même.

Le radiologue a depuis très longtemps des règles de bonnes pratiques qui sont des protocoles. C'est l'intelligence humaine, c'est déjà en quelque sorte des algorithmes...

Si pour avoir des images il faut injecter un produit de contraste, par exemple un dérivé de l'iode, il faut s'assurer au préalable que le patient n'a pas d'allergies ou un problème d'insuffisance rénale.

Avant de faire une image, il faut prendre en compte tout le contexte clinique du patient et prendre ses décisions en connaissance de cause car le radiologue sera responsable si l'examen se déroule mal.

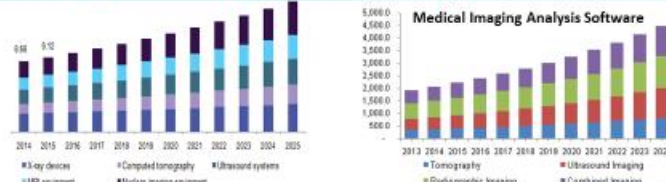
L'équipement d'imagerie est devenu un marché considérable de près de 40 Mds € en 2016. Les grands pays industriels sont les États-Unis, en Asie le Japon et en Europe, l'Allemagne.

Il ne faut pas oublier le marché des logiciels d'analyse de ces images. Il augmente considérablement avec le développement de l'intelligence artificielle. Nicholas Ayache va certainement en parler.

L'imagerie ne consiste pas simplement à faire des images, il faut qu'elle réponde à des demandes cliniques. Il faut arriver à obtenir un maximum d'informations pertinentes avec des temps d'acquisition de plus en plus courts pour garantir le confort du patient en réduisant son exposition au risque.

## L'EQUIPMENT EN IMAGERIE: BIG BUSINESS

- ✓ 2016: 33.7B\$ , 6% en croissance annuelle
- ✓ EU + ASIA: 70% des parts de marché
- ✓ USA, Japon, Allemagne: « key players »
- *Industriels de l'imagerie médicale présents dans ces pays*



Marché US de l'équipement en imagerie médicale (en milliards de dollars).

Source: Grand View Research, Diagnostic/Medical Imaging Market Size & Share, Industry Report, 2025.

✓ **Activité R&D très dynamique:**

- Amélioration qualité d'image
- Raccourcissement des examens, confort
- Réduction des risques (radiations ionisantes)

**Diffusion MRI et DTI: Brain connections seen at 7T**

SCANNER MULTISLICES (MDCT)

<sup>18</sup>F-FDG PET

High-resolution MRI

Fused PET/MRI

Key Technology: magnetic field increases MRI resolution relative to previously used protonuclear units.

Un deuxième domaine, assez disjoint du premier en France, contrairement aux autres pays comme les États-Unis ou le Japon, est ce que l'on appelle la radiologie interventionnelle.

Le radiologue ne va pas simplement réaliser des images, mais intervenir à l'intérieur du corps à distance comme, par exemple, pour placer des sondes pour déboucher une artère du cou ou pour y injecter des médicaments. Le radiologue devient presque chirurgien. Il pratique un geste opératoire.

Pour augmenter la détection ou la caractérisation de lésions, on va souvent, en plus des images, injecter au patient des traceurs ou des agents de contraste. Leur rôle est différent ; le traceur est une molécule visible grâce à ses propriétés particulières, alors que l'agent de contraste a souvent un rôle indirect ; il va modifier le signal que l'on veut observer.

Par exemple, sur une image d'un scanner à rayons X, chez un patient apparaît une forme noire. En injectant un produit de contraste iodé, nous apercevons des taches blanches, ce sont des métastases. La forme noire est de l'œdème, le cerveau qui gonfle en réaction. Sans l'agent de contraste, nous passerions complètement à côté.

Pour l'IRM un agent de contraste est le gadolinium.

Ces agents représentent également un marché considérable (6 Mds \$ prévus pour 2022). Outre ces deux produits, il en existe de plusieurs types. Le leader industriel est américain, GE, mais ils sont nombreux en Europe avec Bracco en Italie, Bayer en Allemagne et Guerbet en France.

Ces agents de contraste ne sont pas anodins. Pour le gadolinium utilisé en IRM depuis plus de 20 ans, une étude épidémiologique a montré que certains patients qui décédaient de complications rénales avaient eu des examens IRM avec une injection de produits contenant du gadolinium.

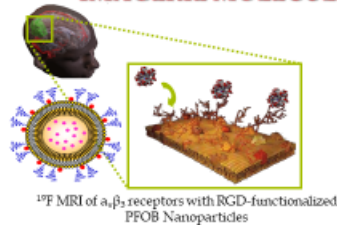
Il a fallu beaucoup de temps avant que le lien de cause à effet soit établi. Aujourd'hui, c'est une contre-indication. Les patients qui ont des problèmes d'insuffisance rénale ne reçoivent pas de gadolinium.

## AGENTS DE CONTRASTE: BIG BUSINESS

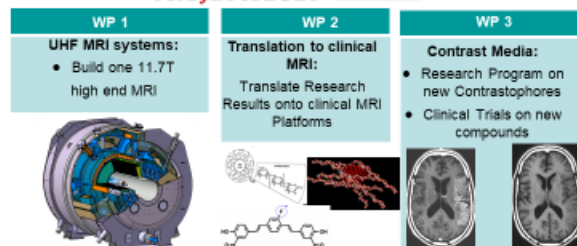
*Contrast Media/Contrast Agents Market worth 5.53 Billion USD by 2022 (3.9%/year)*

- Types: produits iodés (X-ray), gadolinium-based (IRM), bariem-based (X-ray) and micro-bulles (échographie)
- Produits iodés: plus grande part de marchés en 2017 (scanner X, utilisés pour ~ toutes les indications)
- **Key players: GE Healthcare (US), Bracco Imaging (Italie), Bayer (Allemagne), et Guerbet (France)**

### IMAGERIE MOLECULAIRE



### PROJET ISEULT



**Développement d'une nouvelle génération de traceurs & biomarqueurs (Gd, CEST, USPIOs, <sup>19</sup>F, ...) pour l'IRM à très haut champ (ALZ, tumeurs cérébrales, AVC)**

Une autre étude japonaise a montré que des patients ayant reçu des injections répétées de gadolinium pour le suivi de maladie neurologique présentent des dépôts de ce métal dans le cerveau. Le gadolinium est normalement lié sous forme de chélates avec la molécule que l'on injecte et ne devrait pas se libérer. Aujourd'hui, nous n'en connaissons pas les conséquences mais avoir du gadolinium dans le cerveau n'est pas trop recommandable...

Cela pose évidemment le problème d'injections répétées chez des patients, par exemple des enfants, quand en oncologie, on doit les suivre régulièrement.

Il y a plusieurs classes de ces agents. GUERBET a été l'un des premiers au monde à concevoir un agent de contraste plus stable pour lequel la déposition est moins grande.

Avec l'imagerie moléculaire, on essaie de développer des traceurs spécifiques d'une pathologie, par exemple pour des lésions liées à la maladie d'Alzheimer.

Le projet ISEULT mené en partenariat avec le CEA, GUERBET en France et SIEMENS en Allemagne a pour objet de développer le système IRM le plus puissant au monde, 11,7 teslas, soit 223 000 fois le champ terrestre. L'objectif est de coupler cette puissance magnétique à des traceurs spécifiques pour des détections fines de pathologies particulières. Nous avons ciblé les AVC, les tumeurs cérébrales et la maladie d'Alzheimer.

Une image est plus qu'une collection de pixels. Quand j'étais interne, nous allions rechercher dans les archives des quantités de films radiologiques, nous utilisions le négatoscope pour regarder les images.

La révolution a été le scanner à rayons X qui associe la radio conventionnelle et l'informatique. C'est ainsi que la numérisation est arrivée. Les images avaient beau être numérisées en scanner, on les imprimait sur des films argentiques car le radiologue voulait les voir sur un négatoscope. Il est vrai que les écrans n'avaient pas une très bonne résolution.



Aujourd'hui, la question ne se pose plus. Avec la numérisation, il est devenu possible de dématérialiser complètement les images. Ceci pose toutefois des problèmes de sécurisation, de transmission, de stockage, de restauration et de communication entre le médecin qui a fait la prescription, le malade et le radiologue.

A ces images, comme n'importe quelle photo que vous prenez avec votre appareil, sont associées à de nombreux paramètres que l'on appelle les métadonnées. Ainsi, les constructeurs se sont mis plus ou moins d'accord sur des champs DICOM qui permettent de décrire l'image : la position dans le corps, la résolution, etc... Ces paramètres sont en partie homogènes. Le problème reste l'anonymisation. En général, s'il n'y a pas le nom du malade, il y a toutefois celui de l'hôpital, le sexe, la date de naissance. La sécurisation reste aujourd'hui un sujet d'étude.

**IMAGE MEDICALE: BIEN PLUS QU'UNE COLLECTION DE PIXELS**

Une image ne vaut rien sans la connaissance du *statut clinique du malade* ET des *paramètres techniques d'imagerie*

**Augmented Human Intelligence! (AHI)**

Une salle de « lecture » de radiologie moderne  
Ecrans de visualisation et logiciels dédiés

**La dématérialisation impose des logiciels dédiés:**

- Sécurisation
- Transmission
- Stockage
- Restauration

→ Patient  
→ Médecin référent

**Matière première de l'IA**

Avec toutes ces images, le radiologue est toujours derrière un écran et un des problèmes majeurs aujourd'hui est le *burn-out*. C'est très sérieux et à tel point que l'on m'a demandé de faire une conférence sur le sujet à un congrès de radiologie. Des radiologues peuvent avoir à analyser jusqu'à 200 patientes pour des cancers du sein en une journée.

Certains radiologues craignent que l'intelligence artificielle ne les remplace. Cela va au contraire les aider à trier tous les cas évidents pour lesquels leur rôle est pratiquement nul. Ils pourront se focaliser sur les cas difficiles.

L'interprétation des images pose éventuellement problème, il ne faut pas se tromper. Il y a l'aspect anatomique, voir où est la lésion dans l'espace et il y a la fonction, qu'il faut essayer de bien caractériser.

La radiologie a vécu une grande mutation.

La radiographie standard, ce sont des ombres chinoises obtenues par projection de rayons X à travers le corps sur une plaque photographique.

Avec le scanner à rayons X ou l'IRM, le cerveau et le reste du corps sont coupés en tranches.

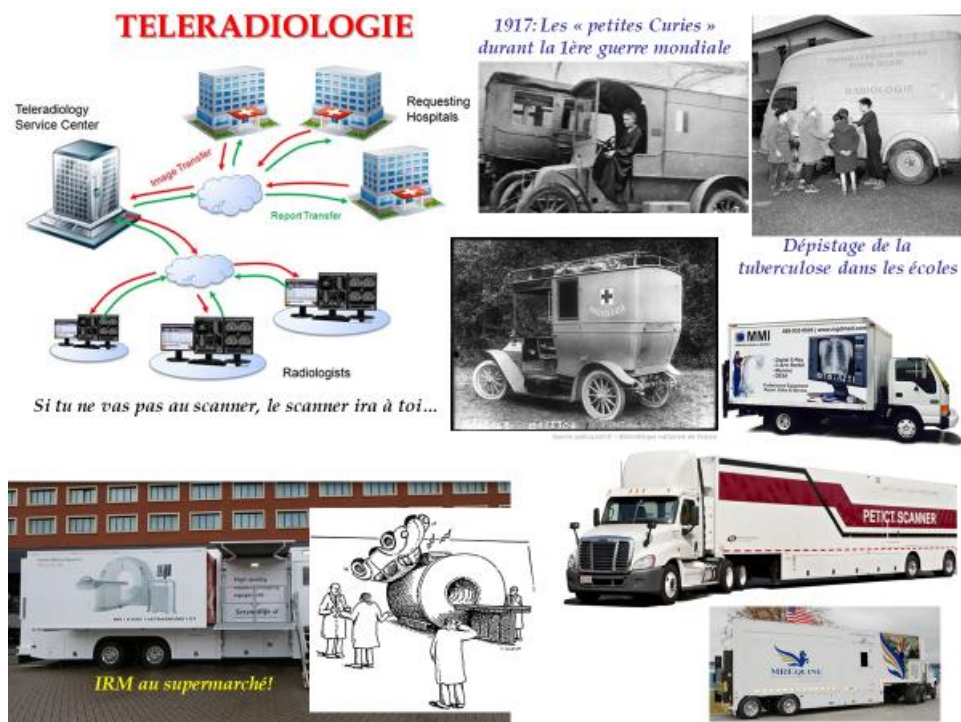
On est passé d'ombres chinoises projetées à des coupes. Le radiologue doit travailler en pensant à l'organe en trois dimensions, il a dû complètement changer sa manière de procéder pour reconstruire ces images. Aujourd'hui, il est aidé par les logiciels qui permettent ces reconstructions en 3D, ou par la réalité augmentée qui grâce à des lunettes lui permet de se repérer directement à l'intérieur du corps. Elle est utile surtout pour la chirurgie.

Le radiologue est submergé de paramètres reflétés par ces images.

Il doit finalement extraire de toute cette masse d'informations celles pertinentes pour répondre à la question clinique. Il a un rôle de filtre, l'intelligence artificielle n'est pas encore tout à fait prête pour faire cela. Il y a un processus intellectuel et rien n'est automatique pour arriver au diagnostic.

L'autre domaine qui se développe est la téléradiologie, c'est-à-dire de faire des images à distance et de les interpréter à un endroit particulier. Pour interpréter des images, il faut toutefois connaître le contexte, l'histoire du malade, sinon l'interprétation peut être erronée.

La téléradiologie n'est pas encore assez développée en France par rapport à d'autres pays comme le Japon ou les États-Unis où les appareils d'imagerie se déplacent à bord de véhicules. C'est pourtant un système qui a été inventé en France par Marie Curie avec les « petites Curie » qui transportaient les systèmes de radio sur le front lors de la première guerre mondiale. Vous vous rappelez aussi sans doute les systèmes qui étaient utilisés dans les écoles pour dépister la tuberculose. Aux États-Unis, des camions stationnent ainsi devant les supermarchés, les images acquises sont envoyées au médecin. Il y a également un marché pour les animaux.



La téléradiologie peine à se développer parce qu'il n'y a pas assez de moyens. Pourtant, elle permettrait d'accéder aux déserts médicaux.

La grande mode est à la médecine de précision. J'avoue que c'est un thème que je n'aime pas trop. Dans la médecine d'aujourd'hui, un médicament est valable pour un grand nombre, il n'est généralement pas cher et relativement facile à faire.

Avec la médecine personnalisée, on va fabriquer des molécules plus ou moins spécifiques de la maladie mais aussi du malade, de ses gènes, de son environnement de façon à être plus efficace.

Le coût va bien sûr être considérable puisqu'il faut pratiquement fabriquer la molécule sur mesure. J'exagère un peu, mais il faudra en tout cas considérer de nombreux paramètres. Aujourd'hui, l'imagerie nous montre non seulement si des lésions sont cancéreuses mais, dans le travail que je mène sur le cancer du sein en diffusion, nous pouvons même estimer quels récepteurs hormonaux sont présents à la surface des cellules, cela sans les voir. Simplement certains paramètres de l'image permettront d'obtenir des facteurs pronostics sans même faire de biopsie.

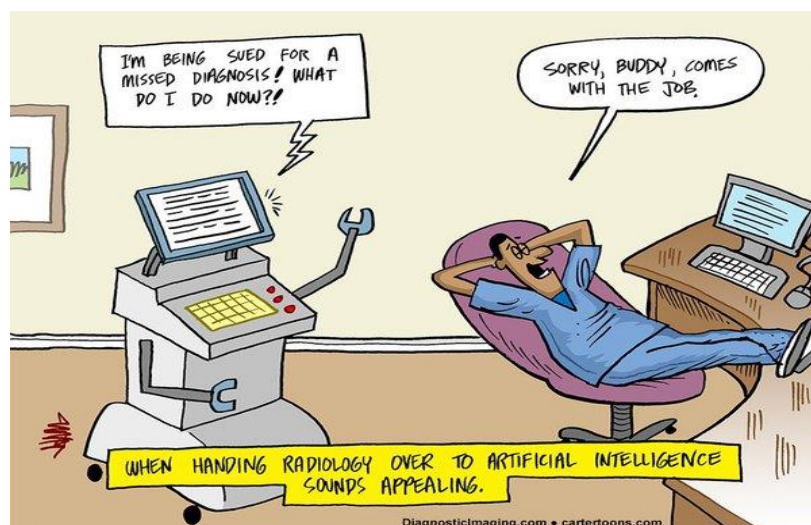
Autrefois, les médecins considéraient les radiologues comme de simples photographes. Aujourd'hui, ce n'est plus du tout le cas, le radiologue a un rôle primordial.

Cette imagerie aura un coût considérable mais on veut acquérir des masses de données, de grandes bases (*big data*) pour pouvoir aboutir à des abaques, des cohortes, des valeurs normatives pour faire du diagnostic.

Certains radiologues appréhendent l'intelligence artificielle car, pour une mammographie, elle fait mieux qu'eux. Seulement, au lieu d'avoir 200 patients à analyser dans la journée, ils n'en auront peut-être plus que 20. A mon point de vue, je trouve qu'ils y gagneront...

C'est ce que je recherche en imagerie de diffusion ; un système permettant, automatiquement en quelques minutes, de déterminer si des lésions sont cancéreuses avec une fiabilité de l'ordre de 95 % et des biomarqueurs pronostiques permettant de définir le traitement à adopter.

Le diagnostic sera de meilleure qualité, nous serons plus efficaces, les traitements seront plus pertinents. Reste le problème de la propriété intellectuelle et de la responsabilité juridique. L'erreur est humaine, elle n'est pas numérique. Il sera compliqué de gérer une erreur à cause d'un logiciel.



Il y a aussi le problème des remboursements des examens.

Pour l'instant, seuls les radiologues contrôlent les techniques de l'imagerie. Si l'intelligence artificielle va les aider, elle va peut-être conduire à ce que des non-radiologues s'emparent du domaine. Aujourd'hui, un neurologue ou un cardiologue sait lire un scanner ou des images IRM, bien que ce ne soit pas son habilitation. Avec l'intelligence artificielle, on pourrait imaginer que des techniciens se substituent aux radiologues.

C'est la situation présente. Cela ne veut pas dire qu'il n'y aura pas d'évolution. Toutefois, l'intelligence artificielle et la science humaine ne sont pas comparables.

Ces algorithmes produisent des corrélations statistiques grâce au *big data*, aux données considérables qui permettent d'établir ces corrélations. Mais cela ne génère pas de nouvelles hypothèses. On peut imiter la musique de Mozart ou de Bach, mais on ne remplace pas Mozart ou Bach. Un autre exemple est celui d'Einstein et la théorie de la relativité. Il l'a créée avec zéro donnée. Il a fallu des dizaines d'années pour les obtenir.

Il faut plutôt envisager l'intelligence artificielle comme un outil que le radiologue doit s'approprier pour augmenter ses capacités et le soulager dans son travail quotidien. Vous connaissez cette histoire d'un tableau fabriqué par l'intelligence artificielle et qui été vendu 400 000 €...

Ces données normatives posent aussi la question de la standardisation car tous les outils majeurs ne sont pas égaux entre eux. Le radiologue travaille souvent de façon qualitative, mais si nous passons à des paramètres mesurés, d'une machine à l'autre, les valeurs peuvent être différentes. Si les protocoles sont différents, les valeurs seront différentes. Il faut donc arriver à standardiser la manière dont ces images sont acquises. Cela veut dire que les fabricants doivent s'accorder entre eux et c'est loin d'être le cas. Je travaille dans cette direction et ce n'est pas simple.

Deuxièmement, concernant les données. Il faut les gérer et les stocker ; ce qui pose un problème de sécurisation. Il faut les mettre à jour et à disposition de ceux qui vont les utiliser : le radiologue, mais aussi la santé publique, l'assurance, les moteurs de recherche, les industries pharmaceutiques, tous les



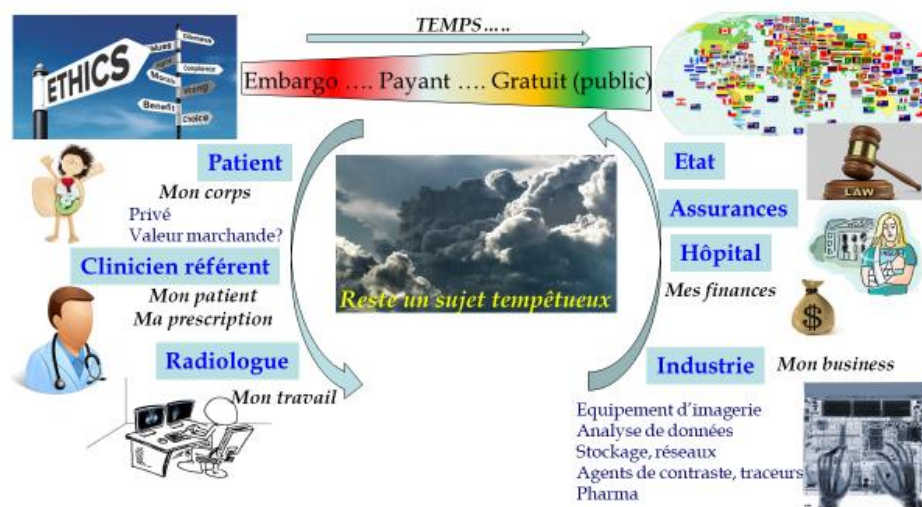


acteurs qui gravitent autour de ces images. Cela aura une conséquence sur le coût de l'imagerie, de l'équipement, du personnel. Les autorisations de mise sur le marché coûtent également très cher et vont poser des problèmes éthiques et réglementaires.

J'attire en particulier votre attention sur le problème de l'anonymisation. Le nom du malade est retiré dans le DICOM, il reste de nombreuses informations le nom de l'hôpital, etc...

L'anonymisation a beau être présente sur le plan numérique, il reste le facteur humain. Si un malade a une maladie très rare, avec ces images, vous pouvez l'identifier.

La question importante est la propriété des données d'imagerie :



### **A QUI APPARTIENNENT MES DONNES D'IMAGERIE?**

La réponse n'est pas évidente. Je ne vais pas prendre l'avis du public, mais j'ai demandé à des collègues de me faire part de leurs réflexions sur ce sujet et ce n'est pas simple !

Le patient va dire : « C'est mon corps, c'est privé et si vous voulez l'exploiter, il a une valeur marchande ».

Le médecin qui a prescrit l'examen va dire : « C'est mon malade. C'est ma prescription » et le radiologue va dire : « C'est mon travail et ce sont mes images. »

À côté de cela, pour l'État, la sécurité sociale, l'hôpital qui ont payé pour les machines nécessaires aux examens : « Ce sont mes sous. »

Puis, les industriels : « Ce sont nos brevets, nos images, c'est nous qui avons les données, nous les stockons et nous avons besoin d'argent pour développer les médicaments. C'est notre business. »

Aujourd'hui, les données constituent une mine d'or et deviennent un gros problème qui ne va faire que s'amplifier.

Les patients possèdent-ils leurs images ? J'ai posé cette question au Japon, aux États-Unis, un peu partout et j'ai, chaque fois, eu une réponse différente.



En théorie, le patient a droit à l'image. Sa santé est personnelle et on devrait demander son avis avant d'utiliser l'information qu'elle contient.

Pour la recherche, il y a le consentement éclairé, mais pour le soin quotidien, il n'y en a pas.

Deux grandes directions sont à considérer pour l'exploitation des données :

La recherche publique avec l'argent du contribuable pour des épidémiologies et des statistiques en santé publique.

Les usages commerciaux, ou les utilisations à des fins médicales de recherche pour développer des médicaments. Les GAFAM (Google, Amazon et autres consorts) ont ici une part majeure de ce marché. Beaucoup de gens l'ignorent.

Il y a un effort à faire sur le plan réglementaire pour l'exploitation de ces données d'imagerie. Aujourd'hui, elles sont stockées sur des systèmes sans qu'il y ait d'accord. Au Japon, on m'a répondu que les images appartenaient à l'hôpital. En France, je ne sais pas. Aux États-Unis, la réponse est très variable selon les États.

On pourrait imaginer un embargo sur les données, à moins de payer et qu'à un moment donné, elles tombent dans le domaine public. C'est un schéma possible.

*(Applaudissements)*

**Pierre CORVOL** - En clinique on trouve parfois ce que l'on ne cherche pas, à savoir des « incidentalomes », mot créé pour désigner une tumeur, une image bizarre dont on ne sait pas très bien quoi faire. Avec les performances de l'IRM, on en dépiste maintenant de plus en plus. De toute façon, l'intelligence artificielle ne peut pas nous permettre de les ignorer, même s'ils n'étaient pas l'objet de la prescription.

Quelle est l'attitude de la société de radiologie en France ou ailleurs ? Une banque de données est-elle en cours de constitution pour savoir ce que ces incidentalomes vont donner ? Vont-ils évoluer en cancers ? Faut-il les biopsier ou pratiquer régulièrement des analyses ?

**Denis LE BIHAN** - À ma connaissance, il n'y a pas de réflexion sur ce sujet, ce qui est dommage. C'est la question générale du dépistage

Depuis le début de l'année, les Japonais ont lancé une couverture santé, un remboursement par la sécurité sociale des examens IRM, y compris les IRM de diffusion.

Pour prendre l'exemple du cancer colorectal et de l'endoscopie, il est certain que les médecins cliniciens qui s'occupent de la gastroentérologie vont recommander de pratiquer une coloscopie, plutôt que des tests dans les selles, car même des lésions bénignes peuvent devenir malignes. Il est prouvé statistiquement et épidémiologiquement à l'appui, que si l'on peut faire une coloscopie et retirer des petits polypes de 5, 7 millimètres quand ils sont encore bénins, la mortalité baisse à zéro. Toutefois, cet examen est invasif, cher avec des complications possibles, il ne peut pas être pratiqué à tout le monde.

Pour le cancer du sein, il y a un consensus pour la mammographie. Or, on sait que beaucoup de cancers ne sont pas détectés et qu'elle est très loin d'être une méthode parfaite. Le sein est en outre l'organe du corps le plus sensible aux radiations. Cela pose donc problème. L'IRM de diffusion que je préconise est largement au-dessus de ces performances de diagnostic. Le problème est qu'il coûte cher. Il n'y a pas de radiation, il serait l'idéal, mais il est trop cher aujourd'hui pour faire du dépistage de masse.

Ne peut-on pas considérer qu'inciter les constructeurs à fabriquer un petit appareil d'IRM portable dédié qui pourrait transiter dans les petits hôpitaux de campagne pour faire des images du sein serait une solution ?

Si on a cet objectif, on va faire des images dans la population et si on trouve cette lésion on saura ce qu'il faut faire.

Par contre, il est fréquent de trouver dans le cerveau ce que l'on appelle des OVNI, des objets non identifiés, des taches blanches, des petits infarctus dont on ne sait que faire.

Quelle annonce faire au malade ? Si vous lui dites : « Monsieur, vous avez quelque chose, on ne sait pas ce que c'est », il ne va plus dormir. Mais si vous ne dites rien, deux ans plus tard, il peut vous attaquer en justice parce que vous n'avez pas fait le diagnostic. Je n'ai pas la réponse.

Votre proposition a beaucoup de sens, à savoir mettre toutes ces anomalies dans des banques de données afin que l'on puisse les extraire un jour. Il existe déjà des protocoles. En Angleterre, un est conduit sur plus de 100 000 patients, ils sont suivis pendant des années sur le plan cérébral pour voir si quelque chose apparaît. Il y a quand même des actions qui sont faites.

**Daniel RIQUIER** - J'ai une question sur les relations entre les radiologues qui font de l'imagerie médicale et les chercheurs en intelligence artificielle. Comment cela fonctionne-t-il ? Est-ce les radiologues qui posent des questions aux mathématiciens ou à l'inverse, est-ce les mathématiciens qui viennent proposer leurs services ?

**Denis LE BIHAN** - C'est une excellente question relative à l'interdisciplinarité qui dépasse le cas de l'intelligence artificielle. Cela concerne aussi la physique et l'imagerie.

Le risque est en effet que des médecins ne pensent pas que l'intelligence artificielle ou la physique puisse résoudre leurs problèmes et ne se posent même pas la question. Inversement, les informaticiens ou les physiciens ont des idées, mais les trouvent farfelues et pensent qu'elles ne serviront jamais à rien.

D'où l'importance d'un colloque comme aujourd'hui. Il existe toutefois des forums pour cela. Dans les congrès de radiologie que je fréquente, l'intelligence artificielle fait l'objet de sessions entières.

Les industriels de l'imagerie sont en contact direct avec les radiologues. Je connais beaucoup d'endroits au monde, aux États-Unis et au Japon en particulier – Je les connais moins en France – où des efforts communs sont fournis pour avancer. Le but n'est pas du tout de remplacer le radiologue, mais de mettre à sa disposition un outil qui va lui faciliter la tâche.

Les gens travaillent de plus en plus ensemble ; ce qui n'était pas le cas avant.

**Nicholas AYACHE** - J'ai beaucoup apprécié la diapositive qui montre la progression du marché de l'imagerie médicale et celle conjointe du traitement des images médicales, le rôle de plus en plus important de l'informatique, du traitement de l'information, de l'intelligence artificielle pour l'analyse et l'extraction des informations pertinentes. J'ai apprécié la diapositive où l'on voyait un radiologue sur un transat qui s'occupera uniquement des cas difficiles. Il dégagera beaucoup de temps en se libérant de ce qui est fastidieux, routinier et facile.

L'informatique et la médecine vont jouer un rôle conjoint.

**Denis LE BIHAN** - Dans les machines qui font des images, l'intelligence artificielle est rentrée « sous le capot ». Les images pour lesquelles il fallait 10 minutes d'acquisition, aujourd'hui, on peut descendre à 2 minutes grâce à l'intelligence artificielle.

Les QR codes sont des images créées par un ordinateur avec un logiciel fabriqué par les humains pour que les ordinateurs aillent se brancher sur une page web. Un humain ne peut pas lire cette image. Il faut des circuits que notre cerveau n'a pas.

En IRM, vous voyez une image, mais il y a toutes les données qui existent dans la mémoire de l'ordinateur. J'essaie de développer des logiciels pour analyser les données brutes sans passer par les images. À la fin, l'image sera reconstituée pour le radiologue. Ce sera l'interface.

Je vais être provocateur, mais le futur de l'imagerie médicale sera de lire une image.

**Pascale COSSART** - J'ai été frappée par le fait que des produits comme le gadolinium, soient toxiques alors qu'ils sont utilisés comme traceurs.

**Denis LE BIHAN** - Je n'ai pas dit qu'il était toxique, mais qu'il s'accumule, aujourd'hui, nous n'avons pas d'éléments concernant leur toxicité. Il est sûr que le gadolinium métal est toxique mais nous ne savons pas sous quelle forme il se dépose. Il n'y a pas eu d'effet constaté, mais effectivement ce n'est pas très rassurant.

Il y a deux types de chélates qui masquent le gadolinium dans la molécule injectée : les linéaires et les cycliques. Les linéaires sont ceux qui créent le plus de problèmes et ce sont les plus utilisés sur le marché. Depuis quelques années, ils sont interdits en Europe.

Les cycliques sont le fer de lance de GUERBET. À l'époque, c'était difficile de justifier leur prix plus cher. Aujourd'hui, en Europe, il ne reste plus que ces molécules plus fiables.

Il y a des limitations dans le développement de traceurs. Dans le cancer du sein, pour une IRM, un produit à base de gadolinium est injecté. S'il est envisagé de faire du dépistage par IRM, tous les ans ou tous les 2 ans, injecter du gadolinium n'est pas concevable. Ma technique de diffusion permet d'avoir des résultats identiques, voire même parfois supérieurs, sans injection. C'est ce qu'il faudra développer.

**Ileana PERETTI** - Outre le danger éventuel du gadolinium, il y a aussi une limitation due à l'intensité des champs magnétiques ?

**Denis LE BIHAN** - Nous sommes directement concernés avec notre appareil à 11,7 Teslas. Il y a trois effets possibles :

L'effet potentiel du champ magnétique, l'effet des ondes radios qui vont chauffer les tissus, le bruit de la machine, qui est de plus en plus élevé au fur et à mesure de la montée du champ magnétique. Il ne faut pas dépasser certaines valeurs et nous savons protéger les personnes.

Le problème concerne les champs magnétiques statiques. Aujourd'hui, rien n'a été démontré. Certaines personnes voient des petits éclairs devant leurs yeux, entendent des bruits ou ont des vertiges. Ces effets sont complètement compris : dès l'instant où on bouge un champ magnétique, des petits courants vont stimuler certaines cellules mais pas chez tout le monde. Il suffit de se retirer du champ magnétique et il n'y a plus rien.

Le champ magnétique est-il un danger en lui-même ? Les études n'ont jamais rien trouvé. Au niveau moléculaire, il y a des effets. Sur les tissus, il y a de moins en moins d'effet et à l'échelle de l'organisme entier, on ne voit plus rien car il y a des effets compensateurs/correcteurs. Ce n'est pas le cas des rayons X où il y a des cassures d'ADN qui persistent. La raison est l'énergie en jeu extrêmement faible.

Cela ne signifie pas qu'il n'y a pas d'effet. Des articles publiés ont fait polémique. Ils ont découvert qu'il y avait peut-être des cassures d'ADN provoquées par l'exposition au champ magnétique. À NeuroSpin, c'est un de nos thèmes de recherche.

Aujourd'hui, la norme est qu'au moins jusqu'à 8T, il n'y a aucune précaution à prendre. C'est une norme européenne et américaine. Au-delà de 8T, il n'y a pas de guideline. C'est soumis à un accord de CCB en France.

*(Applaudissements)*

## DE L'IMAGERIE 3D A LA BIOMECHANIQUE ET A L'INNOVATION CLINIQUE

**Wafa SKALLI**

*Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak - Art et Métiers Paris Tech*

**Jean-Pierre DÉCOR** - Wafa SKALLI est ingénieure des Arts et Métiers, docteur en sciences, professeur des universités, membre de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques du Maroc et de l'Académie Nationale de Chirurgie.

Vous êtes fondatrice et directrice scientifique de l'Institut Georges Charpak de biomécanique humaine.

À partir de l'invention qui a valu le prix Nobel à Georges CHARPAK, vous avez conçu un appareil d'imagerie médicale révolutionnaire, baptisé EOS, dont vous allez nous parler.

Co-inventeur d'une douzaine de brevets et co-auteur de plus de 130 publications, vous êtes, entre autres, lauréate des prix Marius Lavet et Nessim-Habif, très prisés des ingénieurs, également lauréate de l'Académie Nationale de Chirurgie.

Avant de vous donner la parole, je tiens à mentionner votre action pour renforcer les liens culturels et scientifiques entre les deux rives de la Méditerranée. Présidente du Relais Instruction éducation Maroc vous œuvrez pour la scolarisation des filles en régions rurales. Vous avez d'ailleurs été décorée du Wissam Royal Al Moukaffaa en 2015 par le roi Mohammed VI du Maroc.



**Wafa SKALLI** - Monsieur le Président, Madame la secrétaire perpétuelle, Monsieur MÉRIEUX, Monsieur DÉCOR, Mesdames, Messieurs.

D'abord, c'est un grand honneur et un plaisir pour moi d'être avec vous aujourd'hui.

Je suis ingénieure biomécanicienne. Je ne suis pas une spécialiste de l'imagerie. J'ai eu à sortir de ma zone de confort. Au départ, nous nous intéressions à la biomécanique de cette « merveilleuse machine humaine » qui permet de magnifiques prestations de Kung-fu artistique ou de danse pleines d'élégances, mais aussi le plaisir au quotidien de se mouvoir et de profiter de la vie.



## La merveilleuse machine humaine



Des équilibres  
complexes et fragiles

Tout cela résulte d'une bonne fonctionnalité de notre squelette, ce sont toutefois des équilibres complexes et fragiles. Les troubles musculo-squelettiques sont la deuxième cause de handicap dans le monde : le mal de dos, les chutes, les déformations, les traumatismes liés au sport ou aux accidents de la route... Il faut trouver des solutions. La prévention et les traitements sont difficiles car il s'agit d'un système complexe.

En tant qu'ingénieurs mécaniciens, nous essayons de décrire le squelette et ses articulations en termes géométriques et mécaniques. Nous avons un triptyque : l'être humain comporte un ensemble de capteurs qui envoient de l'information au système de contrôle moteur, lequel va l'analyser et transmettre des commandes au système musculaire qui va agir sur le squelette.

Les tissus sont des matériaux vivants. En fonction des forces mécaniques auxquelles ils sont soumis, à l'échelle macroscopique et microscopique, les phénomènes de mécano-biologie font que le système va se modifier en permanence. Tout cela est compliqué à modéliser. Il faut le faire à différentes échelles. Je vais parler essentiellement de l'échelle macroscopique.

L'Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak est un lieu de convergence entre ingénieurs, mathématiciens, physiciens et cliniciens. A l'initiative de mon prédécesseur, François LAVASTE, depuis 1985, une dizaine de cliniciens viennent chaque année suivre un DEA ou un master à l'Institut. Ils côtoient au quotidien des ingénieurs. Ce dialogue pluridisciplinaire est ancré dans notre ADN.

Pour étudier le squelette, nous avons beaucoup de moyens d'imagerie, dont le système EOS. Nous faisons aussi des essais mécaniques et de la simulation numérique. Nous possédons une salle de chirurgie expérimentale avec de l'imagerie, l'analyse et la capture de mouvements et des moyens d'élastographie ultrasonore pour caractériser les tissus. L'image est partout dans le monde de l'ingénieur qui s'intéresse au corps humain.

Aux Arts et Métiers, j'ai eu l'honneur d'avoir une thèse codirigée par François LAVASTE, pionnier de la biomécanique et Raymond ROY CAMILLE, chirurgien orthopédiste de la Pitié-Salpêtrière, le premier à avoir placé des vis dans des vertèbres et révolutionné la chirurgie de la scoliose. Aujourd'hui, c'est une technique courante.



## Aux Arts et Métiers, longue tradition De collaboration clinique



François Lavaste



Raymond Roy Camille

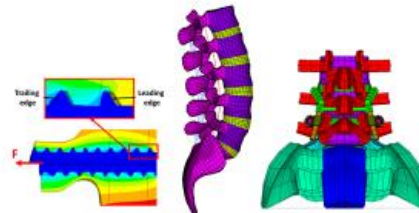
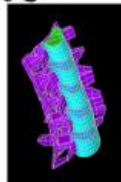
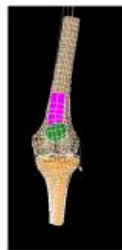


Yves Cotrel

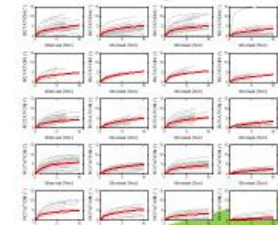


Jean Dubousset

### ... et de recherche en modélisation



### Avec validation expérimentale



Skalli W et al J. Biophys. et Méd. Nucl 1982, Lavaste et al J Biomech 1992, Skalli et al Spine 1993, Maurel et al J Biomech. 1997, ... Lafage et al. Spine 2007, Charles et al. Spine 2013, Lima et al, OTSR in press



Nous avons depuis les années 80, une tradition de modélisation : construire le jumeau numérique pour essayer de comprendre le fonctionnement sur le plan biomécanique avec l'ancrage sur le réel par les validations expérimentales.

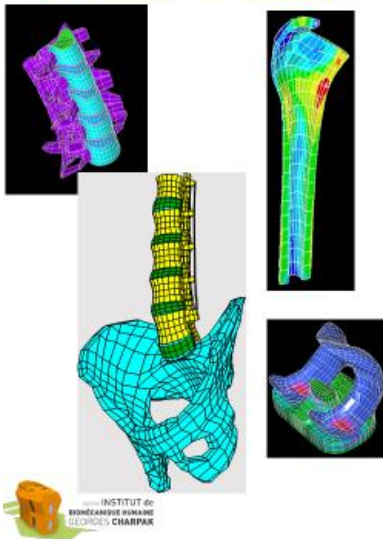
Cette maquette virtuelle est un système mécanique assez complexe. On peut reproduire la géométrie, les matériaux, appliquer des efforts et voir comment tout cela réagit, en particulier en termes de contraintes mécaniques. Ce sont aujourd'hui des outils très puissants pour les fabricants d'implants.

Quand on veut l'utiliser pour chaque patient, le défi est la variabilité interindividuelle. Par exemple, les vertèbres axis et atlas, les plus proches de la tête même si globalement elles ont la même forme, elles présentent en fait des variabilités entre individus. Chaque patient est unique et l'approche doit être personnalisée.

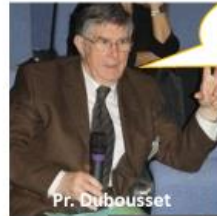
Le système EOS est né d'une histoire de convergence de besoins cliniques exprimés et de défis que nous avons eu à relever.

Le Professeur Jean DUBOUSSET, co-inventeur de la technique COTREL-DUBOUSSET, la plus utilisée dans le monde pour corriger les scolioses, nous avait interrogé car il avait 10 % de complications mécaniques dans ses interventions chirurgicales. Toutefois, il n'était pas question de faire 300 coupes scanner, une par millimètre sur 30 centimètres à cause de l'irradiation. Une coupe correspond à peu près à la dose d'une radiographie. Il fallait utiliser au maximum deux radiographies, car ce sont surtout des enfants.

## L'ingénieur biomécanicien



## 1988, Le besoin clinique...

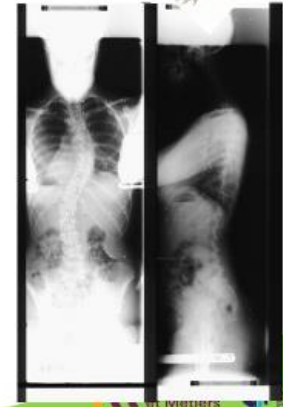


300 coupes  
scanner?  
PAS QUESTION!



## Et un verrou!...

Juste ça...



C'est ainsi que nous sommes rentrés dans le monde de l'imagerie et il y a eu un heureux hasard. À l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul où travaillait le Pr Jean DUBOUSSET, était expérimenté le premier système directement issu des travaux de Georges CHARPAK, un système de radiographie qui permettait de diviser la dose d'irradiation par un facteur presque égal à 10. Jean DUBOUSSET nous a mis en relation avec Georges CHARPAK. C'est ainsi qu'a été créé un système biplan : au lieu d'avoir un seul capteur, il y en a une paire placée à 90°C, à très basse dose d'irradiation, qui permettent, par balayage, d'acquérir une image de la tête aux pieds

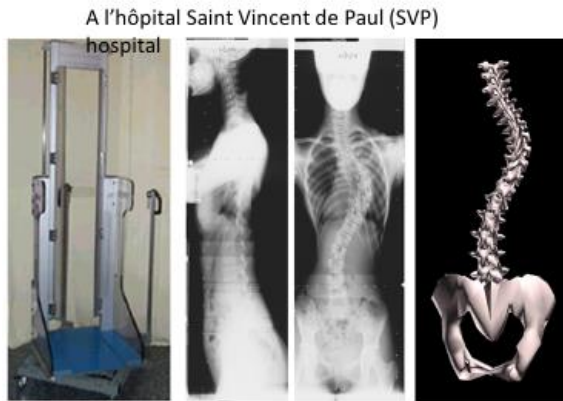
Pour la première fois on a eu cette radiographie de la tête aux pieds en position debout de charge mécanique. Sur la même image, on peut explorer différentes régions. C'est important car un désordre quelque part peut entraîner une compensation ailleurs.

À partir de cette paire de radiographies, perpendiculaires l'une à l'autre, nous avons développé des algorithmes qui ont permis de reconstruire de manière assez précise le squelette en trois dimensions.

Ainsi est né le système EOS sous forme d'une entité spécifique dans la société qu'avait créé Georges CHARPAK.



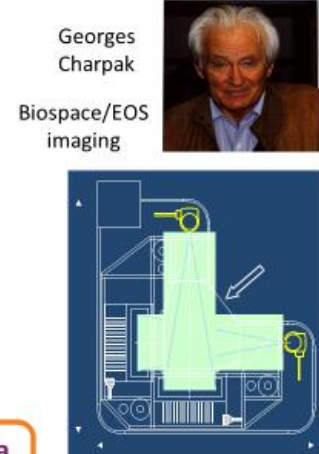
### Des méthodes innovantes,



### Un heureux hasard



### Et de la pluridisciplinarité!



**Système EOS: imagerie biplane, basse dose, acquisition de la tête aux pieds, reconstruction 3D précise**

Diboussset, Charpak, Skalli, De Gostin et al.,  
Académie Nationale de Médecine 2005



C'est une belle *success story* industrielle et un partenariat gagnant-gagnant entre une école d'ingénieurs et une entreprise, puisque toutes les royalties sont versées pour la recherche et l'éducation. Plus de 360 systèmes sont aujourd'hui installés dans le Monde pour explorer le corps humain comme personne ne l'avait fait auparavant.

Je reviens très rapidement sur le principe de la reconstruction 3D, on va annoter de l'information sur l'image, utiliser des bases de données et avoir des atlas (modèles géométriques en conceptualisant la forme de l'objet). Ces trois types d'informations nous servent à former un modèle générique pour le personnaliser.

À ce stade, il n'est pas très précis. Nous allons en fabriquer la radiographie virtuelle, la projeter sur l'image et vérifier la cohérence jusqu'à avoir un modèle personnalisé dont l'image radiographique virtuelle est tout à fait en accord avec la radiographie réelle.

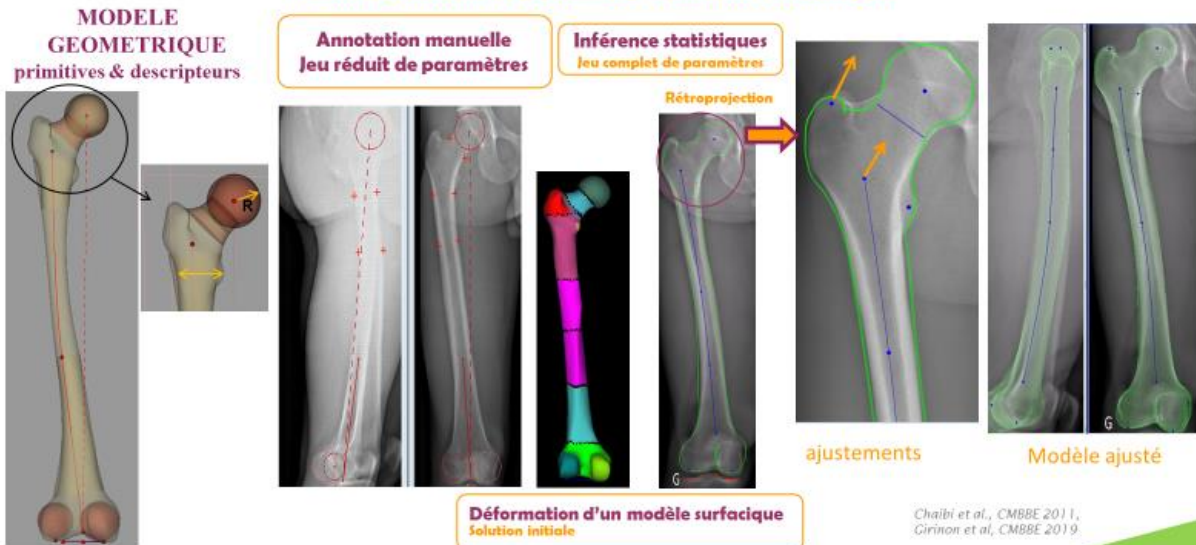




## Principe de la reconstruction 3D



### Modèles géométriques paramétrés et inférences statistiques



Sur le fémur ci-dessus est représentée cette conceptualisation de forme. Le fémur est schématisé : une sphère, un cône, etc. On peut annoter un nombre réduit de paramètres, car on utilise en même temps des statistiques. Les paramètres descripteurs ne sont pas décorrélés les uns des autres. On va déformer un modèle surfacique pour obtenir une solution initiale imparfaite. Après ajustements, on va avoir une forme d'objet dont la radiographie virtuelle est cohérente avec la radiographie réelle.

L'intérêt de cette conceptualisation de la forme est d'avoir des objets dits intelligents. Ils sont déjà étiquetés : dans ce cas, le centre de la tête fémorale, on a les calculs automatisés de paramètres cliniques. On peut enrichir ces modèles avec les insertions des ligaments, des muscles...

Toutefois, c'est long et difficile, ce qui est utilisé en clinique aujourd'hui n'est pas automatisé, il faut 10 à 20 minutes pour reconstruire une colonne vertébrale et une formation spécifique est nécessaire, mais nous allons progressivement vers la combinaison de méthodes de modélisation, des techniques d'intelligence artificielle, de traitements d'images pour automatiser ces reconstructions.

Ces reconstructions fournissent une analyse qualitative et quantitative du squelette en position debout. Cela permet de voir des asymétries et un certain nombre d'éléments. Le fait d'être sous l'effet de la gravité met en évidence, par exemple, qu'une vertèbre est en train de s'échapper. En général, on attend que ce soit pathologique, puisqu'on n'a rien vu avant et il faut alors intervenir de manière invasive...

De plus cette vision de la tête aux pieds est numérique. Pour autant que les protocoles d'acquisition soient consensuels, nous pouvons avoir des bases de données à large échelle et des modèles personnalisés, en particulier pour le suivi longitudinal de patients.

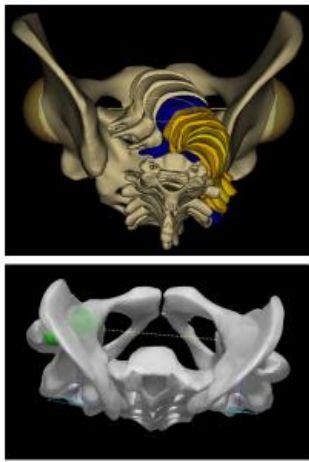




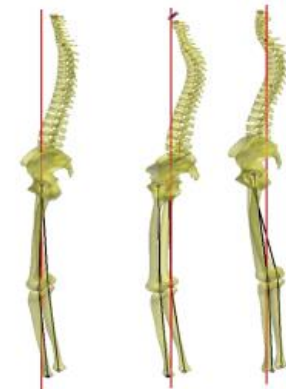
## Analyse qualitative ET quantitative



Vue de dessus



Sous l'effet de la gravité



Et de la tête aux pieds

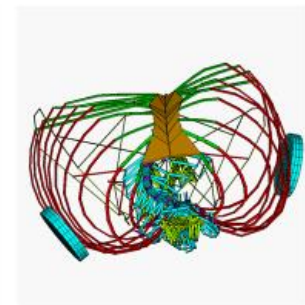
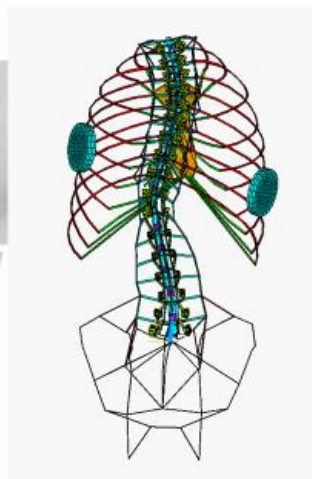
Bases de données à large échelle et modèles personnalisés



Au départ ces reconstructions 3D ont été développées pour avoir des modèles biomécaniques personnalisés. Nous avons pu avancer pour les questions de chirurgie de scoliose, simuler les différentes techniques de chirurgie pour essayer de comprendre les mécanismes de correction et également modéliser l'effet d'un corset.



## Modélisation de corsets



Vergari, Skalli et al, Spine Deform. 2015, Eur Spine J. 2016

Vers la simulation de traitements précoces et innovants



En général, ce sont des enfants, juste au moment de la puberté, qui doivent porter ces corsets très contraignants pendant plusieurs années. Parfois l'effet n'est pas suffisant et nécessite une intervention chirurgicale.

La simulation numérique nous permet d'essayer de comprendre et progressivement d'aller vers des traitements plus innovants.

Comme indiqué sur le carton à cette conférence l'imagerie, est un moyen incomparable de connaissances, de diagnostic, d'intervention et de suivi thérapeutique. Je vais essayer d'en donner quelques exemples.

Le premier concerne les biomarqueurs de scoliose. Pour un enfant de 10 ou 11 ans avec une petite déformation de la colonne vertébrale, le clinicien doit prendre une décision. Si cette scoliose est progressive, elle est amenée à s'aggraver, plus tôt il la traitera, mieux ce sera. Traiter signifie mettre sous corset pour plusieurs années. Si c'est une déformation mineure, il faut au contraire ne pas intervenir !

La collecte de nombreuses bases de données avec le choix de paramètres très spécifiques pour décrire cette scoliose, avec aussi l'intelligence humaine et pas uniquement l'intelligence artificielle, nous a permis, ensemble cliniciens et ingénieurs, d'identifier un certain nombre de signaux faibles présents très tôt. En recherchant l'indice de similarité de scolioses évolutives ou de colonnes normales, nous avons pu arriver avec un suivi sur plusieurs années de 65 patients, dès le premier examen, à identifier les patients progressifs.

Pour utiliser ces éléments en clinique il y avait un frein majeur : les reconstructions doivent être faites par un expert très bien formé car ce sont des signaux faibles. Si la reconstruction est faite un peu vite, la capacité prédictive chute.

Il fallait absolument aller vers l'automatisation des méthodes pour réduire la dépendance à l'opérateur. Cela a pris beaucoup de temps. Aujourd'hui, nous avons des résultats opérationnels en recherche.

Pour une application clinique, 65 patients, ce n'est pas assez. Mais avec cette preuve de concept, nous avons pu structurer une base de données sécurisée pour effectuer une étude multicentrique internationale avec 122 patients exploitables à suivre dans la durée.

Nous nous sommes rendu compte que nous avons 84 % de prédiction du devenir dès le premier examen. Nous sommes en train d'élargir et d'intensifier la collecte de données pour appliquer en clinique dès que les validations complètes seront faites.

Autre exemple : En observant une collecte importante de données quantitatives en position debout, certains invariants apparaissent. Le centre de masse de la tête situé à peu près au niveau des conduits auditifs externes est aligné avec le milieu des têtes fémorales aussi bien chez les jeunes que les sujets âgés. Ceci que l'on soit normal ou pathologique, sauf chez ceux en complète faillite pour lesquels un déambulateur est indispensable. Cela a été observé sur plusieurs milliers de personnes.

En pleine expiration et en pleine inspiration, nous gardons la tête militairement au-dessus du bassin. C'est logique, car une tête pèse 5 kilos. Si elle était déviée, beaucoup d'efforts musculaires seraient nécessaires.

Invariance de la position de la tête au dessus du bassin

Amable et al, 2016, 2018

Confirmé sur plus de 1 000 sujets de 10 à 90 ans

MECANISMES DE COMPENSATION ?

Les sujets ayant des troubles posturaux se retrouvent en double tâche permanente, car il faut assurer l'équilibre tout en respirant. Nous travaillons avec l'équipe de Valérie ATTALI, pneumologue à la Pitié-Salpêtrière et commençons à établir des relations entre troubles posturaux et respiratoires.

Autre conséquence de cet invariant : un patient scoliotique avant chirurgie a le centre de la tête aligné par rapport aux deux têtes fémorales, même si sa colonne est très déformée. Juste après la chirurgie, il est forcément déséquilibré mais, au bout de 3 mois, il a retrouvé cet équilibre. Pour garder la tête au-dessus du bassin, ce patient qui est en croissance, car la chirurgie se pratique vers l'âge de 15 ans, a changé sa courbure cervicale, ainsi que la forme de son bassin, l'os étant aussi en croissance.

AVANT ET APRES CHIRURGIE

Pour garder la tête au dessus du bassin, ce patient en croissance a changé sa courbure cervicale, et même la **forme de son bassin** (augmentation de l'incidence pelvienne)

Aizaki et al. (Spine deformity 2019)  
 IMAGERIE MÉDICALE : le corps en transparence : Académie des Sciences, 3 mars 2020

C

Nous ne comprenons pas encore très bien pourquoi nous ne sommes pas encore capables de modéliser complètement ces phénomènes de remodelage osseux, mais nous pouvons quantifier.

C'est très important pour la clinique. Certains patients pour avoir la tête strictement au-dessus du bassin, s'adaptent avec une cyphose jonctionnelle post-opératoire et un risque au fil du temps d'arrachement de cette instrumentation. Lorsqu'on aura compris, nous pourrons réfléchir autrement à la planification de la chirurgie.

Dernier exemple : l'ostéoporose. C'est un enjeu majeur de santé publique, en particulier pour les femmes au-delà de 50 ans. En Europe, il y a une fracture d'ostéoporose toutes les 30 secondes.

La prévention est essentielle, car la fracture d'ostéoporose, que ce soient les vertèbres ou le col du fémur, c'est souvent le premier stade vers la perte d'autonomie. Le sujet ayant peur de tomber, va réduire son activité. Un cercle vicieux va se mettre en place. Des traitements sont possibles mais ils coûtent cher et ne sont pas dénués de risque. Il faut donc cibler la population à risque.

Aujourd'hui, en routine, c'est l'absorptiométrie biphotonique qui évalue la densité minérale osseuse, laquelle est corrélée aux propriétés mécaniques du matériau osseux, mais elle a une faible sensibilité. Les modèles biomécaniques personnalisés à partir de scanner calibré sont plus précis, mais le processus est peu adapté à la clinique, cela coûte cher et le temps de construction de ces modèles est long.

Nous nous sommes intéressés à l'exploitation du système EOS. Nous avons pris de nouveau un modèle générique, construit la radiographie virtuelle en DMO (densité minérale osseuse) de cet objet. Avec l'image en DMO réelle, nous avons ajusté progressivement la distribution de propriétés mécaniques pour avoir un estimé de la distribution 3D. Nous avons déplié l'image 2D pour avoir le contenu 3D et un modèle personnalisé.

Pour valider tout cela, nous avons cassé des vertèbres, mesuré expérimentalement la force de rupture, fait des scanners et des EOS en double énergie. Les forces de rupture varient de 1 000 newtons (100 kg) jusqu'à plus de 6 000 newtons (600 kg). Les vertèbres ont une résistance très variable.

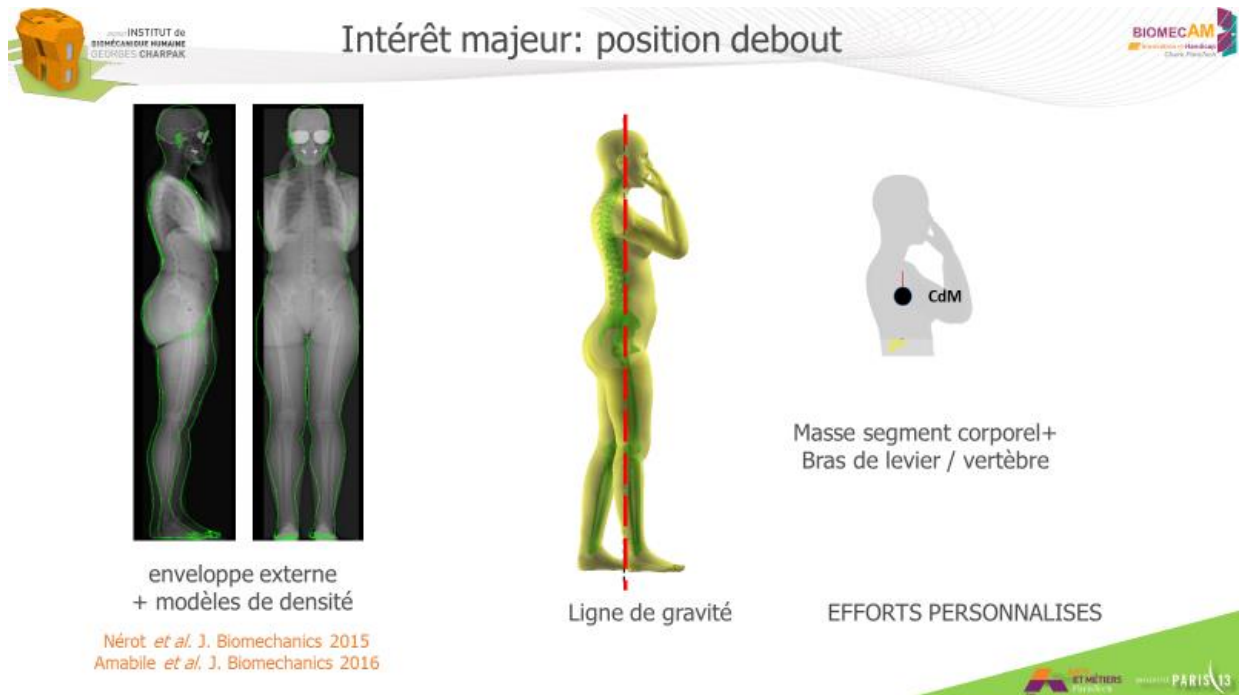
Les modèles issus d'EOS sont un peu moins précis que ceux construits à partir du scanner, mais nettement plus que les prédictions faites simplement à partir de l'absorptiométrie biphotonique. Il y a un avantage majeur d'EOS, c'est d'être en position debout, sous charge mécanique.

Nous avons développé des techniques qui permettent aussi de reconstruire l'enveloppe externe. Lorsque nous associons cela à des modèles de densité, nous avons accès aux charges mécaniques qui s'exercent sur les vertèbres en prenant la masse du segment corporel au-dessus d'une vertèbre, mais également le bras de levier de cette masse. Cela permet d'avoir des efforts personnalisés.

Avec l'âge apparaît une distance entre ce centre de masse et celui de la vertèbre L1. Nous avons une petite cohorte en cours d'élargissement. Chez le sujet asymptomatique, le centre de masse est aligné par rapport au centre de la vertèbre L1. L'altération de l'alignement postural augmente avec l'âge mais avec une très grande variabilité. Il y a des sujets âgés qui vont avoir un alignement postural parfait et d'autres commencent à se voûter dès 40 ans. La masse intrinsèque va aussi changer.



Pour savoir si c'est important, nous avons pris un modèle biomécanique de vertèbres. Nous avons fait



un clone et examiné l'effet de ce trouble postural. La force de rupture d'une vertèbre varie du fait du bras de levier : de 20 à 40 ans, cette vertèbre supporte 400 kg, la même à 65 ans va avoir deux fois moins de résistance. Pour estimer le risque, intervient la résistance intrinsèque, mais également le trouble postural. Seul EOS permettra d'avoir un biomarqueur de résistance osseuse en combinant modèle biomécanique et analyse du trouble postural.

Comme dit Le Chat, GELUCK, « Vieillir c'est embêtant, mais c'est le seul moyen de rester en vie ! ». Nous sommes tous condamnés à vieillir. Le vieillissement n'affecte pas seulement le squelette et les articulations, mais aussi les capteurs, le contrôle moteur qui est un peu moins rapide, la commande un peu moins efficace. Les muscles peuvent être infiltrés de graisse. Analyser tout cet ensemble est particulièrement complexe. Nous commençons par l'aspect musculosquelettique.


Par IRM, des modèles donnent l'infiltration graisseuse des muscles. En combinant avec les modèles issus d'EOS, avec les patients en faillite pour cet alignement de la tête par rapport au bassin comparés à ceux avec un alignement postural normal, on observe une infiltration graisseuse plus importante dans des muscles très particuliers : les extenseurs et les fléchisseurs de la hanche. Cela permet d'envisager des stratégies de prévention par renforcement musculaire ciblé.

Les moyens de mesure sont en train d'être mis en place, mais nous pouvons envisager d'ores et déjà des progrès possibles.


Combiner EOS et IRM n'est pas simple. EOS est en position debout. L'IRM est en position couchée. Progressivement, nous combinons les deux pour avoir en 3D et position debout des systèmes musculosquelettiques dans lesquels on peut modéliser, de manière assez grossière pour l'instant.




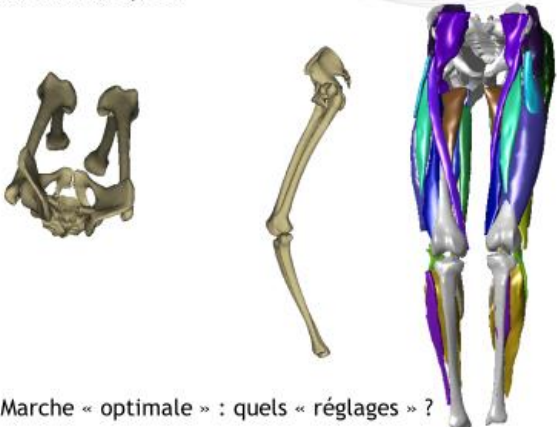
Par exemple, pour un enfant infirme, moteur cérébral, nous pouvons analyser le mouvement altéré chez cet enfant, les déformations du squelette, les altérations des muscles. Sa marche est optimale du fait de sa maladie. L'objectif en allant vers le suivi longitudinal est d'avoir des modèles personnalisés de contrôle nous permettant de faire le lien entre les formes des muscles, os et leur fonction.



**Exemple enfant Infirme moteur cérébral**  
suivi longitudinal et modélisation Coll. A. Assi, I. Ghanem, Beyrouth







Marche « optimale » : quels « réglages » ?  
Suivi longitudinal: remodelage osseux?

VERS DES MODELES PERSONNALISES DE CONTRÔLE DU MOUVEMENT



Pour finir sur une touche plus joyeuse, nous pouvons aussi utiliser toutes ces avancées dans le domaine de la biomécanique du sport. Des sportifs de haut niveau sont suivis par des systèmes d'analyse de mouvement. En faisant un EOS au préalable, nous pouvons décortiquer le geste et modéliser cette analyse. Un groupe au niveau de l'Institut est dédié au sport et s'occupe de ces questions.



# Exemple d'application au sport



Travaux de Christophe Sauret et al



Pour conclure, nous sommes dans la recherche translationnelle, dans un continuum entre la recherche fondamentale et l'innovation. Il faut veiller au transfert, vers la clinique, l'industrie, la société. Notre devise « mieux comprendre pour mieux innover au service du patient et de la société » correspond à une recherche dont certains aspects sont à très long terme et d'autres à relativement court terme.

Il me reste à remercier ceux qui financent cette recherche, ceux de la chaire en modélisation musculosquelettique personnalisée, les jeunes talents, cliniciens et ingénieurs, qui se forment tout en apportant leur contribution, ainsi que toute l'équipe pluridisciplinaire de l'Institut ; les recherches des uns alimentant celles des autres.

*(Applaudissements)*



## Equipe



## PLURIDISCIPLINAIRE



ENRICHISSEMENT MUTUEL

UN EFFET LEVIER



**Odile MACCHI** - Merci, c'est absolument merveilleux de vous écouter. Votre présentation théorique complète magnifiquement ma visite d'EOS.

L'ajustement de la modélisation complexe par rapport aux données de la personne est très intéressant pour quelqu'un qui fait du traitement de signal. Quels sont les critères d'optimisation utilisés ?

Pour le transfert vers la société, en tant que marocaine, pensez-vous que toute cette haute technologie très développée dans les pays occidentaux et riches puisse aussi bénéficier aux pays moins favorisés ?

**Wafa SKALLI** - Pour l'optimisation, l'image est beaucoup trop bruitée et les variations interindividuelles trop importantes pour se contenter en une passe de mettre un critère d'optimisation à partir du signal image et essayer d'avoir la solution.

En revanche, nous utilisons des critères d'optimisation quand nous avons déjà un modèle assez proche pour essayer de segmenter certaines parties de l'image. Nous allons nous baser sur le gradient du niveau de gris dans l'image mais aussi sur des critères de plausibilité liés aux bases de données et aux résultats possibles en termes de déformation de l'objet.

C'est la combinaison de plusieurs méthodes différentes qui nous permet d'arriver à ces résultats.

Laurent GAJNY, chercheur en mathématiques appliquées et maître de conférences à l'Institut, travaille beaucoup sur les méthodes d'intelligence artificielle de traitement d'images et d'imagerie. Il sait qu'il n'y a pas une méthode qui nous permette d'avoir simplement la solution, car nous avons besoin de précision. Au niveau de la clinique, pour certains aspects de diagnostic, ce sont vraiment des signaux faibles qui nous permettent d'analyser. Si nous avons trop de bruit dans la reconstruction, nous n'avons pas la pertinence clinique.

Je vais répondre à la deuxième question en tant que chercheur, 100 % marocaine, 100 % française, car un cœur est assez grand pour contenir pleinement deux patries. Si j'ai donné le nom de Georges CHARPAK à l'Institut, c'est du fait de ses grandes qualités scientifiques mais également pour ses immenses qualités humaines, son engagement en faveur de l'éducation pour les plus démunis.

J'ai pu négocier une clause humanitaire concernant la propriété industrielle. Je dois dire qu'en 20 ans, je n'en ai pas fait grand-chose. Au-delà du brevet lui-même, fabriquer des systèmes est un énorme engagement et la demande ne peut venir que des pays concernés.

Nous collaborons beaucoup avec le Liban, ils ont acheté un EOS. Au Maroc, il n'y a pas encore de système EOS. Ce n'est pas uniquement une question de brevet, mais aussi de volonté locale.

Je m'engage dans un autre domaine : l'éducation des plus démunis au Maroc. C'est une autre manière de rendre un tribut au pays qui a payé mes études d'ingénieur. Il est normal de faire un retour. Une petite partie des royalties EOS va au soutien de l'éducation au Maroc.

**Jeanne BRUGÈRE-PICOUX** - Je suis intéressée par cette étude parce que vous avez eu il y a presque 20 ans mon fils Éric BRUGÈRE aux Arts et métiers sur ce sujet. C'était son mémoire de fin d'études. Cela fait donc plus de 20 ans que cette recherche a commencé.

Quelles en sont les applications cliniques importantes maintenant ?

**Wafa SKALLI** - Il existe 350 appareils dans le monde utilisés au quotidien, pas uniquement pour la colonne vertébrale, mais également pour les membres inférieurs, l'épaule, la cage thoracique. Ils sont utilisés à des fins diagnostiques car pour la première fois, on peut observer ce squelette en position debout, on peut faire de la 3D, avoir la vue de dessus. Les paramètres cliniques qui sortent de cette

reconstruction sont utilisés au quotidien. Plus d'un million d'exams sont pratiqués par an avec les différents systèmes EOS existant dans le monde en routine clinique.

Ces techniques sont encore émergentes parce que les temps de développement sont longs. Il faut des suivis longitudinaux de grandes cohortes pour prouver le service médical rendu par des modèles de prédiction de l'effet de la chirurgie, les biomarqueurs tels que je les ai présentés. Des méthodes sont en routine clinique au quotidien et d'autres applications sont en phase de transfert.

Il y a toujours une longueur d'avance entre ce que l'on peut faire dans un laboratoire de recherche et ce qui doit être accrédité par la FDA pour un transfert à la clinique.

**Jean SALENÇON** - Nous avons vu des imageries, mais aussi les modélisations par élément fini avec de magnifiques couleurs. J'ai remarqué, dans les résultats concernant une vertèbre, que les couleurs correspondaient à des niveaux de modules de Young, ce qui veut dire que le matériau n'est pas homogène.

Cela provient-il du fait que, sous contrainte, on a une proportion différente d'hydroxyapatite dans l'os ? En fonction de la correction que vous aurez apportée, pouvez-vous suivre précisément l'évolution de l'hétérogénéité de la vertèbre ?

Cela suppose d'ailleurs incidemment que vous considériez le matériau osseux comme isotrope, ce qu'il n'est vraisemblablement pas.

**Wafa SKALLI** - Vous avez raison, c'est un matériau très hétérogène. Nous avons dans une vertèbre ou dans un fémur un caisson d'os cortical très dense dont les propriétés mécaniques sont de l'ordre de 12 000 mégapascals. A l'intérieur, il y a de l'os spongieux de densité évolutive et variable d'un individu à l'autre, mais aussi au sein d'une même vertèbre, avec des propriétés de l'ordre de 100 mégapascals. 12 000 d'un côté, 100 de l'autre, ce sont de grandes variations.

EOS n'a pas la finesse pour permettre de détailler. Bien sûr, on le sait quand on regarde ces distributions de travées osseuses, cela passe par les zones de plus fortes contraintes mécaniques. L'os est un matériau vivant et les stimuli mécaniques permettent son développement.

En revanche, on peut avoir le résultat macroscopique global de la déformation osseuse. Par rapport à l'isotropie, c'est un matériau orthotrope.

Néanmoins, en clinique, on est obligé de rechercher les compromis simplicité/pertinence. L'hétérogénéité est indispensable à prendre en compte au moins de manière approximative. Avec des modèles de comportements isotropes, on arrive à des résultats, à partir du scanner par exemple, qui sont tout à fait concordants pour le paramètre qui intéresse le clinicien.

Avec des micro-scanners, on analyse les phénomènes d'endommagement osseux et la mécano-biologie de l'endommagement. En l'occurrence, l'hypothèse d'isotropie n'est plus pertinente.

**Pascale COSSART** - Merci beaucoup.

*(Applaudissements)*

## INTELLIGENCE ARTIFICIELLE ET IMAGERIE MEDICALE : LE ROLE DES MODELES

Nicholas AYACHE

*INRIA - Académie des Sciences*

**Jean-Pierre DÉCOR** - Nicholas AYACHE est ingénieur civil des Mines et docteur es-science en informatique. Il est directeur de classe exceptionnelle à l'INRIA à Sophia Antipolis. Il a été professeur au Master commun École centrale de Paris, ENS Cachan, ainsi qu'au Collège de France, membre de l'Académie des sciences et de l'Académie nationale de chirurgie.

Dès 1988, il a engagé des recherches pionnières dans le domaine de l'imagerie et de la robotique médicale en créant le projet Épidaure.

Ses travaux portent sur les systèmes et l'intelligence artificielle d'analyse d'images médicales, de simulation en chirurgie, de thérapie guidée par l'image.

Nicholas AYACHE est inventeur d'une dizaine de brevets et auteur de plus de 400 articles scientifiques, lauréat de nombreux prix scientifiques comme le prix EADS des sciences de l'Information, le prix Microsoft ou l'*Enduring Impact Award*. Il est cofondateur de la revue internationale « *Medical Image Analysis* ».

Son intervention s'intitule « intelligence artificielle et imagerie médicale ».



**Nicholas AYACHE** - Un grand merci de cette invitation pour faire cette présentation aujourd'hui.

Au titre de mon exposé « intelligence artificielle et imagerie médicale » j'ai ajouté un sous-titre : le rôle des modèles. Vous verrez leur importance.

Avec tout le respect que l'on doit aux médecins, l'intelligence artificielle permet d'augmenter leurs capacités de raisonnement pour mieux prendre en charge leurs patients. Elle traite des informations massives que le cerveau humain ne peut appréhender dans leur totalité.

C'est particulièrement vrai pour analyser des images médicales complexes ou lorsqu'elles sont associées à des données complémentaires, souvent hétérogènes concernant le patient. Nous avons vu de très beaux exemples dans les exposés précédents.

Dans le domaine de l'imagerie médicale, on a vu, au cours de ces dernières années, des performances exceptionnelles d'algorithmes d'apprentissage automatique, notamment d'apprentissage profond avec ce que l'on appelle les réseaux de neurones à convolution.

Je fais un peu de publicité pour un numéro spécial des « *Proceedings of the IEEE* » qui vient de paraître en février 2020. Je l'ai coordonné avec mes collègues Jim DUMCAN et Michael INSANA des États-Unis. Il présente l'état de l'art de ce qui se fait en imagerie, en analyse d'images, en construction d'images biomédicales à l'ère des données massives et de l'apprentissage profond.

Concernant ces progrès, j'aimerais citer quatre exemples emblématiques récents.



En février 2017, la publication d'une étude de Stanford a montré que dans le domaine de la dermatologie, on pouvait avec des réseaux de neurones profonds séparer les lésions bénignes des cancéreuses avec un niveau de performance comparable à celui de dermatologues experts. L'entraînement de ces réseaux de neurones a requis l'utilisation de plus d'un million d'images naturelles et ensuite une spécialisation sur environ 130 000 images dermatologiques couvrant 2 000 pathologies.

Fév. 2017

## Dermatologie



<https://cs.stanford.edu/people/esteva/nature/>

N. Ayache  
3 mars 2020

Malignant	Benign
	
	
	
	
	
	

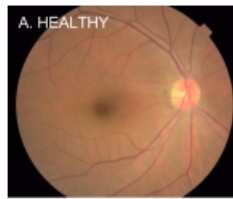
- **réseaux de neurones profonds**
- **Classification**
  - lésions bénignes/cancéreuses
- **performances**
  - = dermatologues experts
- **Pré-entraînement:** 1.3 Million d'images naturelles
- **Apprentissage final :** ~130.000 lésions couvrant 2000 pathologies

 4

Un deuxième exemple concerne une start-up française, Therapixel, issue de l'INRIA. Dans le domaine de la radiologie, elle a gagné un challenge mondial dans lequel, sur une base de données de plus d'un demi-million de mammographies, il s'agissait de séparer les mammographies suspectes des normales. Le niveau de performance est là encore égal, voire légèrement supérieur à celui de radiologues experts.

Le troisième exemple, en décembre 2016, est une publication par une équipe de Google dans le domaine de l'ophtalmologie qui montre que l'on peut détecter des rétinopathies diabétiques avec des algorithmes d'apprentissage profond. L'apprentissage est fait sur plus de 100 000 patients avec une validation sur plus de 10 000. En avril 2018, le monde des logiciels d'interprétation a connu une véritable révolution puisqu'un logiciel, IDx-DR, a été autorisé par la FDA aux États-Unis pour pratiquer le diagnostic sans qu'un médecin ait besoin de regarder l'image.

## Ophthalmologie



N. Ayache  
3 mars 2020

Déc. 2016

Google

JAMA | Original Investigation | INNOVATIONS IN HEALTH CARE DELIVERY

Rétinopathies diabétiques détectées par apprentissage profond

- Apprentissage ~130 000 patients
- Validation ~10 000 patients

Avril 2018

Logiciel IDx-DR  
approuvé par la FDA

IA et imagerie médicale

Inria

6

Enfin, en avril dernier, en pneumologie, des équipes de Google ont montré que l'on peut, sur des scanners de poumon, non seulement détecter mais également caractériser des nodules pulmonaires de manière automatique avec des performances comparables à celles de radiologues experts.

Ces exemples emblématiques sont très impressionnants, mais ne doivent pas cacher le fait qu'il reste de nombreuses limitations à l'utilisation de ces outils d'intelligence artificielle. Denis LE BIHAN en a évoqué certaines tout à l'heure.

En fait, il y a quatre sortes de limites à l'apprentissage profond :

Il faut souvent d'énormes **bases de données** annotées sur lesquelles des experts ont donné ce que l'on appelle « la vérité terrain ». Cela coûte très cher. Il faut ensuite s'assurer que ces bases sont représentatives de tous les cas que l'on pourra observer en pratique. Ce n'est pas facile. En particulier pour des pathologies rares : sont-elles représentées dans la base de données ? Y a-t-il un biais lié au genre, à l'ethnicité ? Cela peut également poser des problèmes éthiques. S'il faut par exemple des contrôles, va-t-on irradier des personnes qui ne sont pas malades pour avoir une référence ? En plus les données de santé posent des problèmes de confidentialité.

Une autre limite est la **robustesse**. La généralisation et le transfert d'apprentissage : si on a plusieurs machines et plusieurs centres d'acquisition des images, cela va-t-il fonctionner ?

La **transparence** peut également poser problème. En cas d'erreur, peut-on l'expliquer ? Ces réseaux de neurones profonds ont des millions de paramètres très difficiles à interpréter.

Enfin, la **sécurité** peut être aussi une limite. Un article publié dans « Sciences » en mars dernier montre que sur un réseau de neurones profonds entraîné pour une lésion dermatologique, si on connaît les paramètres de ce réseau, on peut ajouter un bruit calculé de manière très précise, invisible lorsqu'on le rajoute à l'image, mais suffisant pour transformer une lésion qui était classée comme bénigne en maligne à 100 %. Cet article montre même que l'on peut faire des rotations d'images calculées de manière très précise pour modifier le diagnostic.

**SCIENCE** sciencemag.org

**MACHINE LEARNING**  
**Adversarial attacks on medical machine learning**

By Samuel G. Finlayson<sup>1</sup>, John D. Bowers<sup>2</sup>, Joichi Ito<sup>3</sup>, Jonathan L. Zittrain<sup>4</sup>, Andrew L. Beam<sup>5</sup>, Isaac S. Kohane<sup>4</sup>

March 2019

Original image: Dermatoscopic image of a benign melanocytic nevus, along with the diagnostic probability computed by a deep neural network. Model confidence: Benign (high), Malignant (low).

Adversarial noise: Perturbation computed by a common adversarial attack technique. See (7) for details.

Adversarial example: Combined image of nevus and attack perturbation and the diagnostic probabilities from the same deep neural network. Model confidence: Benign (low), Malignant (high).

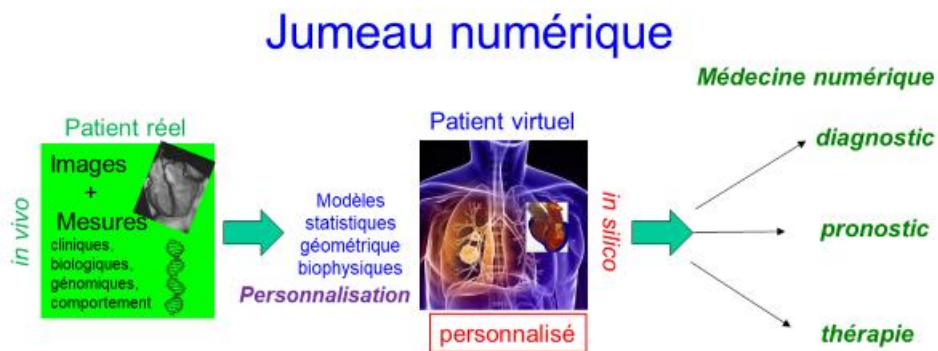
Diagnosis: Benign → Adversarial rotation (S) → Diagnosis: Malignant

IA et imagerie médicale *Inria* 9

N. Ayache  
3 mars 2020

Une manière de rendre plus robuste et plus sûre l'utilisation de l'intelligence artificielle est de l'utiliser en combinaison avec des modèles, de l'anatomie ou de la physiologie, connaissances acquises depuis plusieurs siècles.

Ces modèles s'appuient sur des représentations géométriques, statistiques, biophysiques. Puis, ils sont personnalisés à partir des données du patient, il est alors possible de construire un jumeau numérique et de lui appliquer des algorithmes de médecine numérique.



N. Ayache Leçons inaugurales du Collège de France Fayard 2015

N. Ayache  
3 mars 2020

IA et imagerie médicale

*Inria* 11

L'avenir est la combinaison d'algorithmes d'intelligence artificielle, très efficaces pour résoudre certaines tâches, en coopération avec des modèles biophysiques et d'arriver à des algorithmes de médecine numérique robustes et explicables, dont on comprend la signification des paramètres.

Ceci est illustré avec un modèle virtuel du patient. Des données in vivo, les images anatomiques et fonctionnelles, mais également des mesures, des données cliniques, biologiques, éventuellement de comportement et de style de vie permettent de personnaliser ce patient virtuel et d'appliquer des algorithmes d'aide au diagnostic, au pronostic et à la thérapie, les trois piliers de la médecine numérique.

Il y a une évolution de la complexité des modèles et des algorithmes selon que l'on se contente de reproduire l'anatomie du patient ou son anatomie et sa physiologie. Il faut bien sûr des modèles de plus en plus complexes.

Pour l'illustrer, je vais présenter quelques exemples des recherches que nous menons dans notre équipe avec des partenaires à la fois académiques, cliniques et industriels.

Mon premier exemple illustre des travaux que nous menons avec le centre Antoine Lacassagne, l'institut universitaire de la face et du cou et la société Oticon. Il s'agit de guider le chirurgien pour des **implants cochléaires** dans l'oreille interne.

Nous avons vu la variabilité des vertèbres lors de l'exposé précédent. La forme de la cochlée chez les humains présente également une grande variabilité. Nous avons donc construit un modèle analytique de la géométrie de la cochlée et étudié la distribution statistique des paramètres sur une base de données de plus de 1 000 sujets dont nous avons les images scanners. Cela permet d'introduire des contraintes dans un algorithme de segmentation automatique de la cochlée dans des images scanners d'un nouveau patient. Cela permet d'avoir un algorithme très rapide et robuste qui fournit la position précise de la cochlée de ce patient ; ce qui va permettre d'aider le chirurgien à insérer l'électrode.

Le deuxième exemple reprend des travaux plus anciens que nous menons avec une autre start-up française, Mauna Kea Technologies, qui produit des images **d'endomicroscopie** difficiles à interpréter par le gastroentérologue. Grâce à une base de données d'images préalablement interprétées par des experts en anatomopathologie, il est possible de rapprocher, grâce à des invariants extraits, une nouvelle image d'une proche visuellement de la base de données pour laquelle nous avons déjà les explications et l'interprétation dont pourra se servir le gastroentérologue pendant son examen endoscopique.

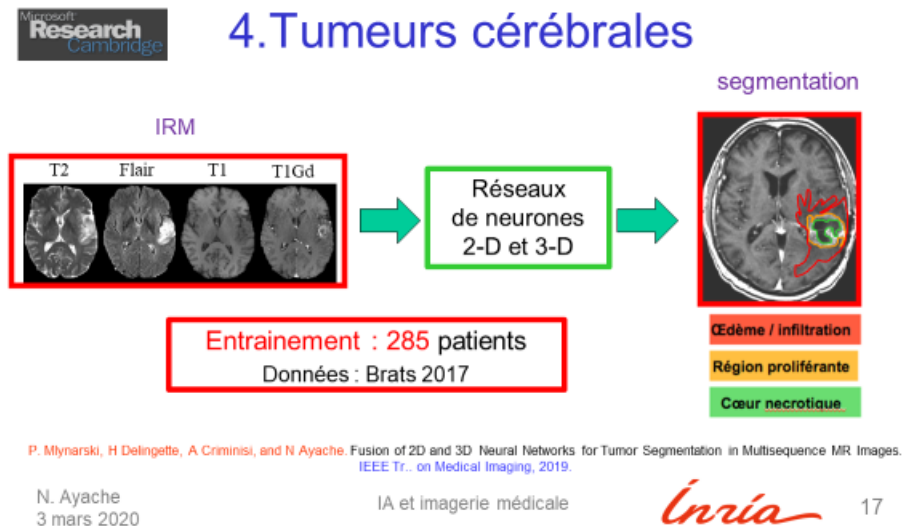
Le troisième exemple porte sur les travaux que nous menons en partenariat avec l'institut du cerveau et de la moelle à la Pitié-Salpêtrière. Il s'agit d'utiliser une modalité d'imagerie TEP (tomographie par émission de positons), donc de l'imagerie moléculaire, avec un **marqueur spécifique de la myéline** afin de suivre l'évolution de la démyélinisation et éventuellement de la remyélinisation pour des patients qui ont une sclérose en plaques.

La tomographie par émission de positons est une modalité d'imagerie irradiante et nous aimerions bien la remplacer par l'IRM qui est sans danger connu pour le patient. Nous cherchons à établir des corrélations entre certaines séquences d'IRM de diffusion ou de transfert de magnétisation et les observations qui sont faites dans l'imagerie de tomographie par émission de positons.

Nous n'avons pas beaucoup de sujets pour faire cela car il faut à la fois des patients et des contrôles. Nous utilisons des algorithmes d'apprentissage profond qui sont des réseaux génératifs antagonistes permettant successivement de produire une image la plus réaliste possible et de discriminer les images de synthèse des images réelles.

Même avec un petit nombre de sujets, nous avons des millions d'exemples de correspondances entre les voxels de l'IRM et les voxels de la TEP. Nous arrivons à produire des images TEP très proches de la réalité qui permettent de prédire les valeurs de démyélinisation dans les lésions de sclérose en plaques. Ces travaux sont extrêmement prometteurs.

Toujours en neuroimagerie, pour des **tumeurs cérébrales**, plusieurs équipes, dont la nôtre, ont montré que l'on pouvait utiliser des algorithmes d'apprentissage profond avec des réseaux de neurones. En travaillant, soit sur des coupes 2D, soit sur des volumes 3D ils permettent, à partir d'une base de données



d'apprentissage, de détecter les tumeurs, de segmenter différentes régions de la tumeur et de l'œdème.

Comme les annotations coûtent très cher, nous avons montré qu'il était possible de combiner de la supervision forte, où l'on a besoin d'une base de données avec la segmentation précise des tumeurs, avec de la supervision faible où l'on a simplement l'information, présence ou absence d'une tumeur dans l'image. C'est ce que l'on appelle la supervision mixte. Elle est beaucoup moins coûteuse à fournir pour l'apprentissage et en combinant les deux, les performances sont meilleures que si l'on a seulement un petit nombre d'images fortement supervisées.

On peut également utiliser ces réseaux de neurones pour préparer la radiothérapie des organes à risque, les régions qu'il ne faut pas irradier autour de la tumeur. Cela peut se faire avec des algorithmes d'apprentissage profond.

Enfin, lorsque cette information est fournie par ces algorithmes d'apprentissage profond, on peut introduire des modèles physiopathologiques d'évolution de la densité des cellules tumorales, un modèle biophysique de radiothérapie qui aura à sa disposition la connaissance, où sont les cellules tumorales, où sont les organes à risque. On peut ainsi optimiser la dosimétrie et donc la radiothérapie du patient.

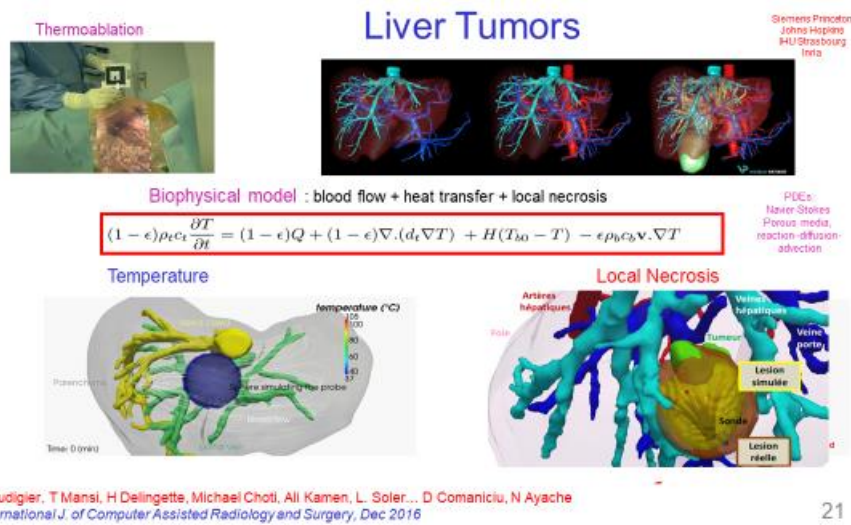
Ainsi une start-up française, Therapanacea, propose des outils d'intelligence artificielle combinés à des modèles biophysiques de radiothérapie pour optimiser la dosimétrie.

Ce n'est pas limité au cerveau. Des travaux, menés avec Siemens Princeton et l'IRCAD de Jacques MARESCAUX qui va intervenir tout à l'heure, s'intéressent à l'optimisation de la thermoablation de tumeur du foie. On introduit une aiguille dont on chauffe le bout et on souhaite bien sûr que la zone qui va nécroser au bout de l'aiguille couvre la tumeur.

La difficulté est que chaque patient a un réseau vasculaire différent qui va modifier le réchauffement des tissus autour de la tumeur. Il faut pouvoir extraire ces réseaux vasculaires, puis, avec différentes modalités d'imagerie modéliser le flux sanguin, le transfert de chaleur et l'apparition de la nécrose.



C'est ce que nous avons fait. L'évolution de la nécrose est alors très anisotrope à cause du réseau vasculaire et nous venons bien couvrir la forme de la tumeur.

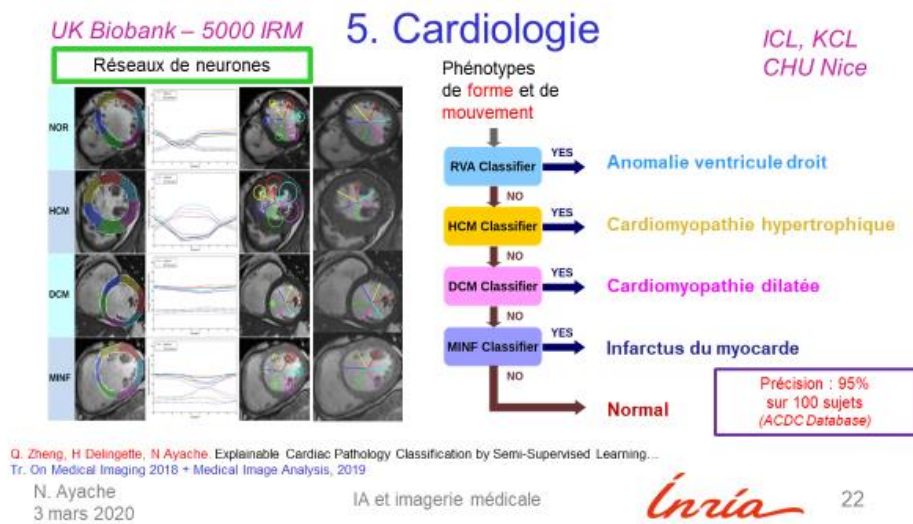


Le dernier exemple concerne la **cardiologie**.

Nous avons utilisé une base de données britannique, *UK Biobank*, dans laquelle un très grand nombre de participants ont donné leurs images médicales à la science. Nous avons montré qu'avec des réseaux de neurones profonds, il était possible de segmenter les cavités du muscle cardiaques.

Cela permet ensuite de construire de manière raisonnée des phénotypes de forme et de mouvements qui vont caractériser la contraction cardiaque.

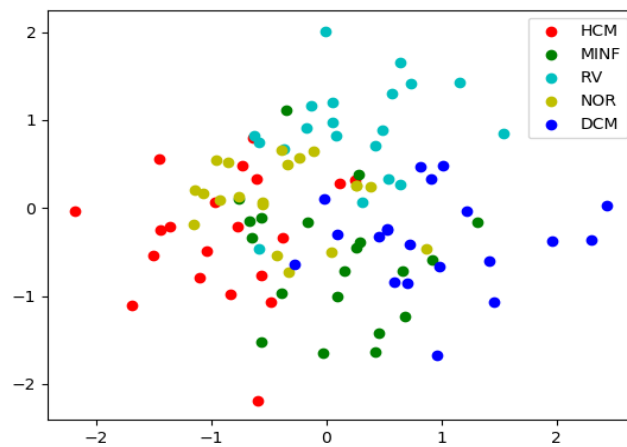
Nous avons quatre exemples de cœur : normal avec un certain type de contractions du ventricule gauche, hypertrophié, cœur dilaté et un infarctus du myocarde.



Chacun va donner lieu à des phénotypes de forme et de mouvements différents que l'on peut ensuite classifier grâce à des algorithmes de classification statistique avec une très bonne précision.

En l'occurrence, nous avons utilisé l'intelligence artificielle, les algorithmes d'apprentissage profond pour la segmentation des ventricules et nous avons finalement construit un modèle d'analyse du mouvement et de la forme du cœur.

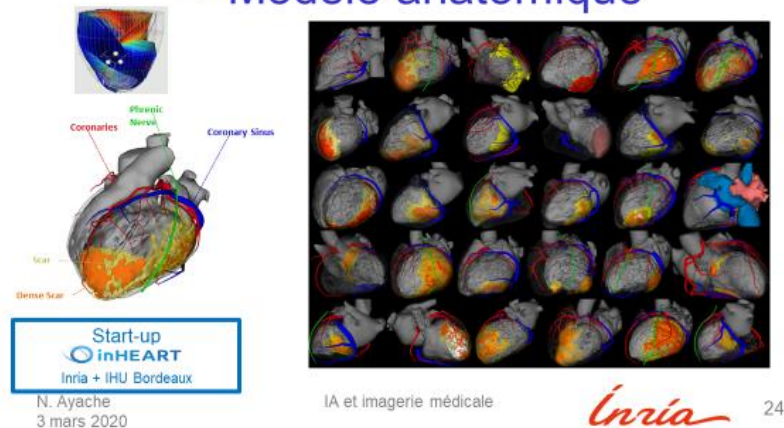
On peut même aller plus loin de manière non supervisée en construisant un modèle probabiliste de déformation. On compare la forme du cœur entre la fin de diastole, lorsqu'il est complètement dilaté, et la fin de systole, quand il est complètement contracté, avec des outils d'apprentissage profond que l'on appelle des auto-encodeurs variationnels. Ces derniers décrivent cette déformation du cœur entre ces deux instants par un vecteur dans un espace de dimension réduite qui permet de distribuer les différentes pathologies dans différentes régions de cet espace. En dimension 2 : les points rouges correspondant au cœur hypertrophié sont dans une zone différente des points bleus relatifs au cœur dilaté.



Mais il suffit de garder une dizaine de dimensions pour ce vecteur pour faire une classification non supervisée des cas de pathologies précédentes.

On peut même affiner le modèle géométrique obtenu par les algorithmes de segmentation précédents. On peut introduire la direction des fibres cardiaques, la présence de cicatrices par exemple sur le cœur, qui sont révélées par l'injection d'un produit de contraste. Une autre start-up française, INHEART, issue de l'IHU de Bordeaux et de l'INRIA, fournit au cardiologue interventionnel une sorte de carte très précise de l'anatomie et d'un certain type de pathologies du cœur pendant l'intervention.

## + Modèle anatomique



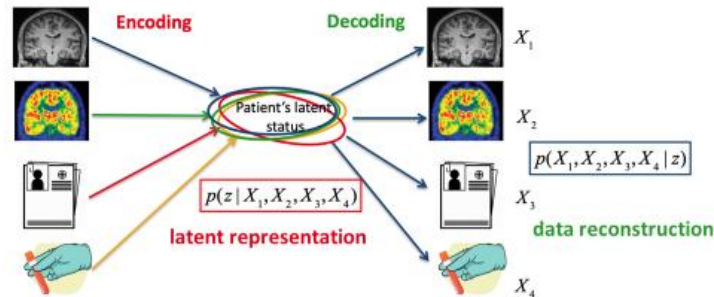
On peut rajouter à ce modèle anatomique un modèle biophysique à la fois électrique pour décrire l'évolution du potentiel d'action sur le cœur personnalisé, mais également mécanique qui prend en compte l'arrivée du courant électrique pour décrire la contraction des fibres cardiaques. On peut ainsi quantifier une insuffisance cardiaque sur ce jumeau numérique du cœur. On peut même l'utiliser pour modifier le patronne d'activation électrique avec une resynchronisation cardiaque et essayer de prédire le bénéfice fonctionnel qu'il y aura pour le patient.

Un exemple de personnalisation a été présenté pour plus de 120 patients. Tous ces cœurs battent de manière différente et ont tous des paramètres électriques et biomécaniques différents.

Sur les exemples précédents on utilisait des images, des signaux pour construire ce jumeau numérique. Mais on peut aussi intégrer – et c'est de plus en plus le cas – des données issues de la biologie, notamment celles que l'on appelle « omiques » de génétique, de métabolomique, transcriptomique et également des informations sur le comportement, le style de vie et l'environnement du patient. Nous avons à notre disposition de plus en plus de bases de données sur lesquelles nous avons toutes ces informations, telles que :

- ADNI pour la maladie d'Alzheimer aux États-Unis ;
- Enigma répartie sur la planète qui inclut de l'imagerie et des données ;
- *UK Biobank* avec plus de 100 000 participants sur lesquels les données sont extrêmement riches d'imagerie et beaucoup d'autres informations.
- En France, l'entrepôt des données de santé qui vise à regrouper les données de tous les patients de l'AP-HP ;
- Le *Health Data Hub* (HDH), construction française visant à rendre disponible à l'ensemble de la communauté scientifique les données des patients en France.

## Intégration de données hétérogènes



L. Antelmi, N. Ayache, P. Robert, M. Lorenzi. **Sparse Multi-Channel Variational Autoencoder** for the Joint Anal. of Heterogeneous Data, ICML2019.

N. Ayache  
3 mars 2020

IA et imagerie médicale

*Inria* 29

Nous avons un projet en neuroimagerie à Nice avec le CHU et le centre mémoire. Nous cherchons à intégrer des données structurales et fonctionnelles du cerveau avec des données cliniques, d'activité et également des données biologiques sur des patients. Nous utilisons pour cela des outils qui sont à nouveau les auto-encodeurs variationnels. Ceux-ci permettent, à partir d'un jeu de données, de se projeter dans un espace de dimension réduite mais suffisant pour permettre de reconstruire l'ensemble des données originales à partir d'informations éparses sur les données de départ.

On a déjà montré que l'on pouvait par exemple exploiter des images du cerveau d'IRM et des données moléculaires du métabolisme pour révéler les dépôts amyloïdes. On peut ainsi stratifier une base de données avec l'identification des patients et les stades d'avancement de la pathologie. On peut le faire sur des données transverses à un instant donné, mais aussi dans le temps lorsqu'on dispose de séquences temporelles d'images. On utilise des processus gaussiens monotones dans lesquels on peut contraindre l'évolution à être monotone. Par exemple, la concentration de matière grise va évoluer en diminuant, le métabolisme va aller aussi en diminuant, alors que la concentration de plaques amyloïdes augmentera. Là aussi, on a montré que l'on pouvait extraire des paramètres caractérisant l'évolution d'une maladie neurodégénérative.

On peut faire des choses similaires en oncologie, par exemple sur le cancer du poumon, exploiter non seulement les images scanners comme sur l'exemple de Google précédemment, mais aussi d'autres informations sur les conditions de vie du patient et des informations biologiques, les cellules tumorales circulantes, les micro ARN par exemple.

Sur le cancer du sein, nous avons un autre projet, initialement avec le centre Antoine Lacassagne et maintenant avec l'Institut Curie pour associer des phénotypes que l'on extrait des images TEP avec des informations de métabolomique extraites de la tumeur pour essayer de mieux caractériser ces tumeurs.

Nous venons de démarrer un institut interdisciplinaire d'intelligence artificielle à Nice Sophia Antipolis. Il en existe quatre en France. Son thème « IA et santé numérique » est l'un des deux grands axes applicatifs. Nous allons travailler sur les sujets que je vous ai présentés.

L'intelligence artificielle, c'est de nouveaux outils informatiques au service d'une médecine plus précise, plus personnalisée qui a pour but, non pas de soigner le patient numérique, mais le patient bien réel. Elle n'a absolument pas vocation à remplacer le médecin, elle est là pour l'assister.



## IA et Santé



De nouveaux outils informatiques  
au service d'une médecine

plus personnalisée

plus précise

plus prédictive

plus préventive

Pour mieux soigner le patient réel

N. Ayache  
3 mars 2020

IA et médecine

Inria

35

Comme l'a très bien dit Denis LE BIHAN, la compréhension globale de la situation, l'utilisation des outils, l'esprit critique du médecin, sa conscience professionnelle, sa compassion sont des qualités de l'intelligence humaine. La comparaison entre l'apprentissage machine et l'apprentissage naturel est très bien décrite dans le livre de notre confrère Stanislas DEHAENE « Apprendre les talents du cerveau, le défi des machines ».

Si vous voulez en savoir plus, il y a ce numéro spécial de « *Proceeding of the IEEE* ». Un colloque est organisé chaque année maintenant depuis trois ans sur l'imagerie médicale à l'heure de l'IA. Les deux premières éditions ont eu lieu dans le cadre de la chaire de notre confrère Gérard BERRY au Collège de France. Elles sont disponibles sur Internet. La prochaine édition aura lieu le 22 avril 2020 à l'Institut du cerveau et de la moelle. Elle est coorganisée par Francis BESSE qui est présent aujourd'hui.

Je remercie bien sûr tous mes collaborateurs de mon équipe et d'ailleurs. Je vous remercie pour votre attention.

*(Applaudissements)*

**Pierre CORVOL** - Certaines cardiopathies congénitales sont particulièrement complexes et doivent être repérées (trilogie, tétralogie de Fallot, etc.).

A priori, ce serait un outil merveilleux pour le chirurgien, mais je ne sais pas s'il est utilisé en pratique pour aider le remodelage des ventricules, de l'oreillette.

**Nicholas AYACHE** - Pour les tétralogies de Fallot par exemple, nous avons mené des travaux publiés dans lesquels nous avons montré que l'on pouvait, avec ce modèle de jumeau numérique, simuler la chirurgie : L'ablation d'un secteur du ventricule montre l'augmentation de l'efficacité de la fonction cardiaque.

Pour l'instant, cette technique est restée au stade de preuve de concept. Mais on peut imaginer que dans le futur, si un industriel s'intéresse à ce sujet, on pourrait aller jusqu'à un produit.



Ainsi, un certain nombre d'industriels sont allés jusqu'à l'utilisation du jumeau numérique pour prédire la perte de charge dans les coronaires afin d'éviter d'avoir à introduire un cathéter, une mesure invasive de cette pression. Avec la modélisation, on peut simuler cette action et éviter d'avoir à intervenir.

**Nicolas DEMAUREX** - J'ai la même question concernant les tumeurs cérébrales. Pouvez-vous utiliser les algorithmes d'apprentissage profond pour anticiper la progression tumorale sur la base de l'historique des images et des paramètres biologiques ?

**Nicholas AYACHE** - Oui. Ces travaux ont été menés lors de la thèse d'Olivier CLATZ, actuellement directeur pour le plan diagnostic automatique par l'IA, un des grands défis du Gouvernement.

À partir de modèles physiopathologiques et d'images acquises par exemple à six mois d'intervalle, on peut prédire à la fois la prolifération et la migration des cellules tumorales.

L'imagerie de diffusion joue un rôle très important parce que la migration a tendance à se faire le long des fibres de matière blanche et c'est quelque chose que l'on peut décrire par la modélisation et prédire sur une durée raisonnable. Si on a deux images acquises à six mois d'intervalle, on peut prédire l'évolution sur six mois ou un an à venir.

**Nicolas DEMAUREX** - Arrivez-vous également à prédire les résultats de la chirurgie ?

**Nicholas AYACHE** - Pour prédire les résultats de la chirurgie, ce sont d'autres modèles car dans la chirurgie, on enlève une partie. C'est également cette partie qui peut être modélisée.

**Jean SALENÇON** - J'ai noté une phrase à propos des expériences « Grande-Bretagne ». Un certain nombre de participants ont donné leurs images à la science. Est-ce exact ?

Cela renvoie à l'exposé introductif de Denis LE BIHAN. Est-ce une voie pour résoudre une partie du problème ? Ces gens ont-ils donné leur accord explicite ? « Donner leurs images à la science », est-ce une expression de langage ou est-ce réel ?

**Nicholas AYACHE** - C'est une expression que j'ai choisie. Mais dans la pratique, cela traduit bien la réalité. Tous les participants *UK Biobank* ont accepté de fournir leurs images, mais également de remplir des questionnaires très complets sur leur style de vie, leur environnement, de fournir des données biologiques, génétiques afin qu'elles soient utilisées pour la recherche.

Cette base de données, ne contient pas de gens malades, mais des volontaires sains. Pour nos études, nous avons dû augmenter la base de données d'*UK Biobank* avec des cas pathologiques.

Mais cela permet déjà de mener des études extrêmement intéressantes.

**Jacques BARBET** - Vous n'avez pas beaucoup parlé de l'intelligence artificielle et pronostics ou de l'intelligence artificielle et choix d'options thérapeutiques.

**Nicholas AYACHE** - J'ai davantage parlé de diagnostics. J'aurais pu évoquer le pronostic par exemple sur les modèles d'évolution des tumeurs cérébrales. J'en ai un peu parlé lorsque j'ai évoqué le fait que l'on pouvait simuler une resynchronisation cardiaque. D'une certaine manière, c'est le pronostic de l'implantation d'un pacemaker avec tel paramètre qui fournira tel résultat.

Pour l'aide à la thérapie, j'ai montré des exemples pour l'ablation de tumeurs du foie. Nous avons vraiment une aide à la thérapie puisque, sur le patient virtuel, on peut d'abord optimiser la position de l'aiguille d'ablation radiofréquence pour s'assurer que l'on aura bien le résultat voulu.

Nous verrons cet après-midi beaucoup d'exemples de réalité augmentée, de réalité virtuelle pour la chirurgie.

**Jean-Pierre DÉCOR** - Comment va-t-on utiliser ces aides au diagnostic quand les solutions thérapeutiques n'existent pas, par exemple pour Alzheimer ? Si vous développez des techniques prédictives sans solution thérapeutique, vous créez énormément de frustration et d'angoisse. Ces développements seront sans doute bloqués au point de vue éthique.

**Nicholas AYACHE** - Sur Alzheimer, il est vrai qu'il n'existe pas pour le moment de médicaments. Mais rien n'empêche de penser qu'une meilleure modélisation de l'évolution de la maladie, notamment l'identification précoce, permettrait de réessayer des médicaments qui ont été testés trop tard. Utilisés plus tôt, ils auraient peut-être eu une efficacité sur la maladie...

**Denis LE BIHAN** - Je voulais compléter avec un exemple très concret montrant que l'imagerie peut, non seulement aider, mais créer une nouvelle thérapeutique. Dans les années 80, les AVC n'avaient pas de traitement et surtout n'avaient qu'un diagnostic très flou.

L'IRM de diffusion, utilisée au début des années 90, a montré pour la première fois que l'on pouvait objectiver dans la phase aiguë de l'AVC, c'est-à-dire dans les premières heures. Grâce à cette technique une agence pharmaceutique à Boston a pu tester un médicament ; elle avait un moyen objectif de faire le diagnostic et de voir l'effet du thrombolytique.

Aujourd'hui, si les patients peuvent guérir d'un AVC en phase aiguë, c'est grâce à cela. Le traitement n'a pu se développer que parce qu'une méthode d'imagerie très innovante est apparue.

**Michel GIRARD** - Dans le domaine des maladies psychiques, commencez-vous à accumuler des données pour arriver à des interprétations et à des diagnostics plus précoces ?

**Nicholas AYACHE** - J'ai cité un certain nombre de bases de données mondiales qui sont actuellement exploitées, enrichies pour essayer de mieux modéliser, mieux diagnostiquer. Nous espérons ensuite bien sûr mieux traiter.

Mais en l'occurrence, nous essayons de fournir des outils qui sont le plus objectifs et le plus quantitatifs possible, par exemple aux entreprises pharmaceutiques et aux médecins qui prennent en charge le patient.

**Pascale COSSART** - Un grand merci, Nicholas. Merci à tous les orateurs.

*(Applaudissements)*

Vous êtes conviés à un cocktail déjeunatoire.

*(La séance, suspendue à 12 heures 20, est reprise à 14 heures)*

**Pierre CORVOL** - Nous allons continuer notre exploration de l'imagerie médicale : le corps en transparence, avec un programme pour cet après-midi tout à fait passionnant. La matinée l'a été et je l'ai énormément appréciée. Avec les discussions que nous avons pu avoir au cours du déjeuner, j'ai l'impression que chacun d'entre vous était ravi de cette matinée.

## IMAGERIE, ROBOTIQUE ET INTELLIGENCE ARTIFICIELLE : TROIS ARMES POUR UNE CHIRURGIE AUGMENTEE

Jacques MARESCAUX  
*IRCAD - CHU Strasbourg*

**Jean-Pierre DÉCOR** - Jacques MARESCAUX est médecin chirurgien hospitalier. Il est professeur des universités en chirurgie digestive et le fondateur de l'Institut de Recherche contre le Cancer de l'Appareil Digestif (IRCAD) et de l'*European Institute of Telesurgery*. Il est membre des académies de médecine, de chirurgie et de l'académie des technologies.

Précurseur de la chirurgie non invasive, il est l'auteur de grandes premières mondiales.

En 2001, depuis New York, il a opéré en télé chirurgie une patiente qui se trouvait à Strasbourg.

En 2007, il a ôté la vésicule biliaire d'une patiente sans pratiquer aucune incision de la peau.

Pour ces travaux, Jacques MARESCAUX a reçu de multiples distinctions internationales, dont la prestigieuse récompense de la société américaine de chirurgie et d'endoscopie.

Il est en outre commandeur de la légion d'honneur.

Le titre de son intervention est : « Imagerie, robotique et intelligence artificielle : trois armes pour une chirurgie augmentée ».



**Jacques MARESCAUX** - Madame, Messieurs les présidents.

J'ai une formation de chirurgien tout à fait normale. J'ai pratiqué et un jour, j'ai eu un choc !

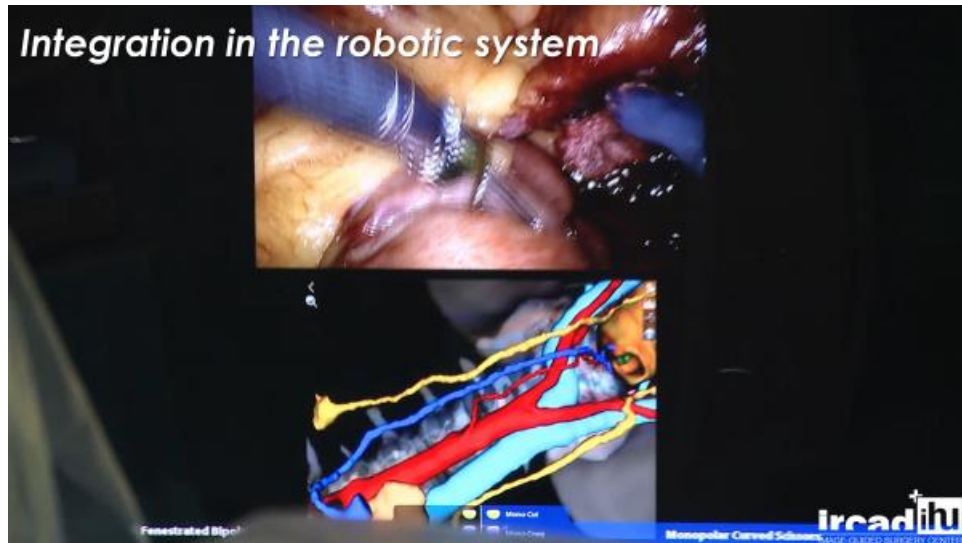
En 1991, à Cologne, j'ai assisté à la conférence d'un homme exceptionnel, chirurgien, colonel de l'armée américaine, Rick SATAVA. Il nous a expliqué que la chirurgie allait être bouleversée grâce à la puissance d'internet (arrivé en France en 1992), celle de la robotique chirurgicale (il n'y avait pas de robots chirurgicaux à cette époque) et de l'imagerie virtuelle (réalité virtuelle et réalité augmentée).

Je n'avais compris que 20 % de la conférence, mais à mon retour j'ai dit à mon collaborateur : « c'est la vision de la chirurgie ! »

À l'époque, je travaillais dans une unité INSERM. Nous avons essayé d'avoir une entité dédiée à cette thématique. Malheureusement, la *computer science* à l'époque n'était pas considérée à l'INSERM comme une science.

Nous avons alors décidé de créer notre propre fondation. Bien que nous n'eussions pas un centime, nous avons tout de même réussi grâce à un américain : Leon HIRSCH.

Nous avons eu la même idée : la chirurgie va devenir automatique, comme l'avion l'est ou bientôt la voiture.



Quand vous interrogez un chirurgien pour lui demander comment améliorer l'art chirurgical, sa première réponse est : voir mieux que ce que les yeux nous permettent, notamment voir en transparence.

La vision, ce sont tous les magnifiques travaux de l'équipe de Nicholas AYACHE : la réalité virtuelle, la réalité augmentée.

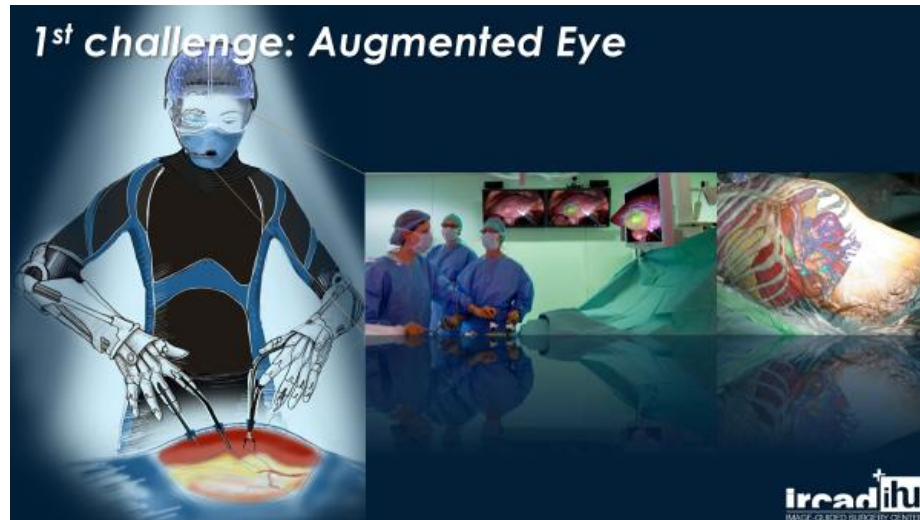
Le concept de chirurgie augmentée va au-delà de l'image c'est aussi le geste chirurgical. On travaille sur la robotique depuis 20 ans. Au début, cela était considéré comme un gadget. Une seule compagnie faisait de la robotique chirurgicale dans le monde. Aujourd'hui, il y en a plus de 18. Dans les 15-20 ans qui viennent, tous les gestes chirurgicaux seront robotisés.

Il y a enfin l'intelligence artificielle qui va permettre aux chirurgiens d'avoir la meilleure stratégie avant l'intervention, pendant le geste chirurgical et un meilleur suivi du malade par la suite

Commençons par la vision : comment arrivons-nous à voir mieux pour le bénéfice de toute l'équipe chirurgicale et bien sûr aussi pour les malades ?

Progressivement, des algorithmes ont été développés. Au début, cela a été un travail fait avec un thésard : Luc SOLER. Comment reconstruire une image très difficile à comprendre dans ses détails anatomiques en un clone digital en trois dimensions où il est possible d'avoir les moindres vaisseaux de quelques millimètres et comprendre la totalité de l'anatomie pour une chirurgie ciblée.

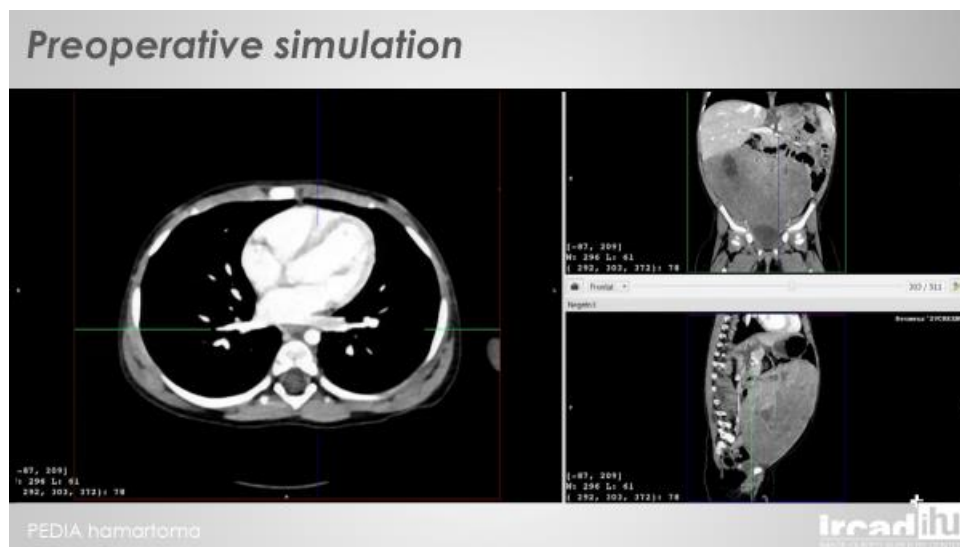
Car la chirurgie a énormément évolué. Avant, on pouvait avoir une tumeur dans le foie droit ; sans problème, on enlevait la partie droite, à savoir 95 % de foie sain. Actuellement, ce n'est plus possible, car les malades sont opérés plusieurs fois. Pour pratiquer cette chirurgie ciblée on doit comprendre les détails anatomiques du malade. Ce qu'aucun cerveau humain n'est capable d'autant plus qu'il n'y a pas un malade qui a la même anatomie.



Il faut que ces logiciels soient adaptés aussi bien aux chirurgies du cou qu'en pédiatrie. Pour un bébé de 2 mois avec une énorme tumeur du foie, sans la réalité virtuelle, sans la possibilité de naviguer, il est totalement impossible de voir les vaisseaux qui vascularisent cette tumeur.

Avec l'image, on va aller très progressivement et voir qu'à partir de l'artère hépatique, deux artères vont la vasculariser. Ce qui paraissait une opération très délicate pour ce chirurgien pédiatre peut être effectué en moins de 45 minutes uniquement grâce à l'image. Nous avons franchi l'étape de planification.

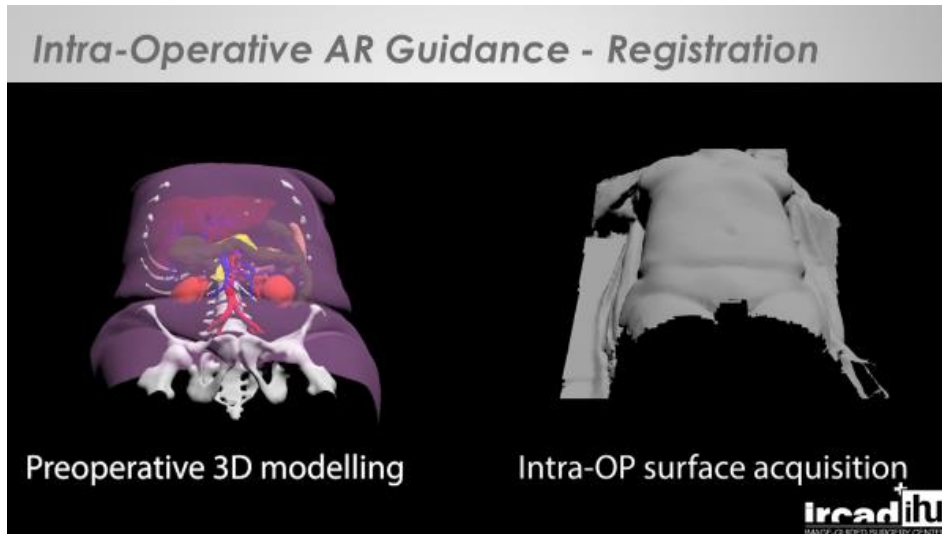
La deuxième étape, c'est la simulation de l'opération.



Des métastases hépatiques, peuvent être détruites par le chaud (radiofréquence) ou par le froid (cryoablation). Avec une caméra virtuelle on va voir exactement ce qu'on verra le jour de l'opération. On peut parfaitement savoir entre quelles côtes on va devoir passer, de combien on enfoncera l'aiguille. Tout est interactif.

La troisième étape est : comment superposer les deux images pendant l'intervention chirurgicale, l'image virtuelle et l'image réelle donnée par la caméra ? Si vous avez une superposition des deux, vous avez la possibilité de voir en transparence.



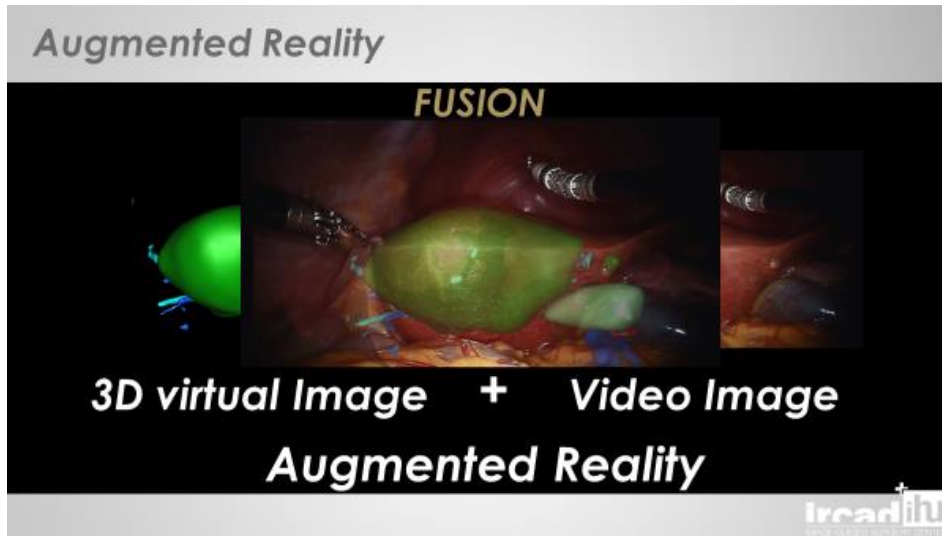


Cela a été un long processus. Chaque année, je pense que cela va être fini dans les 5 ans. Nous avons commencé en 1995. Nous avons publié dans JAMA, la prestigieuse revue américaine, les premiers cas. Nous étudions uniquement des tumeurs rétropéritonéales car elles ne bougent pas avec la respiration. Au moment où on est en train d'opérer, on peut avoir la superposition de l'image virtuelle et de l'image réelle. Quand on dissèque la veine qui vient du rein, vous voyez une artère qui va à la partie supérieure du rein qu'il faut préserver. C'est cette possibilité que donne la réalité augmentée.

Cela paraît simple. C'est quelque chose qui a été décrit au départ dans les années 1992/1993 par les neurochirurgiens. En neurochirurgie, c'est relativement simple : vous faites le scanner ou l'IRM du malade. Le malade va au bloc opératoire. On fixe le crâne du malade. Évidemment, vous pouvez faire une superposition magnifique, puisque ni le malade ni son cerveau ne bouge !

Ce n'est pas du tout le cas général. Quand on fait un scanner, on est sur le dos. Quand on est opéré, on est soit sur le côté droit, soit sur le côté gauche, soit sur le ventre. Déjà, la machine est perdue car vous n'avez pas la reconstruction en 3D dans la position dans laquelle a été fait le scanner.

Toutefois, avec des moyens simples, des caméras en profondeur, avant l'opération, on fait un moule du malade. À partir de là, il n'y a aucun problème pour faire la superposition. Peau, muscles, graisse vont se superposer avec la nouvelle position du malade. Tout cela a tout de même représenté 2 à 3 ans de travail.



Il y a une limite encore pour la mobilisation des organes dans la bonne position. Tout organe bouge avec la respiration ou le respirateur artificiel. Le foie par exemple monte et descend de plus de 5 cm.

Cela a été résolu par des algorithmes en prenant des marqueurs au niveau du sternum. En fonction de la mobilité du sternum, nous arrivons à avoir de façon prédictive la mobilisation du foie.

Mais la première chose lors de l'opération c'est de prendre l'organe avec une pince et il va avoir une nouvelle position, un nouveau volume et la machine est à nouveau perdue.

Pour régler ce problème, il a fallu, impérativement, pendant l'intervention chirurgicale, avoir un moyen d'imagerie qui permette de donner en temps réel à l'ordinateur la nouvelle position et le nouveau volume de l'organe.

Dans le cadre de la modification CHU/ IHU, pendant la présidence de M. SARKOZY, nous avons proposé un projet. Le gouvernement donnait 80 M€ à condition d'obtenir au moins la même somme d'industriels. Cela a été le plus gros investissement de Siemens en France où, avec 8 ingénieurs, pendant presque un an, nous avons imaginé le bloc opératoire de demain avec tous les systèmes d'imagerie existant chez Siemens : scanner, IRM, ZEEGO (scanner robotisé), échographe 4D.

Ensuite, l'année suivante, il y a eu la construction de l'institut de chirurgie guidée par l'image, pour l'expérimentation et l'application aux malades.



Cet institut est juste en face du premier institut créé en 1994, connecté avec l'IRCAD pour la recherche, l'éducation et l'hôpital avec une plateforme de 8 blocs opératoires hybrides, qui permettent d'étudier des cohortes de patients.

Par exemple pour une opération sévère du foie dans le bloc opératoire il y a : le scanner pour voir le circuit artériel et veineux, l'IRM pour les voies biliaires. Il y a une machine fantastique, ZEEGO, le scanner robotisé. En une seconde, elle peut pivoter à 360 degrés. Dans cet environnement de bloc opératoire avec du personnel et le malade, la dose de rayon X est infime, donc la qualité n'est pas très bonne, mais en temps réel, cette machine peut prendre les informations du scanner et faire une fusion des images. On peut prendre l'image de la caméra qu'on met dans le scanner ou inversement. C'est de mon point de vue une révolution technologique majeure.

Les progrès de la chirurgie sont beaucoup plus des progrès d'images que de la technique chirurgicale. Néanmoins, elle n'est pas négligeable et bénéficie de la robotique.

Rick SATAVA avait dit : « c'est impossible de faire une chirurgie à distance. Avec le satellite, il y a 600 millisecondes de délai. Cela ne devrait pas être possible avant 25 ans ».

Nous avons relevé ce défi avec 2 ingénieurs de France Télécom. Après 6 ans de travail expérimental, nous avons pu faire cette première opération longue distance New-York-Strasbourg, sans aucun problème, puisque nous avons utilisé des lignes ATM. Ces ingénieurs ont réussi à faire en sorte que le temps de latence soit inférieur à 130 millisecondes. Nous en sommes très fiers car elle a été publiée en haute priorité dans Nature.

L'autre étape est l'intégration de l'image et de la robotique : on sait que le robot de demain aura un GPS, comme toute voiture aujourd'hui. On a beaucoup travaillé avec la firme Intuitive Chirurgical pour intégrer toute l'imagerie virtuelle, qui a donné naissance à la start-up Visible Patient.

Le chirurgien n'a même pas besoin que ses yeux quitte le robot qui lui permet d'opérer. Il regarde en trois dimensions avec la vue normale de la chirurgie du champ opératoire et l'image 3D.

Actuellement nos travaux se concentrent sur l'intelligence artificielle. Comment la machine peut devenir automatique pour faire un geste chirurgical ? Si vous voulez apprendre à la machine à opérer une tumeur

du rectum, la machine voit du sang et de la graisse. Elle ne comprend rien. Elle ne comprend qu'une image où il y a les vaisseaux, les uretères, les ganglions...

Avant de pouvoir faire une chirurgie automatique en intelligence artificielle, il faut résoudre le problème de la réalité augmentée.

Nous sommes très attentifs au cerveau augmenté « *Augmented brain* » et à la façon dont la machine peut nous aider à faire le meilleur diagnostic, le plus rapidement possible et proposer la meilleure stratégie chirurgicale.

L'intelligence artificielle date de 1957 mais il a fallu attendre 2014, pour que la machine batte le champion du monde du jeu de go pour la première fois. Cela s'est encore amélioré. Watson est capable d'analyser 3 500 livres et 240 000 articles de la littérature. Cela, entre parenthèses, va poser un énorme problème à notre doyen, les études médicales étant uniquement l'accumulation de connaissances ! Il est évident que la machine va devenir supérieure.

L'intelligence artificielle va modifier la relation avec le patient : actuellement, si un malade, de temps en temps, ose dire qu'il a regardé un article sur internet qui n'allait pas dans le sens de ce que propose le chirurgien, c'est très facile de lui dire qu'il n'a pas compris. Le jour où Watson sera sur le marché, le malade peut entrer ses données et si Watson lui dit de ne surtout pas se faire opérer, cela va faire des économies de santé extrêmement importantes...

L'intérêt de l'intelligence artificielle est de pouvoir faire le diagnostic radiologique lorsque la tumeur est le plus petit possible. Car plus elle est petite, plus le geste chirurgical est moins agressif.

Au bout de 1 000 cas, la machine sera supérieure à l'homme. Elle voit 3 000 nuances de gris quand on n'en voit que 7. De plus, elle sera formée à faire du diagnostic.

Toutefois l'intelligence artificielle actuelle n'est pas générale. Elle est formée uniquement pour une tâche. Si, sur le poumon, vous apprenez à la machine à faire le diagnostic d'une toute petite tumeur, la machine va être très efficace. Mais si sur l'autre poumon, vous avez une énorme tumeur ou une tuberculose, la machine sera totalement incapable de le signaler.

J'ai été invité en décembre dernier chez Google. Avec Johnson & Johnson il travaille sur un robot exceptionnel. Pour faire la voiture automatique, cela a été 15 ans de travaux avec très peu de paramètres qu'il fallait apprendre à la machine. Si on veut les mêmes algorithmes pour analyser un scanner, il faut apprendre à la machine des milliers de données.

Nous ne sommes pas du tout au niveau d'intelligence artificielle générale. Quand on lit dans les journaux que c'est demain que la machine va remplacer le radiologue, c'est sûr qu'il faudra encore un bon moment !

Il y a tout de même de belles réalisations sur le marché. Pour des petits polypes au niveau du colon, quand ils font moins de 5 millimètres, dans 40 % des cas, le gastroentérologue passe à côté. Grâce à l'intelligence artificielle, vous avez trois machines sur le marché qui permettent de guider l'endoscope. Quand la machine voit ce petit polype, l'endoscope est approché et une seconde après vous avez le diagnostic. C'est une économie de santé considérable. En effet plus de la moitié des polypes sont hyperplasiques, jamais ils ne se transformeront en cancer, donc aucun intérêt à opérer. Quand vous les enlevez, vous avez le risque et l'examen histologique en plus.

Avec l'intelligence artificielle un bloc opératoire doit être exactement d'un point de vue sécurité comme l'est un aéroport avec sa tour de contrôle. Il y a un très gros programme qui a été en partie financé par la BPI pour intégrer toutes les images préopératoires du malade, les caméras extérieures, les caméras de chirurgie de laparoscopie, tous les signaux des anesthésistes... Le malade sera suivi, non pas pendant 30 jours, mais jusqu'au retour du travail. Ce programme a commencé il y a 2 ans et est très prometteur.

Il est impossible de développer ces nouvelles technologies orientées sur l'image sans former en même temps les chirurgiens. Au début, l'objectif était 200 chirurgiens par an. Rien qu'à Strasbourg, l'année dernière, nous en avons formé 6300 venus de 120 pays différents. Cela montre le besoin de cette formation.

De plus en plus, une formation en robotique est aussi nécessaire. L'Académie de médecine et de chirurgie recommande de ne pas collaborer avec les industriels. Or nous avons à peu près pour 30 M€ de matériels fournis par les industriels. Aucune université au monde ne peut faire une formation de chirurgie robotique si elle ne travaille pas avec les industriels. Dans notre domaine, ils ont un sens de l'éthique au moins égal à celui des médecins.

Pour la recherche et l'éducation, notre taille est un peu petite avec 40 ingénieurs et développeurs travaillant en intelligence artificielle appliquée à la chirurgie. Suite à des sollicitations le concept IRCAD a été globalisé.

IRCAD a été créé en 1994 en France, à Taïwan en 2008, puis au Brésil, au Liban, au Rwanda et en Chine. Le principe de ces instituts est d'être toujours à côté d'un grand hôpital assurant formation et recherche.

L'équipe de recherche à Taïwan est très importante. Ils vont plus vite en transfert de technologies. Tous les projets sont identiques, la collaboration est excellente.

L'IRCAD m'a permis de connaître des personnes exceptionnelles, comme ce fermier multimillionnaire qui a eu l'apparition de la vierge Marie pour distribuer sa fortune aux pauvres du Brésil. Il a créé le plus bel hôpital d'Amérique latine contre le cancer, gratuit pour tous les pauvres du Brésil. 32 véhicules sillonnent l'Amazonie pour ramener le malade et sa famille. Tout est gratuit, y compris la nourriture.

Nous avons aussi été contactés par une assurance américaine qui a 60 hôpitaux au Brésil. Nous sommes depuis 2 ans à Rio de Janeiro avec une équipe de recherche comme à l'hôpital français du Liban.

Le plus beau projet est au Rwanda. Nous avons été contactés directement par le Président, Paul KAGAME, chef d'État visionnaire qui veut moderniser le plus petit pays d'Afrique. Il n'a aucune ressource, donc il n'est pas corrompu, ce qui est une énorme chance. Nous sommes en train de construire un centre. Nous avons découvert, par hasard, qu'ils ont à côté une grande université de computer science et d'intelligence artificielle. Ils forment des étudiants africains. Pour l'instant, nous en avons 12. Fin 2022, nous voulons avoir 40 ingénieurs en intelligence artificielle. Ils sont trois fois par semaine en connexion avec les nôtres tout en restant dans leur pays. Le but du Président est de développer le pays qui a subi le génocide horrible il y a 25 ans, avec une jeune génération de brillants cerveaux.

Notre dernier projet concerne une infrastructure prévue pour une centaine d'ingénieurs en Chine. Nous avons été contactés par le chairman d'un groupe sud-coréen SK, qui veut se lancer dans le *healthcare* en Chine et construire un grand bâtiment de formation et de recherche.

*(Applaudissements)*

**Pascale COSSART** - La présentation est ouverte à la discussion.



**Roger VAILLAND** - Vous nous avez alléchés en disant tout à l'heure qu'on pouvait opérer sans ouvrir. Comment fait-on ?

**Jacques MARESCAUX** - Ce sont les opérations par les orifices naturels. Vous avez eu énormément d'exemples depuis cette première chez la femme en transvaginal. En effet, il n'y a aucune cicatrice.

Ensuite, cela a été repris en transgastrique : avec un endoscope flexible au niveau de l'estomac, vous le traversez et vous allez opérer. L'estomac, ce n'est pas comme la peau. Il cicatrise 10 fois plus vite. Lorsqu'un ulcère de l'estomac perforait, il suffisait de lui mettre une sonde d'aspiration, sans l'opérer, le lendemain, c'était cicatrisé. La capacité de l'estomac est fantastique. De plus, il n'y a pas de germe, puisqu'il y a de l'acide chlorhydrique. L'opération se fait donc dans des conditions stériles avec une cicatrisation parfaite.

Les orifices naturels sont toujours examinés par les gastroentérologues, par un endoscope flexible, mais ils ne font que du diagnostic et très peu de gestes thérapeutiques. Par contre, quand on les voit opérer, avec un long endoscope flexible qui fait 1,2 m avec les instruments qui sortent, c'est pour nous une aberration.

Nous avons développé, cela a duré presque 10 ans, des endoscopes intelligents avec une possibilité de triangulation connectée à un robot. Nous sommes en train de chercher un partenaire pour pouvoir les commercialiser.

Avec la chirurgie dite « endoluminale », si vous avez une petite tumeur de l'œsophage, de l'estomac, du côlon, du rectum, dans 20 ans, vous aurez zéro chirurgie, tout se fera par les orifices naturels.

Il y a 3 ans au Japon, pour la première année, ils ont opéré plus de cancers de l'estomac par la bouche sans cicatrice que par chirurgie conventionnelle. Ils ont un système de *Early Gastric Cancer Detection*. Bientôt, dans le monde entier, la détection des cancers se fera à ce stade très précoce.

**Nicholas AYACHE** - Merci beaucoup pour cette présentation extraordinaire. Certains sujets n'ont pas été abordés sur lesquels vous faites des choses remarquables. Je pense à l'utilisation de l'intelligence artificielle et de la vidéo pour contrôler ce qu'il se passe dans la salle de chirurgie, prédire la durée de l'intervention ou pour éviter des irradiations du personnel médical.

**Jacques MARESCAUX** - Il y a tellement de choses ! Le monde chirurgical en est très fier, car on a ainsi moins de 5 % de complications. Il ne faut pas oublier que quand KOCHER a eu le prix Nobel, à l'époque, opérer une thyroïde entraînait 80 % de mortalité. Il a eu le prix Nobel car, grâce à sa pince, c'est passé de 80 à 20 % de mortalité.

L'ablation d'une vésicule biliaire : moins de 5 % de complications graves aux États-Unis ou au Japon. Cela fait 7 000 malades de moins par an au Japon et 8 000 aux États-Unis. C'est une fortune. Car ce qui coûte cher, c'est la complication, 8 % vont terminer par une transplantation hépatique, qui vaut 1 M€ par malade. Et ce sont des problèmes majeurs pour les malades, car la plupart arrêtent de travailler.

Des règles sont appliquées comme en aéronautique. Pour la vésicule biliaire, on n'a pas le droit de mettre un clip si on n'a pas vu le *safety triangle*. On apprend à la machine à le faire, sur à peu près 200 cas. C'est long, pour une opération de 20 minutes, car il faut 8 heures pour l'apprendre à la machine. Mais le jour où il n'y pas le *safety triangle*, il y aura l'alarme. La machine va aider, comme elle a aidé en aviation à arriver à un résultat nettement supérieur à ce que l'homme peut faire.

**Denis LE BIHAN** - Bravo, comme toujours, c'est magnifique. On essaie d'apprendre à la machine les gestes du chirurgien, qui a lui-même son protocole. La machine essaie d'imiter le clinicien. Dans le jeu de go, il semble que le logiciel a appris tout seul les règles du jeu et a dominé son adversaire. Ne peut-on pas envisager que ces techniques permettront de découvrir de nouvelles approches pour la chirurgie, à savoir enseigner aux chirurgiens des choses qu'ils ne connaissent pas ?

**Jacques MARESCAUX** - Bien sûr. Cela nous a paru impossible, car, quand on est chirurgien, on pense que c'est nous qui devons apprendre à la machine. Quand vous parlez à nos ingénieurs et développeurs, ils disent exactement cela : la machine va, un jour, apprendre au chirurgien.

Le chirurgien a un protocole, mais vous avez autant de protocoles que d'interventions chirurgicales et de chirurgiens. Des règles strictes ont été définies par un anglais pour les cancers de rectum qui a fait passer les récidives de 30% à moins de 4 %, en 1982. Ce protocole n'est encore pas appliqué par tous les chirurgiens dans le monde. Dans certains pays, le taux de récurrence est toujours de 25 % ce qui est inadmissible. Un jour, la machine va nous apprendre le protocole. Les chirurgiens font preuve d'humilité aujourd'hui.

**Pascale COSSART** - Faut-il se faire opérer à Strasbourg ?

**Jacques MARESCAUX** - Non ! Tout ce que je vous ai montré là, c'est énormément de recherches cliniques, tout n'est pas encore totalement validé.

Mais partout en France, vous avez de la robotique, de l'imagerie virtuelle... Nous avons créé notre start-up il y a 4 ans. Au début, nous avons failli faire faillite. Heureusement, une banque exceptionnelle a versé les salaires pendant 6 mois. Puis, on a pu avoir de l'argent. Quand il y a une innovation, si elle n'est pas remboursée en France, personne ne veut l'utiliser. Le travail du nouveau CIO, qui est l'ingénieur qui a développé nos algorithmes, a été de rencontrer les mutuelles : 70 % ont décidé de rembourser convaincues par le gain financier. En effet, si vous préparez votre opération, il y aura moins de complications et cela reviendra moins cher.

**Pascale COSSART** – Comment faites-vous les opérations ?

**Jacques MARESCAUX** - Toutes les opérations complexes ont été simulées avant. Une reconstruction systématique a été faite. L'analyse du matin avec l'équipe est devant des images virtuelles. Le malade ne comprend rien d'habitude. Là, si vous lui montrez l'image en couleurs, à trois dimensions sur son iPad. Il comprend l'opération. Quand vous la démystifiez, elle est moins grave. Si vous parlez de cancer à quelqu'un, il a peur. Quand il voit que ce sont des boules vertes que vous lui enlevez, le rapport psychologue est totalement changé.

**Mina VOLOVITCH** - Comment voyez-vous l'accès à cette innovation chirurgicale compte tenu de toutes les problématiques soulevées : la formation, les moyens financiers ? Quelles indications ? Quelle généralisation ? Comment voyez-vous l'avenir ?

**Jacques MARESCAUX** - Concernant tout ce que j'ai montré en images, ce n'est pas cher. Je pense que cela va être obligatoire. C'est un problème de centaines d'euros par malade. Ce n'est rien dès qu'on peut montrer que cela diminue de façon importante les complications.

Par contre les plateformes de robotique et d'imagerie de bloc opératoire pour les opérations majeures, c'est impossible de les diffuser dans tous les hôpitaux à cause de leur coût. On est confronté au problème politique que vous connaissez tous : dès qu'on veut fermer une maternité pour des problèmes de

sécurité, tout le monde est dans la rue. On devra forcément aboutir à des plateformes partagées où plusieurs chirurgiens dans la même région pourront venir opérer des cas complexes.

A Strasbourg, tout cela a été une donation de Siemens. Un bloc opératoire coûte 7/8 M€. Vous ne pouvez pas les généraliser. Notre rôle est de faire une analyse médico-économique. On est en train de voir ce qui est le moins cher et qui permet le meilleur résultat pour le malade.

**Alain COLENO** - Vous utilisez toute la technologie possible pour améliorer le travail du chirurgien. Un intervenant a évoqué que la machine puisse vous suggérer un nouveau type d'intervention chirurgicale tout à fait original. Si j'ai bien compris, l'arrivée de cela est probable rapidement ?

**Jacques MARESCAUX** - Nous travaillons sur les deux. Actuellement, ce qu'on utilise en clinique, c'est de l'intelligence augmentée. Le chirurgien ou l'oncologue donne les informations à la machine. La machine, car elle a eu des millions d'informations, va vous dire le mieux à faire. Maintenant, par rapport à votre question, de savoir si c'est demain ou après-midi, c'est compliqué pour moi.

**Denis LE BIHAN** - Je complète. Dans certains domaines de chirurgie, il y a une forme de résistance. Dans les cancers du sein, les méthodes d'imagerie mises au point reconstruisent en trois dimensions le sein et la tumeur. Cela n'intéresse pas nos collègues oncologues chirurgiens et ils opèrent.

**Jacques MARESCAUX** - Il n'y a pas plus conservateur que le chirurgien. Dans notre spécialité, ce sont les malades qui ont poussé le chirurgien à changer. Quand deux femmes se voyaient à la boulangerie, si l'une avait une cicatrice de 20 centimètres pour une vésicule et l'autre n'en avait pas, forcément, il y a eu une demande. Vous ne pouvez pas imaginer l'inertie qu'il y a eu, surtout à Paris. Au départ, les grands services avec leurs mandarins ont été contre cette technique et ont même essayé de la couler.

**Alain MÉRIEUX** - Vous avez l'expérience du Rwanda. Ne croyez-vous que, dans les pays en développement, ils iront beaucoup plus vite pour adopter cette technologie ? Ne va-t-on pas avoir le saut d'une génération scientifique pour ces pays qui ont des besoins énormes ?

**Jacques MARESCAUX** - Votre question me plaît beaucoup. Je vais vous raconter une anecdote. Le Président nous a invités il y a 6 mois au moment où tous les chirurgiens africains recevaient leur diplôme. J'ai pris la parole l'après-midi sur les nouvelles technologies. Le matin, ils avaient eu les anglo-saxons avec des photos de robots très chers. Leur conclusion était qu'ils devaient apprendre la chirurgie qu'on a arrêtée depuis 30 ans. On est arrivé en disant l'inverse.

Le Président a réussi à régler tous les problèmes de l'OMS. Qu'a-t-il fait ? Il a invité deux start-ups de Californie. C'est le pays des 1 000 collines, le sang est délivré par drone, jamais plus de 20 minutes. Tout le monde a sa banque virtuelle, un iPhone. Ils ont un Uber mobylette ! C'est exceptionnel.

Je n'étais jamais allé en Afrique. J'ai emmené nos partenaires, Mme STORZ, de l'entreprise familiale STORZ, qui a été élevée en Suisse. Il lui a semblé être en Suisse romande : Les papiers plastiques sont interdits depuis 10 ans, il y a plus de femmes, ministres ou députés que d'hommes. Ce pays est impressionnant. C'est une petite dictature éclairée, mais comme j'adore ce système de management, cela ne m'a pas traumatisé !

*(Rires)*

**Pascale COSSART** - Avez-vous d'autres questions ?

Merci beaucoup.

*(Applaudissements)*

## IMAGERIE DES INTERACTIONS MOLECULAIRES REGULANT LA PHAGOCYTOSE

**Nicolas DEMAUREX**

*Université de Genève*

**Jean-Pierre DÉCOR** - Les deux prochaines interventions concernent l'imagerie des processus moléculaires au niveau cellulaire. Sur ces deux aspects, nous pourrions apprécier les progrès remarquables accomplis dans deux domaines.

Le premier intervenant, Nicolas DEMAUREX, est titulaire de deux doctorats, l'un en médecine et l'autre en sciences biologiques.

Après un séjour de trois années dans le département de biologie cellulaire à l'hôpital des enfants malades de Toronto, il est retourné à Genève comme professeur et directeur du département de physiologie cellulaire et métabolisme de l'université. Il a été responsable pendant 10 ans de la plateforme de bioimagerie de la faculté de médecine. Il est actuellement vice-doyen de cette faculté et membre du comité fédéral des professions médicales.

Il a été lauréat des fondations Max Cloëta pour l'ensemble de ses travaux et de la fondation Leenaards pour son travail sur les mécanismes de la fibrose cystique des cellules épithéliales.

Nicolas DEMAUREX va nous présenter l'imagerie en physiologie cellulaire et métabolisme.

Le titre de son intervention est « imagerie des interactions moléculaires et cellulaires régulant la phagocytose ».



**Nicolas DEMAUREX** – Madame et Messieurs les Présidents. Merci pour l'invitation Monsieur DÉCOR et pour cette élogieuse introduction.

Le changement est peut-être brutal entre la chirurgie robotique, la réalité augmentée et la recherche fondamentale en biologie cellulaire, mais je relève ce challenge avec grand plaisir.

Pour commencer je veux honorer la mémoire de l'un de mes mentors, le Pr Lelio ORCI. Il a produit près de 600 publications de standard international et développé la biologie cellulaire à un très haut niveau. C'était un ami et je regrette beaucoup sa disparition. Il a travaillé jusqu'à un âge très avancé. Il venait toutes les nuits prendre des images sur son microscope électronique personnel, que nous avons gardées religieusement.

Je vais vous parler d'un processus cellulaire fondamental, la phagocytose. Il est assez éloigné de la chirurgie, mais il est d'une importance médicale certaine.

Ce mécanisme permet aux globules blancs, les leucocytes, de capturer des bactéries pathogènes et d'éliminer les cellules infectées. C'est en général le rôle des neutrophiles, les globules blancs les plus nombreux qui circulent dans notre sang. Quand leur nombre chute, le médecin s'inquiète avec raison. Il faut préserver ces cellules, elles sont très importantes.

Les deux autres cellules qui pratiquent la phagocytose de façon très intensive sont les macrophages et les cellules dendritiques. Leurs fonctions sont un peu différentes. Elles vont internaliser ces bactéries ou cellules infectées, les digérer et présenter des petits fragments de ces bactéries, des antigènes, à un

autre type de cellules immunitaires, les lymphocytes T. Ils vont instruire les lymphocytes T pour leur apprendre soit à produire des anticorps, soit à chercher et tuer les cellules. Nous passons de l'immunité innée, travail du neutrophile, à l'immunité acquise, une réponse immunitaire instruite par ces cellules présentatrices d'antigènes.

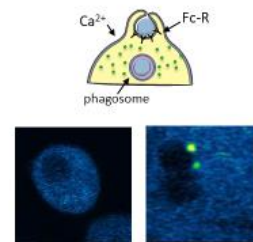
Il n'y a donc pas d'immunité acquise sans phagocytose.

## Signaux cellulaires et phagocytose



### Ingestion:

- Reconnaissance (FcR/CR)
- Internalisation (actine)
- Vacuole de phagocytose



### Maturation:

- Fusion de granules
- Activation des oxydases
- Oxydation/protéolyse

FACULTÉ DE MÉDECINE



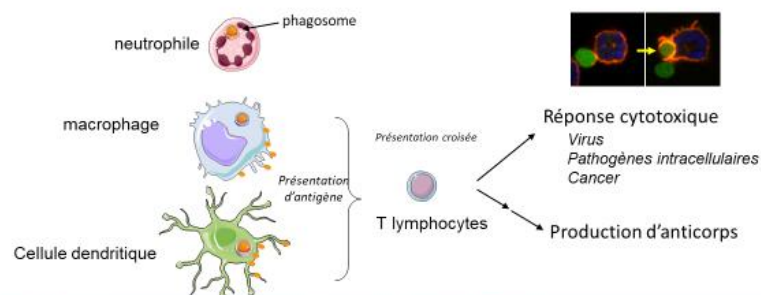
UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE

Au niveau cellulaire, la phagocytose est un processus assez fascinant à observer. Sur l'image un neutrophile humain retenu ici par une petite pipette d'aspiration a capturé une bille de latex. La bille faisait 5 micromètres de diamètre. Cette cellule peut ingérer une bille de la taille double de son diamètre en se déformant.

## La phagocytose

Mécanisme permettant aux leukocytes de:

- 1) Neutraliser les pathogènes ou les cellules infectées (immunité innée)
- 2) Capturer et présenter les antigènes aux lymphocytes T (immunité acquise)



FACULTÉ DE MÉDECINE



UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE

Ce processus cellulaire implique la reconnaissance des particules par des récepteurs aux immunoglobulines puis l'internalisation de la particule, c'est le travail du cytosquelette, donc du réseau d'actine, enfin la création d'un nouvel organisme intracellulaire, la vacuole de phagocytose.



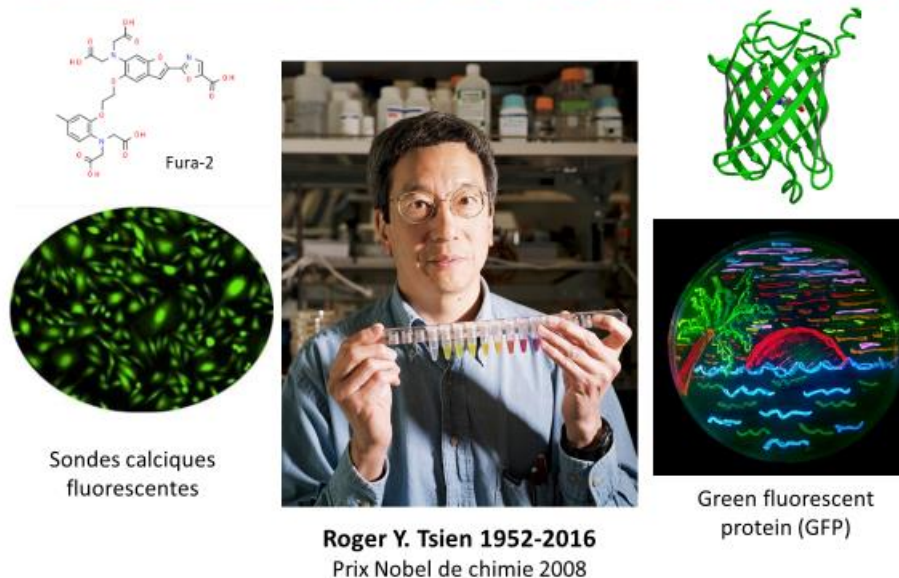
Cette vacuole va ensuite acquérir différentes compétences par fusion avec des granules contenant des enzymes ou en recevant des oxydases sécrétant des radicaux libres. La combinaison de ces deux événements va permettre la digestion de la bactérie, soit sa destruction, soit sa protéolyse de sorte à présenter les antigènes.

Ces processus cellulaires sont bien contrôlés et impliquent des signaux cellulaires de différents types, notamment des élévations de la concentration de calcium intracellulaire observée par imagerie en fluorescence.

C'est de ce type de signaux dont je vais vous parler.

Roger TSIEN a inventé des sondes chimiques permettant de mesurer les signaux calciques dans les cellules.

## Mesure des signaux calciques: Sondes chimiques (1982) et génétiques (1996)



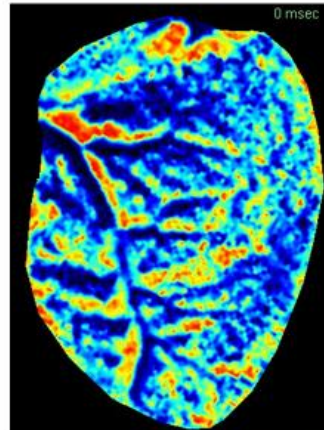
Sur cette image de cellule, nous avons incubé ce composé chimique. La cellule devient fluorescente et on peut voir les changements calciques sur microscope. Son invention date des années 80. Il a reçu le prix Nobel de chimie en 2008 pour avoir modifié les protéines fluorescentes qui proviennent de la méduse, créant des variants de différentes couleurs pour des sondes permettant de mesurer toutes sortes de paramètres biochimiques.

J'ai illustré ici un exemple de signaux calciques intracellulaires sur des cellules cardiaques. Ces cellules se contractent. Apparaissent des signaux globaux, plutôt confinés dans certains endroits et des vagues qui vont traverser le cytosol.

Ces sondes permettent de mesurer des concentrations d'ions calcium. Le principe est le suivant : Deux protéines fluorescentes de couleurs différentes sont reliées par un dérivé de calmoduline. Cette protéine devient extrêmement collante en présence de calcium. Celui-ci se chélate avec la calmoduline. Elle va se replier avec un changement de conformation qui se traduit par un changement de propriété de fluorescence. Ceci permet de suivre l'élévation calcique en regardant simplement la fluorescence à deux longueurs d'ondes différentes.

Une des premières applications in vivo de ces outils a été faite sur un cœur de souris vivante il y a une quinzaine d'années. On peut observer la contraction cardiaque induite par des élévations de calcium à l'intérieur du cardiomyocyte.

## Sondes calciques génétiques



Tallini et al. PNAS 2006

FACULTÉ DE MÉDECINE



UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE

Ces sondes sont utilisées par tous les neuroscientifiques de mon département pour mesurer l'activité cérébrale à l'aide de fibres optiques intracrâniennes.

Les sondes calciques servent à décoder des signaux et à contrôler une réponse cellulaire qui peut être de différents types soit très fondamentale comme la prolifération cellulaire soit plus spécialisée comme la contraction musculaire, la sécrétion ou l'activité neuronale.

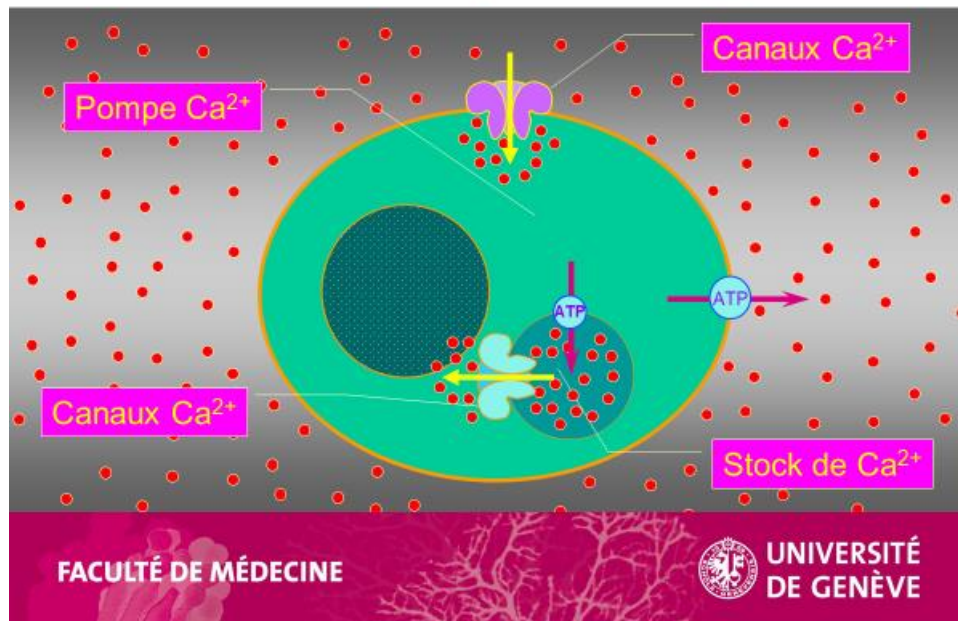
Comment arrive-t-on à contrôler autant de fonctions différentes ? C'est essentiellement par le codage spatial ou temporel de ces signaux calciques.

Pour le codage spatial, si les signaux sont localisés autour de granules de sécrétion, par exemple d'une hormone comme l'insuline, vous allez pouvoir contrôler le relâchement. Les augmentations autour des canaux ioniques membranaires permettent de contrôler l'excitabilité de ces cellules. L'activation de la mitochondrie augmente le métabolisme et l'activation des facteurs de transcription va, par exemple, induire la prolifération cellulaire.

Les cellules génèrent ce type de signaux localisés, essentiellement à partir de deux sources :

- Les canaux calciques qui permettent l'entrée de calcium depuis l'extérieur. Le cytosol a une concentration très basse en calcium qui à l'inverse est plus élevée à l'extérieur.
- Les réservoirs calciques, essentiellement le réticulum endoplasmique, alimentés par des pompes calciques. Ces réservoirs peuvent également relâcher du calcium à des endroits distincts dans la cellule.

## Sources des signaux calciques



Un mécanisme, appelé influx calcique capacitif, a été découvert récemment bien que son principe ait été postulé il y a une quarantaine d'années. Quand la cellule relâche du calcium de ses réservoirs internes, ce mécanisme entraîne l'entrée de calcium par des canaux membranaires.

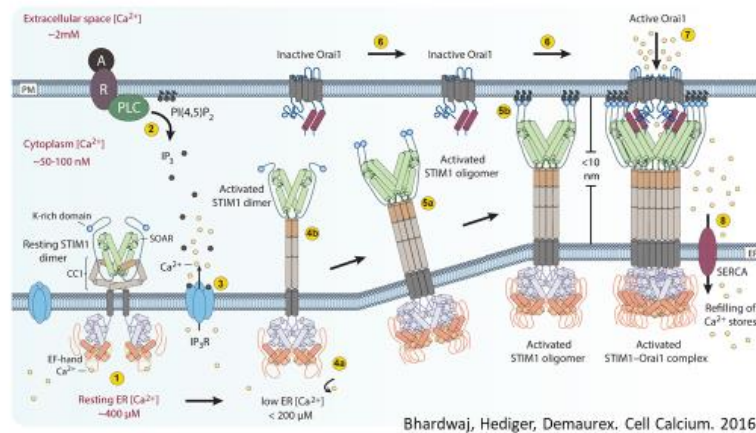
La relation entre le relâchement du calcium du réticulum endoplasmique et l'ouverture de canaux membranaires a longtemps été un mystère. Toutes sortes d'hypothèses ont été formulées, certaines assez farfelues.

Au début des années 2000, deux familles de protéines STIM et ORAI ont été identifiées.

STIM dans la membrane du réticulum endoplasmique peut lier le calcium. Elle fonctionne comme un capteur calcique et apprécie la concentration dans la lumière du réticulum. Quand la concentration diminue, elle change de conformation, sa partie cytosolique devient allongée en libérant des sites de liaison pour des lipides membranaires. Une fois ancrée à cette membrane, elle va capturer des canaux calciques de la famille ORAI et la liaison de ces deux protéines va activer le canal et permettre l'entrée de calcium et le remplissage des réservoirs calciques.

Ces sites de contacts membranaires sont de nouvelles entités cellulaires. Elles avaient été décrites fortuitement par les biologistes. Mais leur fonction était inconnue. Cette interaction moléculaire STIM-ORAI contrôle l'entrée de calcium, ce mécanisme est ubiquitaire. Chez l'homme, il est essentiel pour la réponse immunitaire. Il a rendu l'étude de ces contacts membranaires beaucoup plus intéressante.

## Contacts membranaires: STIM et ORAI



FACULTÉ DE MÉDECINE



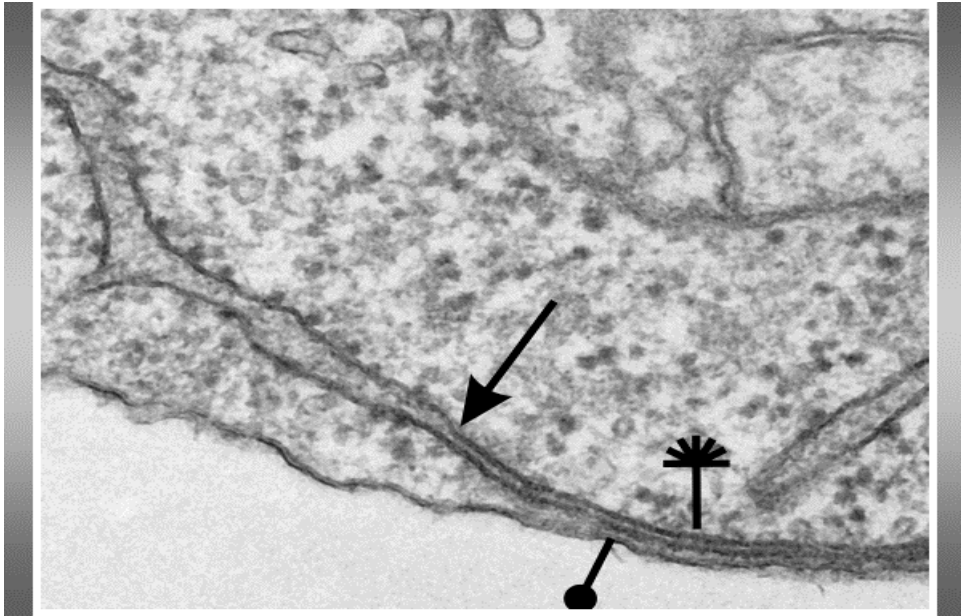
UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE

Une façon de les visualiser est de créer une protéine de fusion entre la protéine STIM et une des protéines fluorescentes que Roger TSIEN a généré. On les fait s'exprimer dans une cellule musculaire. Au cours de la différenciation la protéine STIM va former des agrégats qui vont s'aligner dans ce qui commence à ressembler à une fibre musculaire.

Cette protéine est essentielle pour la différenciation musculaire et a certainement un rôle structurel et architectural dans la génération de cette triade qui permet aux muscles de relâcher du calcium pour la contraction.

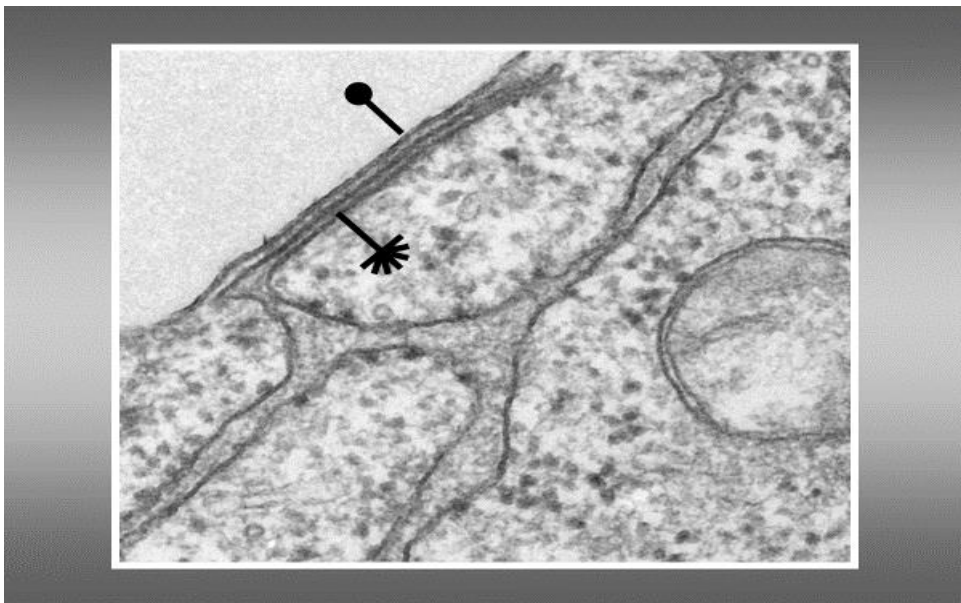
Pour visualiser ces sites de contact, il faut changer de résolution et passer à la microscopie électronique, spécialité de Lelio ORCI. Nous avons pu montrer que lorsqu'on exprime la protéine STIM, on génère un type de structure qu'on a appelé le réticulum cortical. Il y a trois membranes. La résolution de ce type d'imagerie est de 2 nanomètres. Il apparaît la membrane plasmique et une citerne de réticulum de dimension très fine qui lui est en fait accolée.





On peut montrer que ce type de structure est enrichi en protéines STIM que l'on visualise par immunoréactivité. STIM génère ce type de sites de contacts.

Vous avez d'autres exemples de sites de contacts dans la même cellule. Une constriction s'opère, mais ces structures sont en continuité avec du réticulum endoplasmique.



Ces sites de contacts m'ont rappelé une vieille controverse dans le domaine de la phagocytose. Un groupe canadien avait postulé que le réticulum endoplasmique fusionnait avec la membrane du phagosome (vacuole de phagocytose). Une des évidences était ce type d'images qui montraient ces structures qui sont visiblement du réticulum puisqu'il y a les ribosomes. Ils étaient accolés, mais sur aucune des images, on ne voyait une fusion des membranes. On s'est donc demandé s'il ne s'agissait pas par hasard de sites de contacts générés par STIM.

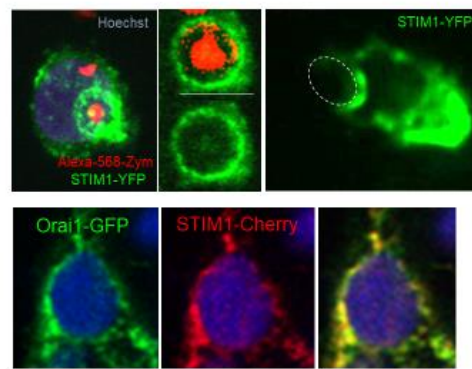
Pour cela, une postdoctorante de mon laboratoire a fait beaucoup de microscopie électronique. Elle a quantifié l'étendue et la fréquence de ces sites de contacts dans deux modèles génétiques : l'un avec la



protéine STIM et l'autre dépourvu. Sans STIM, la fréquence de ces sites est réduite de trois fois et ils perdent la capacité à répondre à la déplétion de calcium du réticulum endoplasmique. On peut restaurer la fonction normale en réexprimant la protéine. C'est la preuve que STIM génère ces sites de contacts au niveau de la vacuole de phagocytose.

La protéine STIM est recrutée au niveau de la vacuole de phagocytose comme cela apparaît sur l'image ci-dessous. Figure en rouge la particule internalisée. STIM, rendue fluorescente, décore quasiment l'ensemble de la vacuole de phagocytose. Elle apparaît déjà lors de l'ingestion sur les coupes phagocytiques. Non seulement nous avons STIM, mais également son partenaire, le canal ORAI, que nous pouvons voir en fluorescence avec une colocalisation quasi parfaite dans ces structures.

### Contacts moléculaires générés par STIM1



FACULTÉ DE MÉDECINE



UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE

Nous avons donc la preuve des interactions moléculaires dans ce site de contact.

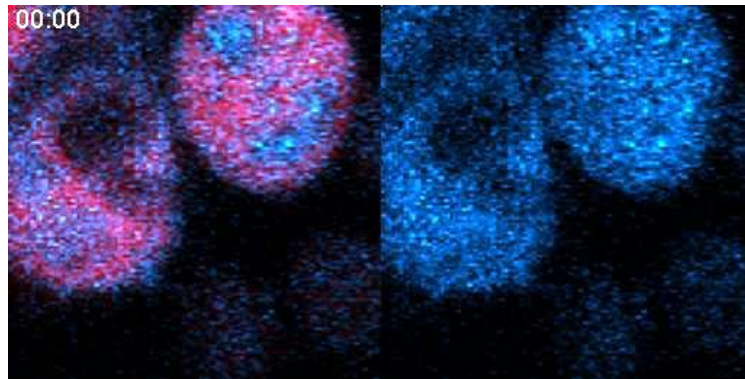
Les résultats de ces interactions sont des signaux calciques que l'on peut imager de nouveau avec ces sondes fluorescentes :

En bleu apparaît une élévation de calcium autour d'une structure, la vacuole de phagocytose ;

En rouge, la protéine STIM.

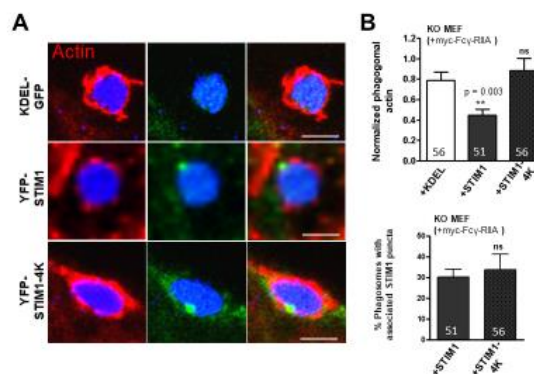
La présence de cette condensation de protéine STIM corrèle parfaitement avec l'élévation calcique à cet endroit.

De même, dans les neutrophiles de souris, nous pouvons constater des élévations localisées autour de ces cercles qui sont les vacuoles de phagocytose dépendantes de STIM pour la moitié.



Une des fonctions régulées par ces signaux calciques est la capacité à absorber les particules que nous avons visualisées en mesurant la densité du cytosquelette qui entoure la vacuole de phagocytose. Dans ce cas, elle est en bleu ; en rouge apparaît le réseau d'actine entourant cette particule. Ce réseau doit normalement se dissoudre afin que le phagosome puisse fusionner avec des granules ; c'est ce qui se passe quand on exprime la protéine STIM. Si on exprime un mutant non fonctionnel, ce réseau d'actine n'arrive pas à se dissoudre.

## Fonctions cellulaires régulées par STIM1



Un des impacts des signaux calciques est de permettre la maturation des phagosomes.

Dans les neutrophiles, on a pu montrer que cette molécule du réticulum en créant des sites de contact permet de recruter l'activité des canaux ioniques dans la membrane des phagosomes. C'est un concept assez nouveau car ces canaux sont en général étudiés liés à la membrane plasmique.

Les élévations de calcium localisées dans ce cas ont un rôle important pour dissoudre le réseau d'actine phagosomal et faciliter la phagocytose.

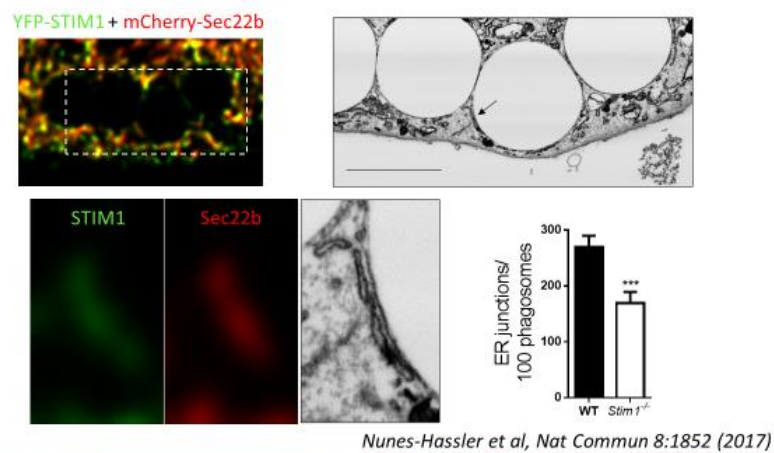
Nous nous sommes intéressés à un autre type de phagocyte que sont les cellules dendritiques. Ces cellules ont une capacité à phagocyter bien plus grande que celles des neutrophiles. Elles peuvent capter jusqu'à 40 particules par cellule et ont une fonction de présentation d'antigènes très importante. Cette fonction implique le transit des antigènes dans la lumière du réticulum endoplasmique. Pour cela on devrait avoir des sites de contacts assez fréquents dans ces cellules.

C'est ce que nous avons essayé de mettre en évidence par un tomogramme.

C'est en quelque sorte un scanner, mais pour une portion de cellule. La résolution est de 5 nanomètres dans les trois dimensions. En vidéo, on peut visualiser à peu près la moitié de l'un des 40 phagosomes d'une cellule dendritique. Cela nous permet de quantifier les sites de contact et de constater qu'ils sont bien plus fréquents dans ce type de cellules que dans les neutrophiles.

Nous avons pu montrer que dans ces cellules dendritiques, la protéine STIM était également localisée à ces sites de contacts. Nous avons utilisé pour cela une autre technique d'imagerie, l'imagerie corrélative. La protéine fluorescente est imagée en microscopie de fluorescence. Ces protéines ont un marqueur de site de contact en rouge.

## Contacts membranaires générés par STIM1



FACULTÉ DE MÉDECINE



UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE

On peut observer ces contacts au microscope électronique, nous avons une structure assez particulière en forme de grosses billes. Au site de contact, dans l'image fluorescente, on observe les deux protéines accumulées à cet endroit, ce qui suggère qu'elles sont bel et bien recrutées dans ces structures.

La fréquence de ces jonctions dépend de la présence de la protéine STIM dans les cellules dendritiques de souris.

Au niveau fonctionnel, elle génère non seulement des sites de contact, mais également des signaux cellulaires que nous pouvons mesurer au niveau global.

Nous avons utilisé d'autres techniques d'imagerie pour montrer la fonction de STIM lors de la fusion de ces phagosomes avec, soit des endosomes, soit des lysosomes. Ces techniques sont basées, soit sur l'apparition, soit sur le changement de couleur de sondes fluorescentes.

Elles démontrent un défaut de maturation sans la protéine STIM

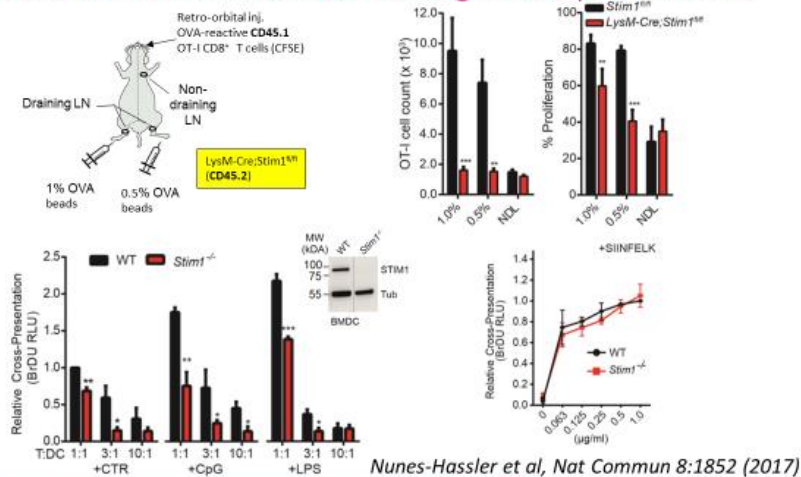
Typiquement, une bille est recouverte de deux colorants, mais une des fluorescences est éteinte par la présence de l'autre. En présence d'une enzyme, on va casser un groupe de cette protéine et on aura l'apparition de la fluorescence ; ce qui démontre que la particule a été en contact avec les enzymes et

une fusion entre le phagosome et le lysosome. On observe alors un défaut de ce processus de maturation sans la protéine STIM.

De même, avec deux types de fluorescence : un chargé dans le lysosome et l'autre lié à la particule, leur contact produit un changement de couleur et dans ce cas, nous assistons à l'apparition d'une nouvelle fluorescence qui est de nouveau dépendante de STIM.

Nous avons montré également, dans une expérience d'immunologie avec un modèle animal le rôle de la protéine STIM dans le processus de présentation croisée. Un antigène couplé à des billes est injecté. Il est capturé par les cellules dendritiques de l'animal qui vont migrer dans les ganglions lymphatiques pour rencontrer les lymphocytes T que l'on aura injectés et qui sont marqués. Nous allons regarder leur prolifération. S'ils prolifèrent, c'est qu'ils ont été en contact avec l'antigène. En rouge, les cellules déficientes en STIM sont incapables de migrer et de proliférer en réponse à l'antigène ce qui démontre bien le rôle de STIM.

## Fonctions immunitaires régulées par STIM1



FACULTÉ DE MÉDECINE



UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE

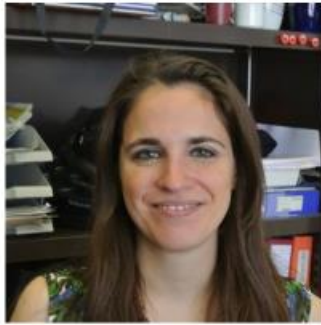
En résumé, dans les neutrophiles, la protéine STIM génère des signaux calciques localisés. Ils sont importants pour augmenter leur capacité phagocytaire, essentiellement en contrôlant la dynamique de l'actine.

En revanche, dans les cellules dendritiques, STIM génère des signaux locaux et globaux. Elle augmente la présentation croisée d'antigènes en facilitant leur maturation, condition nécessaire pour que l'antigène puisse être présenté de façon appropriée aux lymphocytes T.

J'aimerais remercier Paula NUNES-HASLER qui a mené l'essentiel de ces deux études, elle est maintenant professeure au département d'immunologie. Nous avons initié une collaboration avec Bénédicte MANOURY à Paris, qui a débouché sur une publication concernant ces protéines STIM dans les cellules dendritiques.

(Applaudissements)

## Remerciements



Paula Nunes-Hasler

Amado Carreras  
Cyril Castelbou  
Maud Frieden  
Mayis Kaba  
Jennifer Wang

Monica Bulla  
Daniele Guido  
Paula Nunes  
Manon Rosselin  
Sophie Saüc  
Stéphanie Saul



Bénédicte Manoury  
INSERM, Paris



FACULTÉ DE MÉDECINE



UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE

**Pascale COSSART** - Si j'ai bien compris, vous avez rétabli les résultats de Michel DESJARDIN : le réticulum va à la membrane.

**Nicolas DEMAUREX** - Oui. C'est un peu une vieille polémique. On a le droit de faire toutes sortes hypothèses.

**Pascale COSSART** - Il montrait que le réticulum allait à la membrane plasmique ; ce que vous montrez également.

**Nicolas DEMAUREX** - Il y a des évidences biochimiques que l'on explique parce qu'il est très difficile de purifier des phagosomes sans site de contact attaché. C'est en fait contaminant. L'évidence morphologique n'était pas établie.

**Jacques BARBET** - Vous montrez le rôle très important de STIM dans la présentation antigénique. Y a-t-il des pathologies immunologiques qui sont associées à des déficiences de STIM ?

**Nicolas DEMAUREX** - Tout à fait. Chez l'homme, le déficit en STIM ou en ORAI se traduit par une déficience combinée sévère. La fonction premièrement impactée est la prolifération des lymphocytes qui requiert des signaux calciques de longue durée. C'est le problème majeur des patients. Il y a également un problème musculaire. Le déficit de présentation croisée est moins apparent puisque ces patients sont mis sous bulle assez tôt, ils ont une greffe de moelle et on corrige l'essentiel du défaut avec ce geste thérapeutique.

Des défauts du canal ORAI se traduisent par des pathologies musculaires.

**Daniel LOUVARD** - J'avais une question à propos de la phagocytose et du réseau cortical d'actine qui entoure le phagosome.

Savez-vous quelle protéine d'actine sensible au calcium joue un rôle dans la dépolymérisation ?



**Nicolas DEMAUREX** - Personnellement, je pense que la gelsoline est impliquée. Mais nous n'avons pas d'évidence directe dans le cadre de la phagocytose. D'autres articles ont montré que la gelsoline était régulée par le calcium et avait un rôle dans la distribution de ce réseau d'actine.

**Daniel LOUVARD** - C'est en effet un excellent candidat. Il serait bien de le démontrer.

**Pascale COSSART** - Merci beaucoup.

*(Applaudissements)*

## L'IMAGERIE NUCLEAIRE EN ONCOLOGIE : DU DIAGNOSTIC AU THERANOSTIC

Jacques BARBET

*Arronax - Nantes*

**Jean-Pierre DÉCOR** - Jacques BARBET est ancien élève de l'École Polytechnique, docteur en chimie organique, directeur de recherche de classe exceptionnelle au CNRS.

Il effectua une partie de sa carrière au centre d'immunologie de Marseille-Luminy, où après un séjour au laboratoire de John WEINSTEIN au NIH, il dirigea le département Imaging and Therapeutics.

En 2001, il intégra le centre de recherche sur le cancer de Nantes-Angers avant de devenir directeur du cyclotron Arronax qui, en 2010, était le plus grand cyclotron du monde en service.

Il est l'un des experts mondialement reconnu en radio-immunothérapie et en alpha-immunothérapie avec la mise en œuvre de radionucléides innovants.

Inventeur de sept brevets, il est l'auteur de plus de 190 publications.

Le titre de son intervention est « L'imagerie nucléaire en oncologie : du diagnostic au théranostic ».



**Jacques BARBET** - Merci beaucoup pour cette invitation. J'en suis très honoré.

Nous allons revenir à de l'imagerie du corps entier chez l'homme, tout en restant orientés sur l'aspect moléculaire.

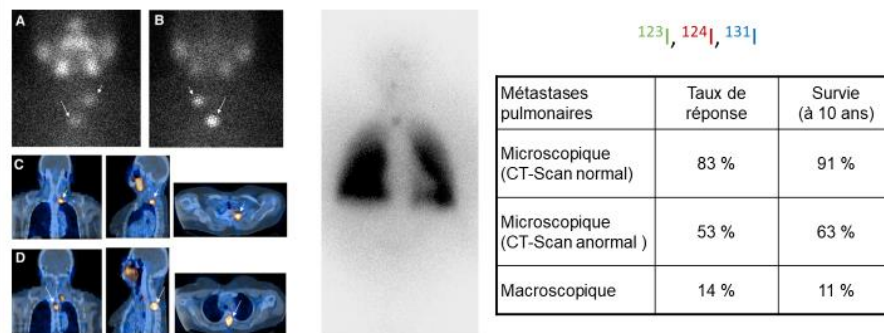
Tout d'abord, concernant les cyclotrons, il est difficile de les classer par taille. Un cyclotron se caractérise par une énergie des particules et une intensité de faisceaux. C'est par le couplage d'une énergie relativement élevée et d'une grande intensité de faisceaux que le cyclotron Arronax était l'un des plus puissants du monde il y a quelque temps.

Une particularité de la médecine nucléaire est de faire très facilement le lien entre l'imagerie et la thérapie avec des médicaments un peu particuliers.

Qu'est-ce que la médecine nucléaire ?

Tout d'abord ce n'est pas une nouveauté. Depuis plus de 70 ans, on fait des images et on traite des maladies thyroïdiennes ou le cancer. Quand il y a des métastases pulmonaires le traitement avec de l'iode 131 est très bénéfique lorsque la maladie est microscopique. Le résultat est plus limité quand elle est devenue macroscopique.

## Une histoire déjà ancienne : iode et thyroïde



Spanu A et al. <sup>123</sup>I SPECT/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: incremental value versus planar imaging. *J Nucl Med*, 2009, 50, 184-90.

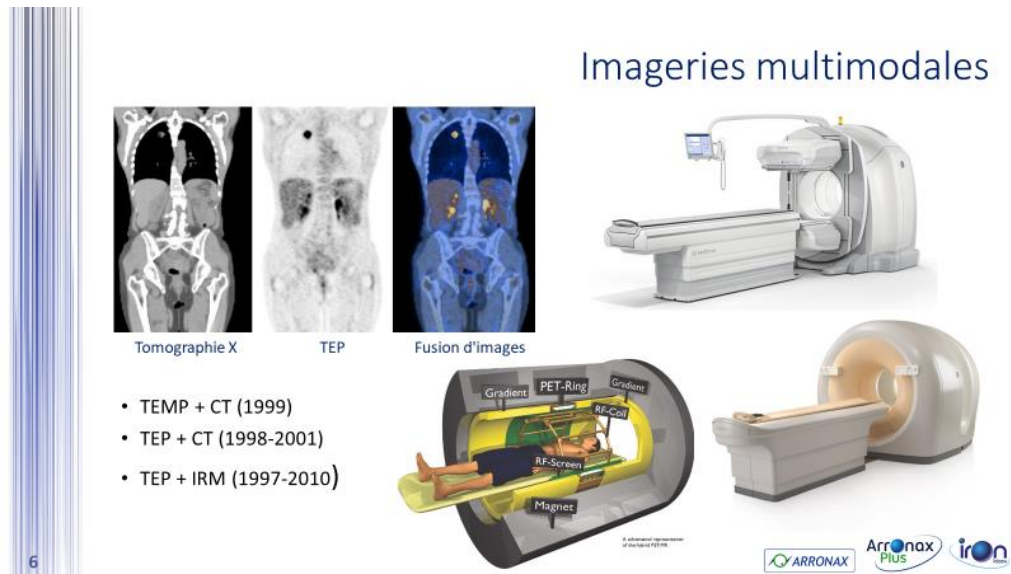
Schlumberger M et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med*, 1996, 37, 598-605.



Il existe plusieurs façons de faire des images. En premier lieu des images d'isotopes qui émettent des photons. A travers une galette de plomb percée de trous ils sont dirigés vers des scintillateurs et des photomultiplicateurs C'est un procédé assez grossier. On peut suivre la ligne sur laquelle s'est faite l'émission de ce photon gamma en faisant de la reconstruction, on obtient des images du corps entier.

Mais depuis la fin des années 70, ont été développées de nouvelles technologies, extrêmement performantes comme la tomographie d'émission de positons TEP. Des atomes radioactifs émettent des positons d'antimatière, des électrons positifs, qui s'annihilent en rencontrant un électron normal en émettant deux photons alignés à 180 degrés l'un de l'autre. En construisant des couronnes de détecteurs, on arrive à localiser la zone d'émission par ces lignes de réponse à l'aide de scintillateurs et de photomultiplicateurs. On obtient des coupes sur lesquelles on arrive à détecter de petites lésions.

Ces imageries, aussi bien la scintigraphie que la tomographie d'émission de positons, sont systématiquement couplées à un scanner aux rayons X. Le radiologue ou le médecin nucléaire a en sa possession le couplage. D'ailleurs, la reconstruction en imageries TEP va tenir compte de la tomographie de rayons X pour corriger l'absorption des photons gamma. Nous avons des images de fusion.



Depuis deux ans commence à émerger des caméras à la fois TEP et IRM. Pour cela, il a fallu intégrer le dispositif de tomographie d'émission de positons à l'intérieur de l'aimant.

Un produit utilisé en imagerie pour la médecine nucléaire est un radiopharmaceutique et certains peuvent également être utilisés pour la thérapie.

Un radiopharmaceutique est un produit marqué, par exemple un peptide qui va porter le lutécium 177, émetteur d'électrons pour la thérapie. On va l'injecter dans la circulation. Il va diffuser et finir par arriver dans une zone tumorale. Il va rencontrer le récepteur pour lequel cette molécule a été synthétisée. Il y aura la plupart du temps une internalisation avec concentration de cette molécule porteuse de l'élément radioactif. Les cellules sont ainsi irradiées de l'intérieur et finiront par se détruire. Ainsi la tumeur peut régresser. Par ce même mécanisme, on peut aussi détecter où se situent des lésions tumorales.

Il existe un grand nombre d'atomes radioactifs, les radionucléides. Nous pouvons les classer en quatre catégories principales :

Deux catégories sont plutôt destinées à l'imagerie selon qu'ils émettent des photons gamma comme le technétium 99m ou des positons pour procéder à l'imagerie TEP

Les deux autres catégories sont utilisées en thérapie, ceux qui émettent des électrons, particules bêta, comme l'iode 131 ou des particules alpha.

Ces radionucléides se répartissent dans tout le tableau périodique, depuis les métaux alcalins comme le rubidium 82 jusqu'aux gaz rares comme le xénon. Leur choix résulte de tout un ensemble de caractéristiques physiques : les émissions, les énergies des émissions et la possibilité de les produire. On peut les obtenir par extraction de déchets nucléaires, activation neutronique dans des réacteurs nucléaires spécifiques pour la recherche ou par irradiation avec des particules chargées dans des cyclotrons comme Arronax.

À partir de ces radionucléides, on fabrique les radiopharmaceutiques. On va intégrer l'atome radioactif dans une entité qui va reconnaître une cible et créer ainsi une molécule capable de transporter le radionucléide vers cette cible.

Il y a des applications avec des radionucléides seuls comme l'iodure 131, le fluorure qui va se fixer dans les os ou le rubidium 82. Mais le plus souvent, des radiopharmaceutiques sont nécessaires.

Leur construction est pluridisciplinaire, elle fait appel à la physique, la chimie, la biologie et la médecine. Le médicament radioactif doit être transporté dans un container en plomb ou en tungstène pour protéger l'environnement et les personnes des radiations.

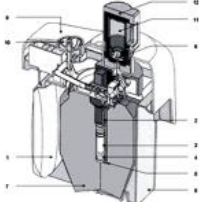
La biologie et la chimie interviennent parce qu'il faut créer des molécules capables d'entrer dans la circulation, d'en sortir, de se fixer spécifiquement sur des récepteurs dans des cellules, de limiter leur catabolisme, leur destruction, en particulier par le foie et leur excrétion. On en injecte un large excès, il s'évacuera par le foie tout en limitant les lésions. Les progrès sont relativement lents du fait de la multiplicité des paramètres à prendre en compte.

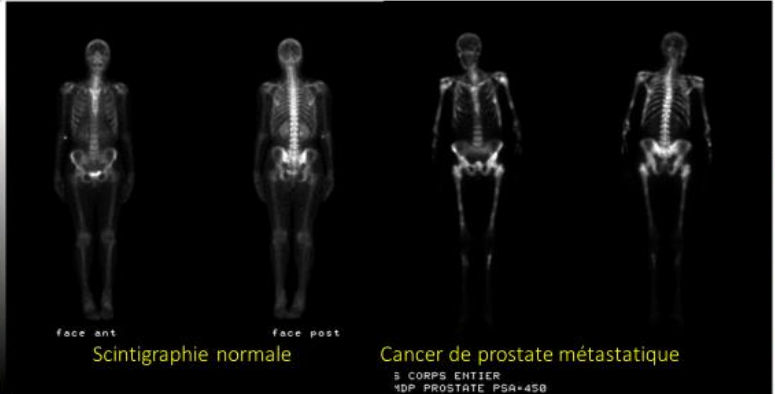
Grâce à ces radiopharmaceutiques, la médecine nucléaire a une efficacité bien établie aussi bien pour l'imagerie que pour la thérapie. Elle permet d'évaluer des fonctionnalités physiologiques et de tuer des cellules. Elle est appliquée dans tous les domaines médicaux, principalement en oncologie, neurologie et la cardiologie. Pour la suite, je vais me limiter à l'oncologie.

La première phase est le diagnostic, la mise en évidence de lésions ou d'anomalies.

**Scintigraphie osseuse**

$$\begin{array}{c} \text{HO} \quad \text{O} \quad \text{O} \quad \text{O} \\ | \quad // \quad | \quad // \\ \text{HO}-\text{P} \quad \text{C} \quad \text{P}-\text{OH} \\ | \quad \quad | \quad \quad | \\ \text{HO} \quad \quad \text{OH} \quad \quad \text{OH} \end{array} \quad \left[ \begin{array}{c} 99\text{m Tc} \\ \hline \text{X} \end{array} \right]$$

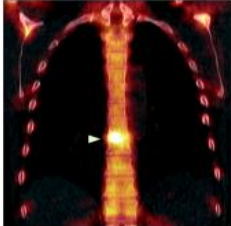





face ant      face post

**Scintigraphie normale**      **Cancer de prostate métastatique**

3 CORPS ENTIER  
1DP PROSTATE PSA=450





La scintigraphie osseuse existe depuis longtemps avec le technétium 99m livré dans des petits générateurs. En scintigraphie normale, on voit très bien tous les os du patient, mais on aperçoit également des anomalies, en l'occurrence des métastases multiples de cancer de la prostate.

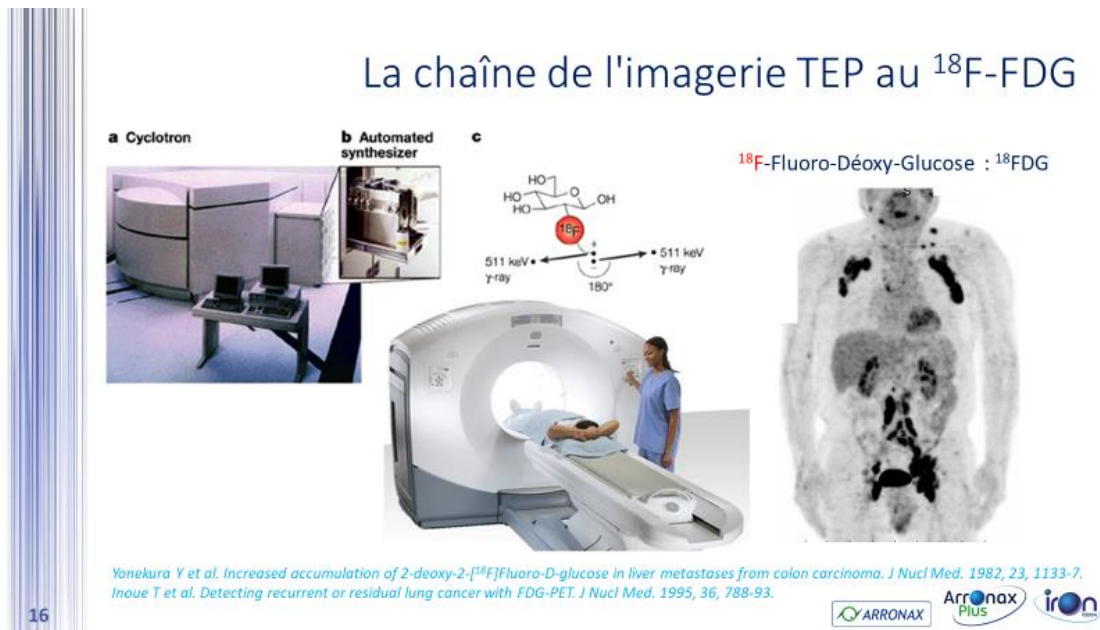
Depuis une vingtaine d'années, nous disposons d'un nouvel outil, la tomographie d'émission de positons. Son succès vient d'un radiopharmaceutique un peu miracle appelé le fluorodesoxyglucose FDG. C'est du glucose où on a remplacé un hydroxyle par un fluor radioactif.

Cette molécule va migrer à l'intérieur des cellules par le transporteur du glucose. Elle va être phosphorylée par une hexokinase et le fluorodesoxyglucose phosphorylé va rester piégé dans la cellule.

Toutes les cellules qui consomment du sucre vont être visualisées par le FDG et la tomographie d'émission de positons. Il se trouve que peu de cellules sont vraiment métaboliquement actives dans le corps humain. Il y a celles du cerveau et du muscle cardiaque bien qu'un patient au repos n'en fixe pas



beaucoup dans son cœur. Ce sont les cellules inflammatoires et surtout les tumorales qui en fixent le maximum. Il y a une fixation dans les cellules tumorales en dehors des processus d'élimination.



16

Nous l'observons très bien sur ce patient. La voie d'élimination normale est la vessie via les reins. On voit seulement la trace du cœur car le patient est bien au repos et en fixe relativement peu. Mais il y a des masses pathologiques, preuves d'une maladie. Ce patient est en l'occurrence atteint de lymphome.

Cette imagerie nécessite au départ un cyclotron. Aujourd'hui, la France en dispose d'une vingtaine dans des sites spécialisés, opérés par des compagnies pharmaceutiques. Le fluor 18 est obtenu à partir d'oxygène 18. Des synthétiseurs automatiques fabriquent le FDG marqué. Il est ensuite livré dans différents centres disposant de caméras TEP. En France, il en existe une soixantaine.

Cette chaîne est maintenant bien rodée. Du fait que la demi-vie du fluor 18 soit seulement de deux heures, il faut que le transport soit relativement rapide. Mais on peut se permettre deux ou trois demi-vies de décroissance avec cette molécule.

Aujourd'hui, la TEP au FDG joue un rôle majeur dans la plupart des pathologies oncologiques comme le cancer du sein ou de l'œsophage...

La TEP est utilisée pour le diagnostic, à savoir l'identification d'une anomalie détectée lors d'une échographie ou d'une radiographie. Elle permet de connaître son potentiel prolifératif, sa nature évolutive.

Elle permet aussi de faire un bilan d'extension, de connaître l'existence de métastases.

Pendant le traitement, l'efficacité de la thérapie peut être contrôlée en faisant des TEP répétées. L'irradiation par le FDG est plus faible que celle du scanner aux rayons X.

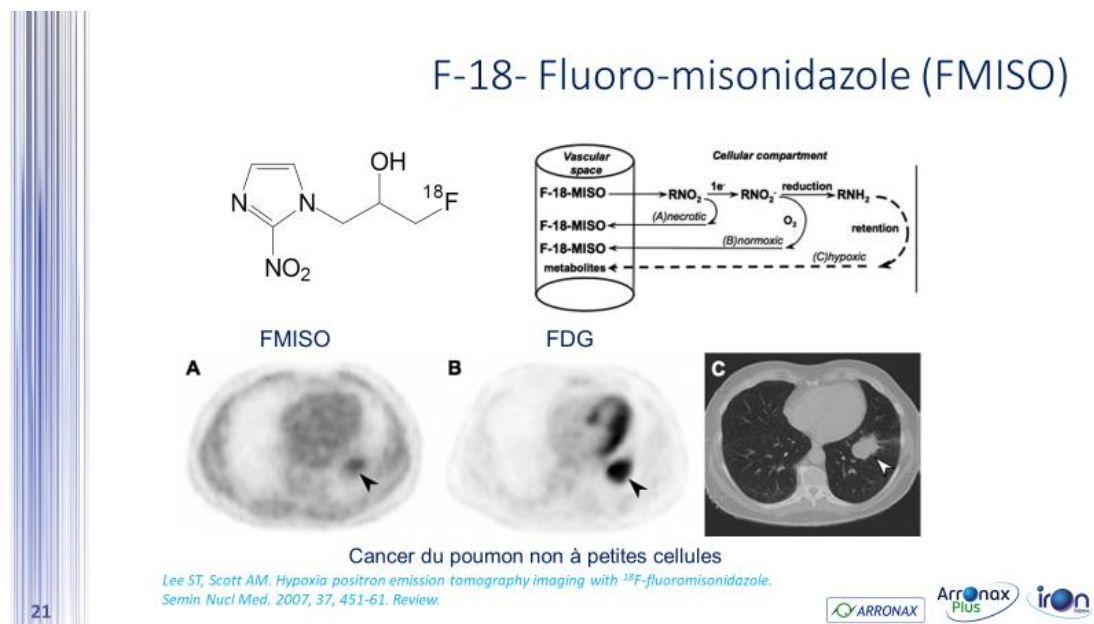
On peut faire la surveillance : refaire un TEP à distance pour détecter une récurrence.

Les limitations sont l'absence de spécificité de la tumeur qui peut être confondue avec une inflammation, la proximité de certains organes comme prostate et la vessie ou le cerveau qui fixe naturellement le FDG.

Il y a toutefois d'autres traceurs TEP en développement, mais ils n'ont pas encore atteint le niveau du FDG aujourd'hui.

Par exemple, nos collègues de Caen développent du fludarabine qui aurait des performances supérieures dans la prise en charge de certaines maladies hématologiques où le FDG ne se fixe pas très bien.

On peut aussi détecter l'expression d'activités particulières, comme l'angiogenèse à l'aide de traceurs spécifiques. C'est un petit peptide qui se fixe dans un tissu lorsqu'il y a angiogenèse. Dans les tumeurs il permet de savoir si elle est en train de se développer en recrutant de nouveaux vaisseaux. A l'intérieur des tumeurs des zones hypoxiques peuvent être détectées avec le fluoro-misonidazole. Elles sont plus résistantes aux traitements aussi bien de chimiothérapie que de radiothérapie externe. Il va servir pour intensifier la radiothérapie sur les zones de ces tumeurs.



On sait également très bien marquer les anticorps pour les utiliser en imagerie. On peut les marquer avec toutes sortes d'atomes radioactifs. Cela a été mon travail pendant de nombreuses années. Les anticorps sont efficaces mais il leur faut 24 heures pour se fixer dans les tumeurs. Ce n'est pas vraiment une méthode d'imagerie pratique pour faire du diagnostic. Nous verrons que l'on peut s'en servir dans des cas précis de théranostique ou même de thérapie.

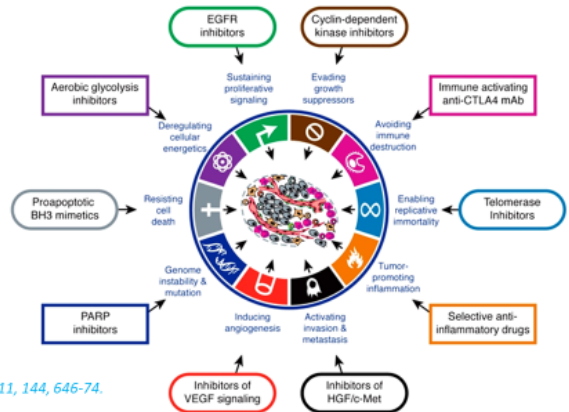
Nous avons développé des techniques de pré-ciblage où on peut avoir des images très rapidement après l'injection du traceur pour pouvoir utiliser des atomes radioactifs, comme du gallium 68. Toutefois, c'est un peu compliqué et coûteux. Ce n'est vraiment intéressant que dans la perspective d'un couplage avec une thérapie.

La théranostique (contraction de thérapie et diagnostic), est un test diagnostique pour orienter la thérapeutique. On peut faire l'imagerie et une thérapie moléculaire entièrement dans le nucléaire. L'imagerie en médecine nucléaire peut très bien être prédictive pour des thérapies non radioactives.

La TEP peut être un biomarqueur de substitution avant ou après le traitement par des marqueurs extrêmement spécifiques de différentes activités. Il y a une recherche intense. Il reste à intégrer la clinique dans le développement de nouveaux médicaments et, dans certains cas, cela devient des outils de diagnostic classiques.

## TEP comme biomarqueur de substitution

- Avant le traitement (diagnostic compagnon)
- Après (évaluer l'efficacité du traitement)
- $^{18}\text{F}$ FDG
- Radiopharmaceutiques (biomarqueurs tumoraux spécifiques)
- Biomarqueurs ciblés pour la thérapie dans une approche **théranostique**



Hanahan D, Cell, 2011, 144, 646-74.

FDA : « A companion diagnostic device can be in vitro diagnostic device or an imaging tool that provides information that is essential for the safe and effective use of a corresponding therapeutic product »

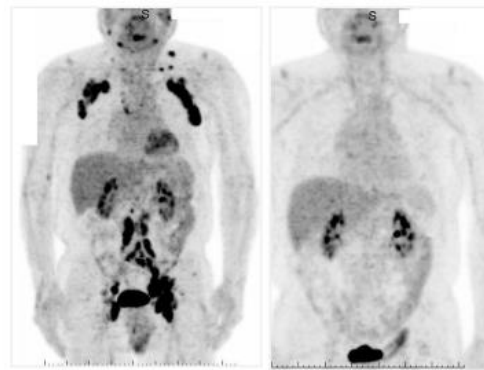


26

Le Zevalin est un anticorps radiomarqué pour le traitement de certains lymphomes B. Après seulement une injection, les tumeurs ont complètement disparu. Malgré cette bonne efficacité, c'est un échec commercial. Je ne pourrais pas vraiment expliquer pourquoi.

## Radioimmunothérapie avec Zevalin dans le lymphome folliculaire

- Zevalin
  - anticorps de souris ciblant CD20 marqué avec l'yttrium 90 et injecté après une pré-dose de rituximab froid
  - Efficacité prouvée contre diverses formes de lymphomes non hodgkiniens à cellules B
  - Enregistré dans de nombreux pays
  - Échec commercial



TEP FDG avant la radiothérapie

TEP FDG après 1 injection de Zevalin

Illidge TM et al. Fractionated  $^{90}\text{Y}$ -labeled rituximab radioimmunotherapy as an initial therapy of follicular lymphoma: an international phase II study in patients requiring treatment according to GELF/BNLI criteria. J Clin Oncol. 2014, 32, 212-8.



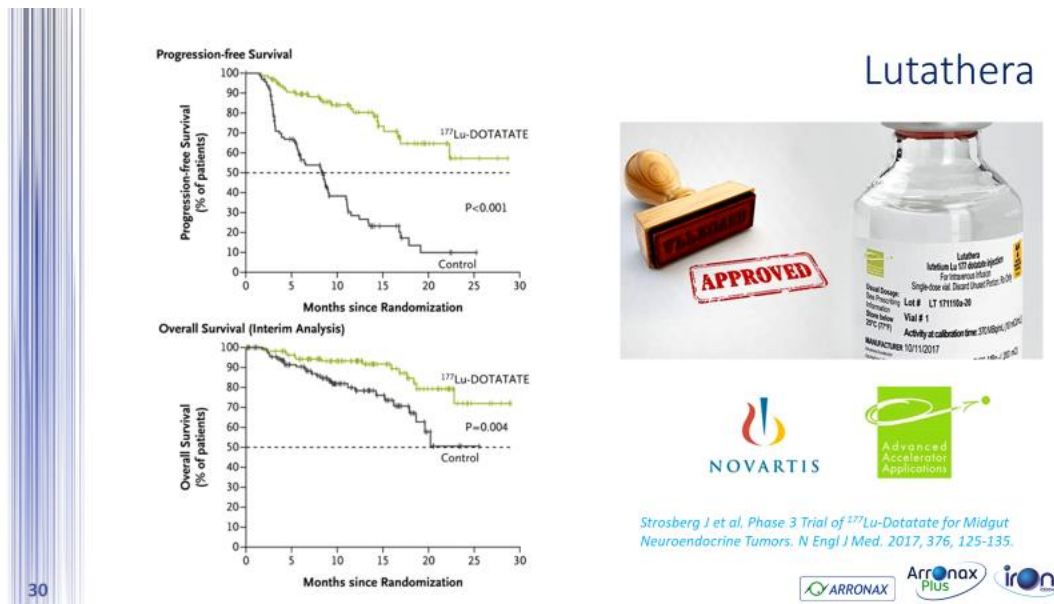
27

On peut utiliser en TEP des anticorps marqués avec le Zirconium 89. C'est un isotope à longue demi-vie. Le patient revient 4 ou 5 jours après pour faire son image. On peut voir les tumeurs qui fixent le FDG et l'anticorps ou les tumeurs qui fixent seulement le FDG. En fonction de cela, on peut connaître la réponse des patients au traitement.

Des petites molécules, des peptides sont développés comme radiopharmaceutiques. Des analogues de la somatostatine se fixent sur les récepteurs de somatostatine surexprimés par des tumeurs. Les médecins nucléaires leur associent du gallium 68 ou du lutécium 177 radioactif.

Le produit thérapeutique va se fixer et on peut voir si le médicament est où il faut en associant l'image au traitement.

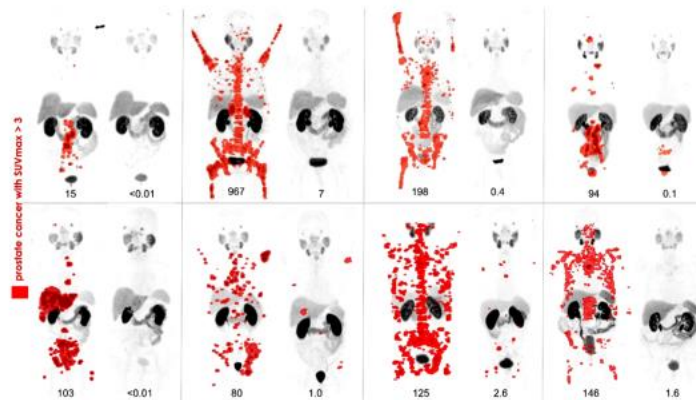
Un produit est commercialisé depuis quelques années sous le nom de Lutathera. Il a été mis sur le marché par une société française AAA, très rapidement rachetée par Novartis pour plusieurs milliards d'euros.



Les inhibiteurs du PSMA (*Prostate Specific Metastase Antigen*) ont un potentiel extraordinaire. Le PSMA est exprimé à la surface des cellules cancéreuses de prostate, C'est une enzyme dont on connaissait depuis quelques années des inhibiteurs. Une fois marqués au gallium 68 ils permettent de détecter de très petites lésions. On a une sensibilité excellente pour la détection de métastases de cancer de la prostate.

Il y a aussi une fixation physiologique un peu embarrassante car du PSMA est aussi exprimé dans les glandes salivaires.

## Thérapie du cancer de prostate métastatique résistant à la castration



Violet J et al. Long term follow-up and outcomes of re-treatment in an expanded 50 patient single-center phase II prospective trial of Lutetium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) PSMA-617 theranostics in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *J Nucl Med.* 2019, Nov 15.



32

Toujours avec le suivi image et thérapie, on voit en rouge ce qui est détecté comme des métastases de cancer de prostate, avant et après traitement. Ces patients ont une réponse complète avec les inhibiteurs de PSMA marqués au lutécium 177, la grande majorité des lésions ont disparu.

L'irradiation des patients avec ces produits peut être calculée. Pour les traceurs TEP, elle est relativement faible. Pour ceux qui reçoivent à dose thérapeutique un isotope à plus longue vie on va être limité dans la dose de radioactivité vis à vis de l'irradiation des tissus sains.

Cette dosimétrie se calcule à partir d'images et de simulations Monte Carlo. La dose absorbée par le tissu est le nombre de désintégrations qui ont eu lieu dans ce tissu et les tissus environnants, multiplié par un facteur qui donne l'énergie déposée dans le tissu. On peut suivre assez précisément ce qu'on fait, aussi bien en imagerie qu'en thérapie nucléaire.

Quelles sont les perspectives aujourd'hui ?

Elles sont de deux ordres : la thérapie alpha et l'intelligence artificielle.



Au début du siècle dernier, le radium, émetteur de particules alpha était à la mode. Présent dans l'eau minérale et on en mettait partout pour soigner tout et n'importe quoi. On est revenu à la raison car le radium 226 avec une demi-vie extrêmement longue, est vraiment toxique. Les personnes qui découvraient la luminescence en ont fait les frais.

### Des émetteurs alpha pour la thérapie ?



Il y a quand même un bénéfice à utiliser ces émetteurs de particules alpha pour la thérapie.

Dans la chaîne de désintégration, il y a émission d'électrons ou de noyaux d'hélium, les particules alpha. Les électrons sont des particules chargées. Elles ont une forte interaction avec la matière. Petites, elles parcourent dans les tissus humains des distances de l'ordre du centimètre.

**Particule  $\beta$  : électron**

1.000  $\mu\text{m}$

$^{131}\text{I}, ^{90}\text{Y}, ^{177}\text{Lu}, ^{67}\text{Cu}, ^{47}\text{Sc}...$

LET: 0.2 keV/ $\mu\text{m}$

**Particule  $\alpha$  : noyau d'hélium**

70  $\mu\text{m}$

$^{149}\text{Tb}, ^{211}\text{At}, ^{212}\text{Bi}, ^{212}\text{Pb}, ^{213}\text{Bi}, ^{225}\text{Ac}, ^{227}\text{Th}...$

Pas d'effet du débit de dose  
Pas d'effet de l'hypoxie

*Barendsen GW. Modification of radiation damage by fractionation of the dose, anoxia, and chemical protectors in relation to LET. Ann N Y Acad Sci. 1964, 114, 96-114.*

Auger electrons

LET: 4-26 keV/ $\mu\text{m}$

LET: 50-230 keV/ $\mu\text{m}$



À partir d'une zone, l'irradiation est relativement large. Ce n'est pas tellement un problème, par contre on n'irradie pas de façon très dense.

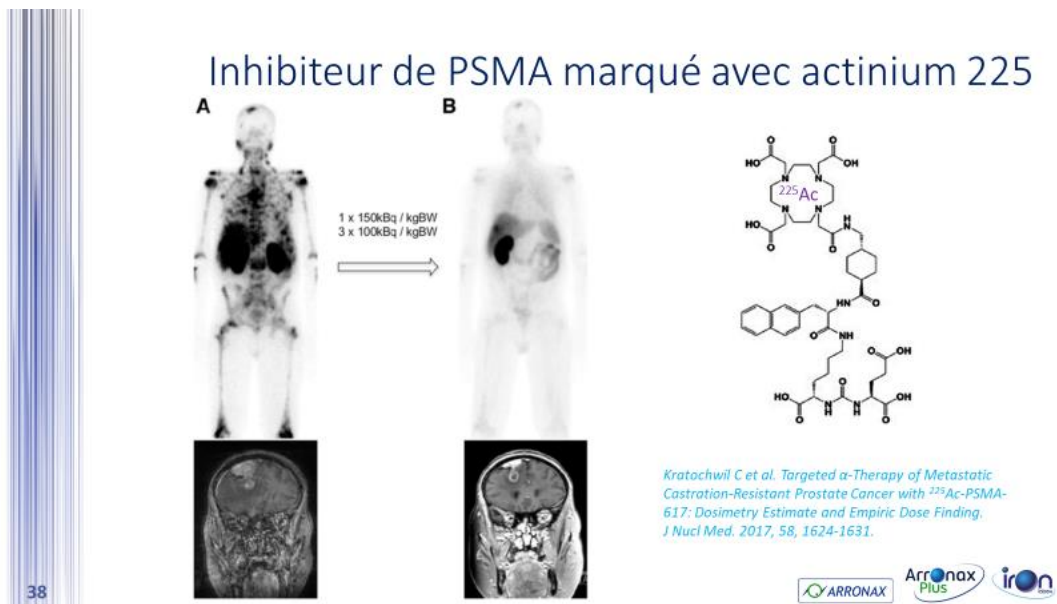
Avec les particules alpha, c'est différent. D'abord, leur énergie au moment de leur éjection, lorsque l'atome se désintègre, est nettement plus élevée. Leur parcours dans les tissus est de moins d'une centaine de microns. L'énergie déposée est extrêmement dense, ce qui provoque des dommages d'ADN extrêmement difficiles à réparer par la cellule. En principe, il n'y a pas d'effet du débit de dose ni d'effet d'hypoxie, donc cela devrait être beaucoup plus efficace. Mais c'est aussi beaucoup plus toxique.

Il y a un ensemble d'atomes radioactifs, faciles à produire, qui pourraient être utilisés comme l'astate 211 ou l'actinium 225.

Un médicament est commercialisé, le Xofigo. C'est du radium 223 sous forme de chlorure. Il se fixe sur les métastases osseuses et le cancer de prostate. Il soulage les douleurs et lors des études cliniques on constate un bénéfice en termes de survie des patients. Il a aussi un effet curatif. Ce produit a été rapidement mis sur le marché.

Il ouvre la voie à l'utilisation chez l'homme d'émetteurs alpha. Il y en avait eu précédemment, avant et pendant la dernière guerre. Mais elles s'étaient soldées par des catastrophes.

La molécule qui donne les résultats les plus prometteurs avec ces émetteurs de particules alpha, c'est encore un inhibiteur de PSMA, le DOTA qui permet de fixer l'actinium 225. Ainsi un patient avec de nombreuses métastases a été traité. Après quatre injections successives de petites activités, elles ont disparu sauf peut-être une petite métastase cérébrale.



Dans un autre exemple, avec un inhibiteur de PSMA vecteur de lutécium 177, donc émetteur de particules bêta, les métastases augmentent de façon considérable. Après deux injections d'inhibiteur de PSMA marqué à l'actinium 225, il reste encore quelques lésions mais elles ont fortement diminué. Une injection supplémentaire les a fait entièrement disparaître.

On constate que le PSA (*Prostatic Specific Antigen*), qui est le traceur circulant, continue à monter pendant le traitement au lutécium, il va diminuer et devenir indétectable avec ce traitement à l'actinium 225. Cela ne signifie pas que le patient est guéri. Toute imagerie a une limite de sensibilité. Il peut y avoir quelques cellules isolées non visibles en imagerie corps entier.

La deuxième perspective est relative à l'intelligence artificielle. C'est la modélisation prédictive et pronostique en imagerie multimodale appelée radiomique.

Il s'agit d'établir un pronostic en fonction des images et prévoir comment le patient va répondre à un traitement

On s'intéresse à différents paramètres pour passer du visuel au quantitatif, définir des signatures en couplant des valeurs de différents paramètres avec des données cliniques.

Aujourd'hui, il y a encore un manque de reproductivité d'une imagerie à une autre, d'un site à un autre et aussi de corrélations entre paramètres. Il y a eu quelques publications qui ont montré des signatures prédictives, mais on faisait aussi bien en mesurant le volume tumoral.

Les défis sont multiples : la validation, l'harmonisation, la nécessité d'essais multicentriques plus larges pour appliquer l'intelligence artificielle et s'intéresser aux combinaisons entre l'imagerie et la génomique. Cette dernière devrait apporter des renseignements pour établir des pronostics.

Les questions que la médecine nucléaire pose à l'intelligence artificielle sont les suivantes :

- Reconnaître le caractère cancéreux ou non d'une lésion.
- Le type de cancer : primaire ou métastase, bénin ou malin.
- Son stade d'avancement. La présence de métastases. Généralement, le médecin sait le reconnaître mais on pourrait l'obtenir à partir de la tumeur primaire même si elles ne sont pas encore visibles par l'imagerie
- Les limites spatiales précises des tumeurs pour le traitement en radiothérapie.
- L'optimisation des doses administrées : Mettre de l'intelligence artificielle « sous le capot », comme le disait Denis LE BIHAN, c'est déjà ce qu'on essaye de faire. L'intelligence artificielle dans la machine reconstruit l'image pour réduire le bruit et permettre d'injecter moins d'activité ou d'aller plus vite. Aujourd'hui, on peut dire que les résultats sont encourageants, mais pas encore irréfutables.

On a parlé ce matin des questions éthiques. Je ne vais pas y revenir.

En conclusion, aujourd'hui, en médecine nucléaire, on a des radiopharmaceutiques pour l'imagerie avec des émetteurs de photons et de positons. Pour la thérapie on a des émetteurs d'électrons et des particules alpha avec de vraies activités thérapeutiques. On sait par avance que la tumeur va exprimer des récepteurs et que le produit injecté a toutes les chances de se fixer sur les tumeurs et exercer son action thérapeutique. C'est une des parties de l'intérêt du théranostic.

Les anticorps sont efficaces, mais ils ont des limites.

Les peptides et autres traceurs de petit poids moléculaire pour l'imagerie et les thérapies sont le domaine de prédilection des recherches en médecine nucléaire.

Tout ceci amène à une approche théranostique entre imagerie et thérapie en oncologie nucléaire.

Demain, il va y avoir des radiopharmaceutiques encore plus efficaces. De nombreuses équipes dans le monde y travaillent. C'est un défi pluridisciplinaire.

Les radionucléides émettant des particules alpha sont peut-être supérieurs aux transporteurs émetteurs d'électrons. Cela reste encore à démontrer.

Certainement, l'intelligence artificielle à tous les niveaux, aussi bien dans la reconstruction d'image que dans le développement de signature pronostique, va révolutionner la médecine nucléaire.

Je vous remercie de votre attention. Je voudrais également remercier mes collaborateurs à Nantes, aux États-Unis, à Marseille. Ils sont très nombreux. J'ai aussi présenté beaucoup de leurs travaux qui illustrent les avancées de la médecine nucléaire.

*(Applaudissements)*

**Pierre CORVOL** - Finalement, vous semblez aller directement chez l'homme. Pourriez-vous nous dire quelques mots des modèles animaux ? Sont-ils pertinents ? On connaît leurs limites en oncologie. Comment procédez-vous ? Il y a une multitude de cibles possibles et d'agents pour ces tumeurs. Quelle est la stratégie générale que vous utilisez ?

**Jacques BARBET** - On part d'une question clinique. À partir de cette question, on va essayer d'avoir les cibles pertinentes exprimées par les cellules tumorales. C'est de la littérature médicale principalement, il y a des bibliothèques de tumeurs extrêmement développées. Ensuite, on va synthétiser les molécules cibles. C'est parfois de la biologie moléculaire.

A partir de prélèvements tumoraux chez les patients (PDX) on crée des tumeurs chez l'animal. L'expérimentation chez l'animal a pour but de voir si, une fois ajoutée dans la circulation, le produit radiomarqué va bien se fixer. On fait ensuite des études thérapeutiques, toujours chez l'animal, pour voir s'il y a suffisamment de récepteurs, l'importance de la fixation, sa durée, sa capacité destruction des tumeurs, sa toxicité.

Cela ne nous donne aucune certitude vis-à-vis de l'efficacité chez l'homme et de plus, il y a une variabilité d'expression de la cible au niveau des tumeurs.

Quand on passe chez l'homme qui est la troisième phase de recherche, on examine d'abord si le traceur d'imagerie va se fixer suffisamment bien sur les tumeurs. Si c'est le cas, on a sans doute la possibilité de faire de la thérapie.

Il y a aussi un lien entre imagerie et thérapie pour la dosimétrie. Prévoir la dose d'irradiation suffisante pour supprimer la tumeur. C'est assez surprenant de constater que les doses, aussi bien en radiothérapie interne moléculaire qu'en radiothérapie externe, sont à peu près de même valeur.

Pour l'innocuité, l'imagerie va permettre de voir s'il y a des fixations physiologiques. Les produits pour le cancer de la prostate ont des effets sur les glandes salivaires. Ces traitements ont tendance à déclencher des xérostomies. En agissant finement, on s'aperçoit qu'on peut traiter des tumeurs sans les déclencher.

**Émile CHONÉ** – L'irradiation est relativement faible en TEP, mais on fait systématiquement un couplage TEP-scan donc finalement elle n'est pas négligeable.

Aujourd'hui, il existe des générateurs de gallium pour le TEP. Quel est votre avis sur l'avenir de cette technique ?

**Jacques BARBET** - Sur l'innocuité, les évaluations dosimétriques approximatives donnent une bonne idée des doses délivrées par les différentes technologies. TEP FDG (fluorodeoxyglucose) est plutôt moins irradiant que le scanner. Ce ne sera sans doute pas toujours le cas. Aujourd'hui, on sait faire des scanners

avec de l'intelligence artificielle avec des doses d'irradiation extrêmement basses. Pour un petit nombre d'exams TEP, on est loin de la dosimétrie qui pourrait avoir un effet délétère sur le patient. On s'en était rendu compte lors de la préparation d'un essai clinique. Sur une courte durée, on avait prévu 5 ou 6 TEP en l'espace de 15 jours. C'est à cette occasion qu'on s'est rendu compte qu'on avait un peu plus d'irradiation avec le scanner qu'avec le FDG.

Avec le gallium, les radiopharmaceutiques s'internalisent très vite. Le marquage avec un métal est plus efficace car il reste piégé dans les cellules qui internalisent. Il y a un débat pour savoir si on peut le remplacer entièrement par le FDG. Je ne pense pas.

Les générateurs coûtent cher. Cela limite leur utilisation à des centres qui en ont l'usage, ceux qui sont capables de recruter pour des examens un nombre de patients suffisant chaque semaine, tout au long de l'année.

Par exemple, le PSMA gallium a un pouvoir diagnostique extraordinaire. On peut détecter de petites lésions en dehors de la prostate, ce qui change complètement la façon de traiter le patient.

Ces générateurs sont chers car il y a peu de cyclotrons dans le monde capables de faire le précurseur du gallium qui est le rubidium 82, utilisé en cardiologie aux États Unis. Il est en voie de production aux États-Unis. Cela va se développer en Europe.

Arronax va produire du gallium 68. C'est un peu l'histoire de la poule et de l'œuf. Il n'y avait pas de vraie demande de générateur de gallium 68 car il n'y avait pas de radiopharmaceutique marqué avec ce métal. Comme il commence à y en avoir, des cyclotrons vont se mettre à en produire et le prix va baisser. Cela ne se fait pas avec les mêmes cyclotrons que pour le fluor 18

Il y a des possibilités relativement économiques de faire directement du gallium 68. Comme on ne peut pas l'exporter très loin, on peut imaginer le faire avec des petits cyclotrons pas très chers de l'ordre de 2 M€.

**Jean-Pierre DÉCOR** - Le colloque se termine. Merci à toutes et à tous pour votre participation Un grand merci à nos six intervenant(e)s pour cette présentation globale de l'imagerie médicale. Ils ont parfaitement illustré et nous ont convaincus qu'elle est un moyen incomparable de connaissances, de diagnostic, d'intervention et de suivi thérapeutique.

Nous vous donnons rendez-vous l'année prochaine.

*La séance est levée à 16 h 05*

*Copyright Institut des Sciences du Vivant 2020*

*Reproduction interdite*

*Ce document n'est pas destiné à une diffusion commerciale ? Il ne peut être vendu.*

*Toute diffusion partielle ou totale des informations qu'il contient ne peut être effectuée qu'après accord préalable de l'Institut des Sciences du Vivant et de l'auteur concerné. Tous les textes contenus dans ce document sont protégés par le droit d'auteur.*