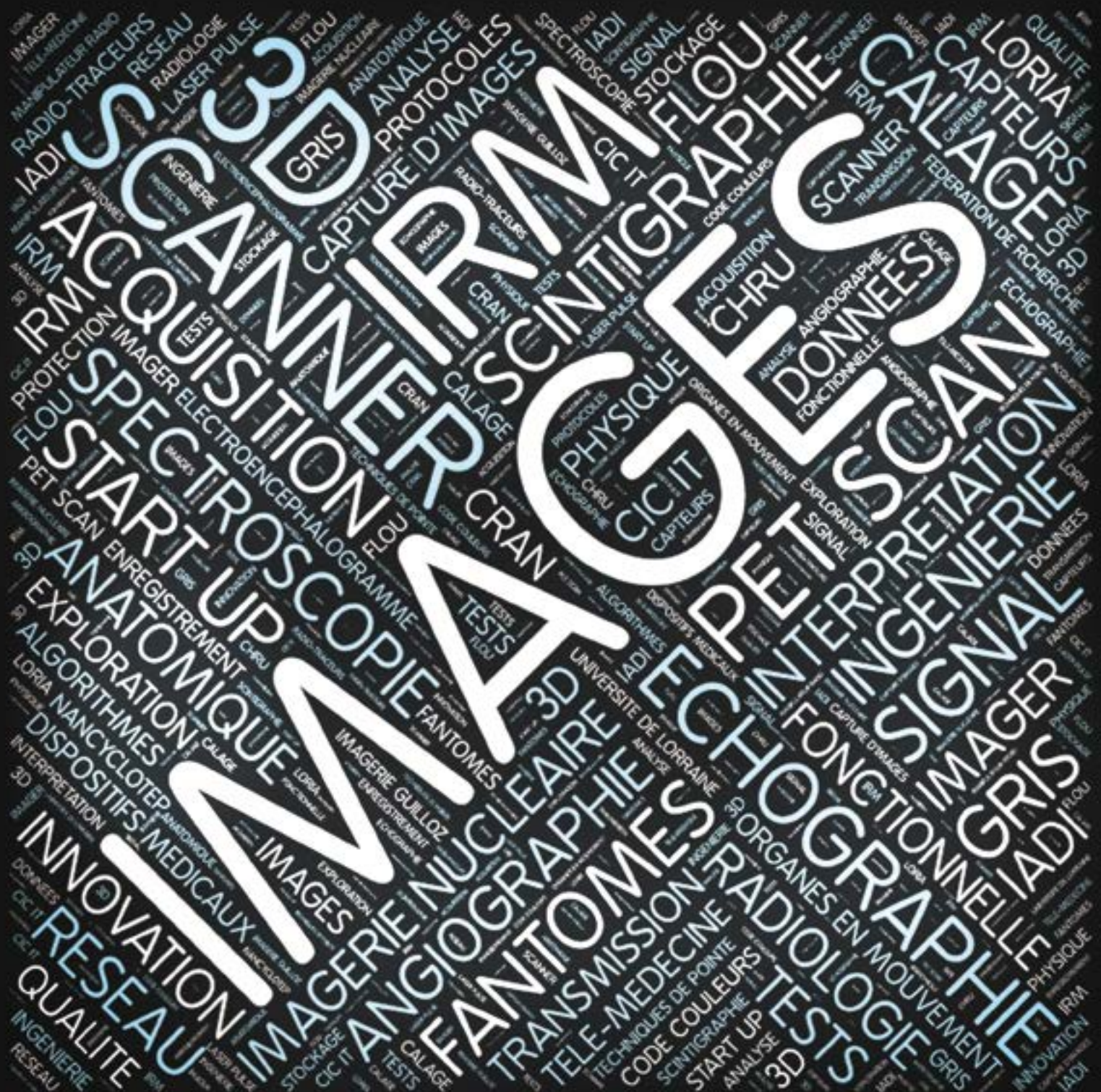


Re.Med.

La Revue de la Recherche Médicale du CHRU de Nancy
<http://recherche-innovation.chu-nancy.fr>

Numéro 3
JUIN 2016



sommaire

p4 CIC-IT :
1/3 de recherche fondamentale,
1/3 d'application pour l'homme,
1/3 de business



p5
Gabriela Hossu,
l'ingénieur ingénier



p6 Émilien Micard,
le développeur polyglotte

p7 Freddy Odille,
le chercheur de perspicacité

p8
IADI,
le labo
en mouvement



p9 Laëtitia Imbert,
une physicienne de qualité



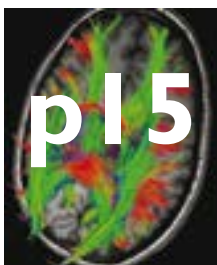
p10 Prostate et rein :
la place majeure
de l'imagerie

p 11
Radiologie
en oncologie :
au carrefour de la
décision médicale



p12-13
Images de
mon cœur

p15

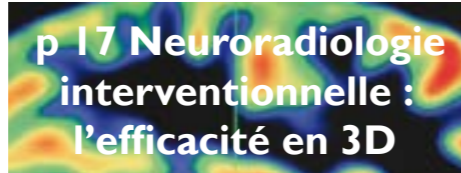


p14 Le placenta,
recherche en organe inconnu...

EEG et IRM :
un mariage
de raison

p 16 Neurologie :
voir ce n'est pas croire !

p 17 Neuroradiologie
interventionnelle :
l'efficacité en 3D



p 19
NANCYCLOTEP-GIE :
un avenir
tout « radiotracé »

p 18
Fatiha Maskali,
le mélange savant

p20
L'ostéo
articulaire
à l'heure de
l'imagerie
fonctionnelle

p 21
Des traiteurs
d'images
qui ont
du CRAN



p 22
Dominique
Dumas,
l'homme qui
fait vibrer
les cellules

p23
Pour voir grand :
la Fédération
BMCT FR3209

éditorial



La recherche en imagerie : un atout majeur au CHRU de Nancy

Parler de la recherche en imagerie sur Nancy, c'est d'abord s'appuyer sur une longue tradition d'excellence clinique, diagnostique et interventionnelle, en radiologie et en médecine nucléaire au cours des dernières décennies, grâce à de remarquables générations d'universitaires et de praticiens.

C'est ensuite considérer que le dynamisme s'est poursuivi dans une recherche active, structurée et reconnue nationalement, qui nous place en visibilité nationale et internationale : unité Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle (IADI-INSERM u947) et CIC-IT centrés sur l'IRM, NANCYCLOTEP-GIE qui met au point de nouveaux traceurs en médecine nucléaire. IADI regroupe les chercheurs orientés vers l'asservissement de l'IRM aux organes en mouvement en association avec la plateforme du CIC-IT, véritable fer de lance de la recherche clinique du CHRU lorsque l'imagerie est impliquée. NANCYCLOTEP-GIE agit en véritable producteur interrégional de radioéléments et comme une plateforme novatrice.

La recherche en imagerie a adopté un aspect résolument multimodal et les exigences en moyens et en personnels qualifiés que cela impose, en termes de ressources humaines et de matériel. La création et la confirmation d'une unité de recherche en imagerie depuis 10 ans ancre Nancy dans le paysage national et international.

Ces plates-formes de recherche, complétées par les plates-formes hospitalières en scanner et échographie, permettent la coordination ou la participation à de nombreux essais cliniques, PHRC nationaux et régionaux, projets innovants, sans oublier l'imagerie expérimentale animale, cellulaire, moléculaire installée à la Faculté. Ces études s'intéressent à différents volets de l'imagerie qui sont détaillés dans ce numéro. L'imagerie contribue elle-même à de nombreux essais animés par des cliniciens : ainsi, en imagerie thoracique et abdominale, ostéo-articulaire ou neurologique, l'imagerie médicale intervient dans une centaine d'essais cliniques. Véritable école de formation, soutenues de longue date par les instances dirigeantes du CHRU, du Grand Nancy et de la Région, les équipes d'imagerie sont une fierté et un facteur majeur d'attractivité nationale.

L'imagerie médicale est un investissement stratégique pour la médecine personnalisée de demain et pour la médecine interventionnelle non (ou peu) invasive.



Re.Med.

La Revue de la **Recherche Médicale** du CHRU de Nancy
<http://recherche-innovation.chru-nancy.fr>

Directeur de la publication : Bernard Dupont, *directeur général du CHRU de Nancy*
Responsable éditorial : Pierre-Yves Marie, *vice-président recherche du Directoire du CHRU de Nancy*
Rédaction : Laurence Verger, *Communication recherche du CHRU de Nancy*
Mise en page : Communication du CHRU de Nancy
Crédit photos : Inserm / Laurence Verger
Contact : l.verger@chru-nancy.fr
Impression : Hélio Service



CIC-IT

1/3 de recherche fondamentale
+ 1/3 d'application pour l'homme
+ 1/3 de business

Le CIC-IT, et sa spécialité IRM unique en France, est labellisé par le Ministère de la santé (DGOS) et l'INSERM.

Le Centre d'Investigation Clinique - Innovations Technologiques du CHRU de Nancy, est le chaînon qui manquait pour transférer une preuve de concept en outil clinique ou en un produit valorisable. Dans ce domaine aussi la recherche a dû faire ses preuves. Or, dans un environnement de moyens financiers restreints, il faut se repositionner, trouver de nouvelles stratégies, se valoriser pour grandir aux niveaux national et européen : une question de survie pour Marine Beaumont, Coordinatrice déléguée.

Créé en 2008, le CIC Innovations Technologiques du CHRU de Nancy est une jeune unité centrée sur le développement méthodologique en IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) pour en accroître les performances diagnostiques. Ses équipes déclinent, sous forme de protocoles, les développements techniques d'acquisition et de traitement d'images, la mise au point de nouveaux capteurs pour les observations, etc. Le CIC-IT met son expertise au service des médecins qui incluent une partie imagerie dans leur recherche. Il collabore régulièrement avec le CIC Plurithématique sur des nouvelles techniques d'acquisition d'images sur les patients (vélocité de l'onde de pouls, perfusion, mesure de la graisse, etc.) comme par exemple lors du Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) inter régional REMI. Il collabore également avec le CIC-Epidémiologie Clinique sur des Projets de Recherche Médico-économique (PRM) comme Uro-IRM pour l'évaluation des conséquences fonctionnelles de l'obstruction urinaire de l'enfant et de l'adulte, ou l'étude THRACE*.

Le CIC-IT valorise les outils développés par le laboratoire sur tout ce qui est imagerie des organes en mouvement. Il développe des équipements qui permettent les acquisitions d'images en IRM en respiration libre. Images, qui une fois reconstruites grâce à l'informatique, donnent des clichés aussi propres que ceux faits en apnée. Les résultats sont en cours de publication et cette technique pourrait désormais être proposée aux patients exclus des examens IRM classiques, comme les personnes atteintes de myopathie par exemple. Récemment, le CIC-IT a obtenu un PHRC national, DRAGET, qui met en avant une technique mesurant le T2 (un paramètre qui caractérise les tissus en IRM) pour la détection du rejet de la greffe cardiaque alors que la 1^{re} publication sur le sujet remontait à 2001. Il a fallu attendre 2015, pour voir le CIC-IT de Nancy coordonner une étude multicentrique afin d'évaluer les outils de post traitement, de transfert et de calibration des données indispensables à l'utilisation clinique de routine.

*THRombectomie intra Artérielle à la phase aiguë d'un accident ischémique Cérébral



Marine Beaumont, m.beaumont@chru-nancy.fr

Le CIC-IT, et sa spécialité IRM unique en France, est labellisé par le Ministère de la santé (DGOS) et l'INSERM. Son atout : mettre à contribution des personnels qui ont l'expertise scientifique dans les dispositifs médicaux et qui travaillent dans le contexte hospitalier. L'IRM est un dispositif médical au potentiel très riche : certaines catégories de patients ne bénéficient pas encore de toutes ses possibilités et de ses techniques récentes. C'est en particulier le cas de l'imagerie cardiaque et de l'IRM de la femme (IRM fœtale, femme enceinte...) concernant des organes qui bougent et qui sont donc plus difficiles à analyser.

En dehors de sa spécialité qui lui permet de disposer d'une IRM, dont 40% de l'utilisation est dédiée à la recherche, le CIC-IT du CHRU de Nancy soutient les investigateurs qui veulent faire de l'imagerie quelle que soit la technique. L'unité de recherche travaille depuis plusieurs années avec des partenaires industriels pour accélérer les étapes de valorisation économique. Pour certaines expertises, le CIC-IT a préféré créer, avec l'équipe IADI, une start-up, baptisée HEALTIS, qui travaille aujourd'hui avec les plus grands groupes développant des dispositifs médicaux. En lien étroit avec le CIC-IT et le laboratoire, cette société teste la compatibilité IRM des Dispositifs Médicaux (DM). Les DM peuvent également être des produits de notoriété mondiale, et ces études de compatibilité, économiquement rentables, contribuent à l'amélioration de la prise en charge des patients.

Gabriela Hossu, l'ingénieure ingénieure



Gabriela Hossu, g.hossu@chru-nancy.fr

L'IRM 3T, installée au CHRU de Nancy sur le site de Brabois, est dédiée à 40% à la recherche en imagerie : un atout pour Gabriela Hossu, ingénieure de recherche au CIC-IT, qui l'utilise régulièrement pour des travaux cliniques ou sur fantômes. Les performances d'une IRM dépassent largement le cadre de l'interprétation d'images anatomiques et permettent, entre autre, la lecture de la composition moléculaire d'un organe, d'un tissu ou de tout autre objet. Une sorte de « biopsie virtuelle » dont l'ingénieure est une spécialiste.

La spectroscopie, nom savant de ces biopsies virtuelles, est une technique difficile à mettre en pratique. Elle requiert du temps, impose des analyses de données avec des logiciels très spécifiques en constante évolution, le tout dans un esprit de collaboration et de partage de connaissances entre l'ingénieure de recherche et le médecin. C'est un mélange savant de traitement de signal, de calculs mathématiques et de statistiques. Son utilisation en neurologie a permis de différencier l'aspect bénin ou malin d'une tumeur, ce qui permet d'aider les radiologues dans leur prise de décision de réaliser, ou non, une vraie biopsie. Cette tendance visant à réduire les actes invasifs sur les patients est d'ailleurs très forte dans la recherche en imagerie.

Dans le même ordre d'idée, et dans le cadre de l'étude TumOsteo coordonnée par le Dr Pedro Teixeira, l'ingénieure s'attache à démontrer que

L'IRM peut s'appliquer aux tumeurs ostéo-articulaires en vérifiant la cohérence des résultats obtenus entre une biopsie réelle et une spectroscopie. Les analyses portent sur plus de 1000 patients volontaires atteints de tumeurs bénignes ou malignes.

L'IRM, « puissante et formidable » pour Gabriela Hossu, est « the » outil pour les observations sur le fonctionnement du cerveau. Visualiser avec précision les zones du cerveau, qui entourent l'endroit où doit intervenir un chirurgien, permet d'améliorer la prise en charge des patients souffrant d'épilepsie ou de tumeur. Pour mettre au point ces protocoles, une grande rigueur s'impose. L'ingénieure doit s'adapter au fait que les zones du cerveau sollicitées sont variables. Par exemple, elles diffèrent selon qu'il est demandé aux volontaires d'énumérer des noms d'animaux commençant par la lettre A ou d'imaginer des êtres correspondant au mot « animaux ». Une variabilité et une complexité qui s'appliquent aussi aux patients comme ceux du service ORL de Nancy chez qui Gabriela étudie plus particulièrement la perte de l'olfaction avec le Pr Roger Jankowski. Une future étude devrait permettre de prédire si un patient atteint de polyposé nasale sera, ou non, capable de récupérer un sens de l'odorat après la chirurgie...

Gabriela Hossu est également engagée avec le Pr Marc Braun dans une recherche originale avec une start-up

nancéenne, Myrissi, issue de l'Ecole Nationale Supérieure d'Agronomie et des Industries Alimentaires. Il s'agit de modéliser le lien entre les odeurs et les couleurs. La technologie repose sur des données rassemblées par des études comportementales menées auprès de 25 000 personnes. Aujourd'hui, Myrissi souhaite obtenir la preuve par l'image de cette corrélation entre odeur et couleur. L'étude s'appuie sur des volontaires installés dans l'IRM à qui on fait inhaler des odeurs pour enregistrer simultanément les zones d'activation du cerveau. Des preuves anatomiques et quantitatives seront apportées démontrant que le cerveau active en même temps les zones cérébrales d'analyse des couleurs et des odeurs. L'étude est financée par la région Lorraine et par des fonds européens FEDER. Les premiers résultats sont attendus pour 2017.

« La spectroscopie, nom savant de ces biopsies virtuelles, est une technique difficile à mettre en pratique. C'est un mélange savant de traitement de signal, de calculs mathématiques et de statistiques. »

Avec son approche d'ingénierie, Gabriela participe, aux côtés des médecins, à la mise au point d'une médecine personnalisée en contribuant à l'amélioration des performances de l'enregistrement des images, de leur interprétation et du choix d'une bonne procédure d'examen adaptée à la bonne personne

Émilien Micard, le développeur polyglotte



Émilien Micard, e.micard@chru-nancy.fr

« La recherche m'attire parce qu'elle est innovante et me permet d'être entouré de gens intelligents et compétents, qui me grandissent, me remettent en question et accroissent mes connaissances. » Ainsi parle Émilien Micard, développeur informatique au CIC-IT du CHRU de Nancy. Son job ? Créer, mettre à jour et entretenir des bases de données et des logiciels de lecture ou de post traitement d'images. Ses interlocuteurs ? Des chefs de projets en recherche clinique, des radiologues, des médecins, des physiciens, des informaticiens, des ingénieurs avec qui il a appris à communiquer pour booker au mieux un protocole de recherche.

Expliquer autrement sa contribution à une étude, c'est là son secret. Pour se faire, Émilien Micard se concentre sur la finalité du projet. Très concrètement il s'agit pour lui de dire au porteur de projet sur quel bouton il aura à cliquer et quelles manipulations il devra faire pour obtenir les résultats escomptés. La partie backstage, c'est-à-dire tout ce qu'il met en œuvre pour y parvenir, il ne le détaille pas plus que nécessaire. Comparant les algorithmes à des « recettes de cuisine » dont les variables seraient les ingrédients, ce développeur de logiciels a des activités très variées plutôt tournées vers l'appliquatif, c'est-à-dire la mise en œuvre de logiciels utilisés pour l'imagerie.

Comparant les algorithmes à des « recettes de cuisine » dont les variables seraient les ingrédients, ce développeur de logiciels a des activités très variées plutôt tournées vers l'appliquatif, c'est-à-dire la mise en œuvre de logiciels utilisés pour l'imagerie.

À son actif, sa contribution à la création de « ArchiMed 3 », un logiciel de centralisation et de stockage des données et des images de recherche. Le logiciel prend en compte la compatibilité et intègre d'autres outils de recherche, comme Matlab, permettant le traitement du signal et de l'image. En cours de développement, il y a aussi le logiciel « Eureka » qui permet le trans-

fert sécurisé de données dans le cadre d'études multicentriques. Jusqu'alors, ces données étaient gravées sur CD, expédiées par la Poste au centre coordonnateur ou au centre stockeur, ce qui posait de nombreux problèmes : rayures, anonymisation partielle, contenu périssable, coût élevé en hommes et en temps pour intégrer les données dans les bases... Bref, peu adapté. « Eureka » donne la main aux centres émetteurs. Grâce à une procédure simplifiée, ils font transiter leurs données, cryptées et dé-identifiées, par Internet jusqu'à Nancy. Le logiciel, actuellement en test, est adapté aux besoins de confidentialité et à la circulation des données dans le strict respect de la réglementation.

Dans ces nombreuses activités, Émilien essaye des choses : une autre façon de parler de « preuve de concept ». C'est une recherche plus fondamentale qui le conduit, guidé par ses collaborateurs, à tester technologie, algorithme et logiciel pour produire des résultats. Par exemple, comment combiner

plusieurs types d'images différentes pour prédire l'évolution d'une pathologie dans le temps ? Ces recherches passent par l'interfaçage de plusieurs logiciels, en vue d'obtenir un résultat pertinent cliniquement. Ou encore, comment reconstruire une image en 3D d'embryons humains à partir de coupes microscopiques de collections embryologiques ? Là, il faut associer différentes techniques et algorithmes de recalage pour assurer la cohérence spatiale entre les coupes. Après plusieurs années d'étude et la contribution de collègues informaticiens et anatomistes, le logiciel « Embryo Slicer » est enfin au point et source de plusieurs communications scientifiques. L'interface utilisateur est en cours d'amélioration et un article scientifique devrait être produit.

Quant à savoir si un jour l'imagerie sera uniquement numérique, Émilien Micard n'a pas de doute : « Ce n'est pas pour demain. Tout simplement parce que le fonctionnement d'un cerveau et d'un logiciel sont très différents. On ne peut pas espérer à court terme qu'une machine soit capable d'autant d'expérience, d'abstraction et d'intuition qu'un être humain et, encore moins, qu'un médecin ou qu'un radiologue. Non ! La seule ambition de toute cette imagerie informatique c'est de donner des outils d'aide au diagnostic qui soit plus précis pour améliorer les soins. »

Freddy Odille, le chercheur de perspicuité



Ce chercheur, ingénieur Inserm-UL (U947), recruté par le CHRU de Nancy en contrat d'interface, a été repéré pour son expertise dans l'amélioration des techniques d'acquisition, de reconstruction et d'analyse d'images. L'objet de toutes ses attentions, c'est l'IRM, particulièrement dédiée au système nerveux central, tumeurs, muscles et cœur. Il lui consacre tout son temps afin de pousser ses performances en particulier sur les organes en mouvements et veut se servir des sciences dures pour anticiper les diagnostics et améliorer la vie des patients.

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, ce n'est pas d'un simple coup d'œil qu'un médecin radiologue obtient des informations précises, car sa lecture des images médicales reste subjective. L'imagerie produit beaucoup de données complexes à analyser et la tendance de la recherche dans la spécialité est au développement d'outils informatiques pour quantifier les résultats et simplifier leur analyse. Des objectifs sur lesquels se concentrent médecins, radiologues et ingénieurs.

À Nancy, Freddy Odille fait partie du programme national de recherche FIGHT-HF (combattre l'Insuffisance Cardiaque), pour lequel il étudie la mise au point d'une imagerie des facteurs responsables des troubles du rythme cardiaque. Ce chercheur en imagerie a pour vocation de créer les outils informatiques nécessaires pour extraire des IRM une information plus précise, plus pointue et accessible sous forme d'images et de tableaux de données. Il a développé, à partir d'archives IRM de patients susceptibles de faire des arythmies, un programme informatique. Ils reconstruisent, en 3D, le cœur de chaque patient et ses cavités internes où un code couleurs représente la position des cicatrices de ses infarctus, causes, selon les médecins, des arythmies et des problèmes de circulation du flux électrique dans l'organe.

Les cardiologues pensent, en effet, que les victimes d'arythmies graves, pourraient être dépistées plus précocement. Grâce à de récents progrès, des cathéters introduits dans leur cœur peuvent détruire les foyers d'arythmies après une localisation précise en imagerie. L'accès des patients à cette procédure est encore limité. Pour prévenir des accidents, les cardiologues peuvent implanter un défibrillateur cardiaque qui « choque » le muscle cardiaque en cas de besoin. En lien avec le fabricant Schiller Médical, l'équipe de cardiologie interventionnelle du Pr Christian de Chillou, à Nancy et le

centre de recherche de Bordeaux, Freddy Odille s'intéresse donc à l'électro imagerie. Il voudrait mettre au point un capteur radiographique permettant de faire un ECG (électrocardiogramme) en haute définition en même temps qu'un examen IRM. Ambition affichée : mesurer l'activation électrique intracardiaque à l'extérieur du thorax pour limiter l'usage du cathéter à la phase de traitement, et aussi, pour éviter l'implantation trop systématique du défibrillateur cardiaque. À terme, ce programme, qui suscite un vif intérêt médical et économique, devrait aider la prise en charge des pathologies cardiaques difficiles à diagnostiquer, comme la mort subite.

Freddy Odille mène une autre étude sur l'IRM mammaire, reconnue comme une excellente technique diagnostique, car permettant de repérer, classer et différencier les différents types de lésions cancéreuses du sein. Mais l'examen est difficile car il oblige la patiente à rester couchée sans bouger sur le ventre pendant une trentaine de minutes. En collaboration avec le radiologue Philippe Henrot, de l'Institut de Cancérologie de Lorraine, la recherche porte sur la réalisation d'une IRM plus performante, plus confortable et plus courte. Techniquement, c'est un énorme challenge car les images sont enregistrées alors que le torse est animé de mouvements respiratoires. Freddy Odille réfléchit à l'élaboration d'algorithmes capables de stabiliser les images.

En bon ingénieur, Freddy Odille fait donc en sorte que les images soient les plus précises et les plus justes possibles. Son travail se partage entre l'ordinateur et l'acquisition de données sur l'IRM où il teste les nouveaux protocoles. La première étape de l'expérimentation se fait sur ce que les chercheurs appellent des « objets fantômes » de manière à anticiper et à découvrir les premières études chez les patients. Ça vous étonne ?

L'imagerie produit beaucoup de données complexes à analyser et la tendance de la recherche est au développement d'outils informatiques pour quantifier les résultats et simplifier leur analyse.



IADI, le labo en mouvement



Jacques Felblinger, j.felblinger@chru-nancy.fr

Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle

Labellisé Inserm depuis 2009, IADI développe des techniques et des méthodes pour améliorer l'imagerie des organes en mouvement. Il intervient dans des domaines variés : la physique de l'acquisition des images, l'IRM, le traitement du signal et de l'image, la méthodologie et les validations cliniques. « **Notre job c'est de transformer une image floue en image nette** » résume son patron Jacques Felblinger.

Spécialité du laboratoire

C'est l'imagerie des organes qui bougent sur un être humain lui-même en mouvement. Le principe de base est de mettre au point une sorte de stabilisateur d'image compatible avec l'IRM. Le secret : la conception de capteurs spécifiques. Jacques Felblinger explique « **Avec des calculs mathématiques et de la physique, nous modélisons le mouvement et nous pouvons corriger le flou au moment de l'acquisition de l'image.** »

Imagerie améliorée

Améliorer l'imagerie des organes en mouvement pour accélérer et faciliter la compréhension de leur fonction : c'est l'objectif du laboratoire installé au CHRU de Nancy et qui dispose d'un temps recherche dédié sur une IRM. Les spécialités sont principalement l'imagerie cardiaque, rénale et hépatique. « **Mon métier c'est les maths, la physique et la technologie. L'application de cette expertise pour l'instant, c'est le cœur et le rein, mais ça peut être le larynx, le placenta, le cerveau, le sein, les tumeurs osseuses, ...** » détaille Jacques Felblinger.

Healtis

C'est une start up spécialisée dans la sécurité des patients et du personnel en environnement d'IRM. Créée en 2012, à partir du laboratoire IADI, elle évalue les interactions entre l'IRM et les DM. Elle accompagne les concepteurs lors du développement de produits, forme le personnel à la sécurité dans l'environnement IRM et permet d'accélérer les délais de validation. « **Mon objectif c'est de développer des start up autour d'IADI. Il faut occuper la zone grise entre public et privé par des sociétés macroscopiques. Il faut initier des nouveaux modèles de fonctionnement et d'organisation de la recherche qui pourront essaimer, créer de l'emploi et recruter les meilleurs chercheurs** », argumente Jacques Felblinger.

Coordonnées

IADI - Bâtiment Recherche - RDC - Rue du Morvan
54541 Vandœuvre-lès-Nancy
www.iadi-nancy.fr

Leadership

Créer des Dispositifs Médicaux (DM) passe par des étapes précises : conception du produit, expérimentation sur des objets fantômes (objets test comme des bouteilles d'eau pour les organes en mouvement), rédaction de protocole, expérimentation sur des volontaires sains et enfin validation des tests. Nancy a été pionnier et occupe une place prépondérante dans l'imagerie des organes en mouvement. Un leadership lié au regroupement « sous le même toit » de la recherche fondamentale et clinique et, aussi, au travail étroit mené par IADI avec les industriels, par exemple, l'entreprise Schiller pour l'électrocardiogramme (ECG).

RHU « Fight HF »

IADI gère la partie imagerie de ce projet de Recherche Hospitalo-Universitaire (RHU). Dans ce projet IADI ambitionne de coupler l'imagerie de l'activité électrique et de l'activité mécanique du cœur. Aujourd'hui pour avoir ces informations, le patient passe par l'électrophysiologie interventionnelle : un examen par cathéter qui dure 4 à 5 heures. « **Nous voudrions faire ces mesures de l'extérieur du corps en associant l'ECG et l'IRM pour élaborer une première cartographie cardiaque. L'idée, c'est la mise au point d'un capteur perfectionné tenant compte du mouvement, de la composition des tissus et de l'anatomie cardiaque.** »

Projet fou

Avec l'Institut de Cancérologie de Lorraine, IADI réfléchit à la conception d'un équipement qui pourrait révolutionner la mammographie des jeunes femmes particulièrement exposées au cancer du sein en vue de faciliter le dépistage et le suivi. La technique validée sur des fantômes doit être maintenant testée sur des femmes volontaires. « **Aujourd'hui l'innovation médicale est bridée. Face à la mondialisation, il faut être innovant, c'est-à-dire en avance. Il y a une énorme compétition et il faut penser à ce qui n'existe pas encore. Il faut être visionnaire, être un peu fou !** » conclut le patron d'IADI.

Laëtitia Imbert, une physicienne de qualité

Son expertise pointue, elle l'a acquise à travers des cursus multiples qui l'ont conduite du Baccalauréat Scientifique, à la Faculté des Sciences, en passant par l'ingénierie biomédicale, suivi d'une formation théorique à l'Institut National des Sciences et Techniques Nucléaires à Saclay afin d'y décrocher le DQPRM (Diplôme de Qualification en Physique Radiologique Médicale) avant de conclure par une formation pratique à laquelle elle a ajouté un Doctorat. Une véritable fission de savoirs scientifiques qu'elle met au service des contrôles qualité des dispositifs médicaux de médecine nucléaire au CHRU de Nancy.



Laëtitia Imbert, l.imbert@chru-nancy.fr

En Médecine Nucléaire, Laëtitia Imbert est au centre du triangle formé par le médecin, le manipulateur en électro-radiologie médicale et les appareils d'imagerie. Réglementairement, elle veille à la qualité des équipements, des protocoles d'acquisition et de reconstruction des images et aussi à la radioprotection des patients en optimisant les activités injectées selon le principe ALARA « As Low As Reasonably Achievable ».

La recherche clinique en imagerie nécessite des contrôles de qualité très poussés pour répondre aux demandes des promoteurs et à la législation sur la recherche. Ceci implique la réalisation de tests spécifiques et de dossiers de demande d'autorisation à l'Autorité de Sûreté Nucléaire pour l'utilisation de tout nouveau radiotracteur, ainsi qu'une analyse très précise des conditions d'exposition et de radioprotection : trajet de la source radioactive du site de préparation à celui de l'injection au patient, évaluation de l'exposition pour le personnel, gestion des déchets, etc. L'ensemble des professionnels concernés doit être formé aux procédures spécifiques de chaque nouvelle étude.

Dans cette médecine de haute technologie, Laëtitia Imbert a aussi une deuxième vie, en tant que chercheuse en imagerie expérimentale et clinique, avec l'objectif d'optimiser les protocoles d'enregistrement et d'analyse des images. C'est elle qui teste, affine et « programme » les appareils sur des objets fantômes fabriqués spécifiquement pour cela et ressemblant parfois à des organes. De plus en plus souvent, ils sont numériques dans des expériences où tout est virtuel et modélisé sur ordinateur. Ceci permet de tester un grand nombre de paramètres ainsi que les situations les plus inhabituelles.

La recherche clinique en imagerie nécessite des contrôles de qualité très poussés pour répondre aux demandes des promoteurs et à la législation sur la recherche.

Ces études de modélisation, dites « in-silico », ont été appliquées à de nouvelles « caméras à semi-conducteurs » qui sont utilisées pour faire des examens cardiaques. Elles ont alors aidé à déterminer les paramètres optimaux pour améliorer le contraste et la résolution spatiale des images tout en divisant par trois l'exposition des patients. Le nouveau défi pour Laëtitia Imbert

est aujourd'hui d'appliquer ses compétences à l'optimisation d'autres caméras, encore plus novatrices, et qui utilisent aussi des détecteurs à semi-conducteurs. Elles serviront pour analyser l'ensemble du corps humain.

La spécialité de la jeune scientifique, c'est la physique. Son choix du milieu médical hospitalier a été déterminé par l'opportunité de travailler avec des professionnels de santé et aussi par la possibilité d'être en contact direct avec les patients. Le CHRU de Nancy s'est imposé à elle grâce à son service de médecine nucléaire doté de matériels performants et à ses acteurs très impliqués pour mener à bien des protocoles ambitieux.

Prostate et rein : la place majeure de l'imagerie



Michel Claudon, m.claudon@chru-nancy.fr

L'échographie, le scanner et l'IRM font l'objet de grands programmes de recherche pour élargir leurs potentiels en cancérologie, en particulier pour les cancers touchant la prostate ou le rein. La prostate est à l'origine d'un cancer très fréquent car à 70 ans, la plupart des hommes ont un ou deux microfoyers cancéreux dont un faible pourcentage seulement se développe de façon agressive. D'où la question de l'intérêt de son dépistage systématique comme pour les cancers du sein ou du colon. Ce dépistage est en fait très fréquent en pratique clinique courante. Il existe aujourd'hui tout un arsenal diagnostique et thérapeutique pour le mettre en évidence précocement, favoriser des traitements locaux et en améliorer le pronostic. Explications de Michel Claudon, radiologue, Président de la Commission Médicale d'Établissement du CHRU de Nancy.

« L'examen clinique classique de la prostate de fait par le toucher rectal, mais cet examen a une sensibilité médiocre, car les tumeurs latérales, antérieures ou de petite taille lui échappent. Le dépistage individuel repose surtout sur le dosage sanguin des PSA (Prostatic Specific Antigen), une molécule dont un taux élevé peut traduire soit un cancer, soit d'autres anomalies bénignes. Classiquement, si le taux de PSA est élevé, l'urologue pratique, sous échographie endo-rectale et après anesthésie locale, 12 biopsies faites au hasard dans les différents secteurs de la prostate. Les résultats sont donc aléatoires. La pratique se modifie progressivement grâce aux performances de l'IRM, avec en particulier des images de la diffusion de l'eau dans les tissus, car cette diffusion est d'autant plus réduite que le cancer est agressif. Au CHRU de Nancy, nous faisons une IRM avant toute biopsie de la prostate et pour guider précisément les biopsies sur les zones suspectes, nous fusionnons ces images avec l'image échographique en temps réel.

C'est une initiative locale ?

Non, nous le faisons dans le cadre d'une recherche nationale, via un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC), baptisée « MRI First » qui se termine et dont nous attendons les conclusions. Il implique 16 centres en France et est coordonné par un radiologue des Hospices Civils de Lyon, Olivier Rouvière. Il s'agit d'évaluer la place de l'IRM pratiquée avant toute biopsie. Si les attendus se confirment, la pratique généralisée de l'IRM pourrait améliorer la détection des cancers de la prostate, d'où un gain de temps dans la prise en charge de certains patients. Cela devrait faciliter aussi la réalisation de traitements locaux, comme la curiethérapie, la radiothérapie ou le HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) qui consiste à détruire la tumeur avec des ultrasons focalisés. L'objectif est aussi une amélioration de la qualité de vie des patients, notamment pour la préservation des fonctions urinaire et sexuelle.

Pour le cancer du rein, l'imagerie joue aussi un rôle déterminant ?

Le scanner, et souvent aussi l'IRM, sont nécessaires pour mieux caractériser une lésion rénale (morphologie, vascularisation, présence de graisse) mais aussi pour optimiser la prise en charge du patient, entre suivi simple, par surveillance régulière et traitement par chirurgie ou radiologie interventionnelle. Nous ciblons aussi l'insuffisance rénale, une pathologie aux causes multiples. La méthode d'imagerie de référence pour mesurer le fonctionnement rénal reste, jusqu'à présent, la scintigraphie : une technologie faiblement irradiante.

À Nancy, nous avons engagé une recherche dans le cadre d'un programme STIC (Soutien aux Techniques Innovantes et Cou-teuses) pour déterminer si, dans certains cas, l'IRM pourrait remplacer cette scintigraphie. Nous avons publié en 2014 une étude, associant 14 centres universitaires français et montrant qu'il y avait globalement une équivalence entre les deux méthodes. Nous poursuivons nos travaux avec une étude menée sur un nouveau scanner très performant, installé récemment à Nancy. Ce scanner permet d'accélérer l'exploration grâce à l'acquisition simultanée de multiples coupes couvrant les deux reins en moins d'une seconde, le tout à très basse dose de rayons X. Nous allons l'utiliser pour essayer de déterminer si ce scanner suffit pour faire un bilan rénal fonctionnel et morphologique complet, en particulier chez les donneurs volontaires de rein avant transplantation rénale. »

Réf : 56672 - Date de prise de vue : 20/10/10 - Mentions obligatoires : Inerm/Roubranski, Morad - Titre : Cancer de la prostate

Radiologue en oncologie : au carrefour de la décision médicale



Valérie Laurent, v.laurent@chru-nancy.fr

Valérie Laurent parle de son métier avec enthousiasme : radiologue en cancérologie, elle exerce à Brabois au CHRU de Nancy. Rigueur, précision et expertise sont le corolaire de son savoir-faire. Elle dialogue avec les cliniciens, les techniciens et les physiciens pour, sans cesse, améliorer les performances des scanner et IRM. Des technologies d'imagerie de plus en plus sophistiquées et de plus en plus associées pour mieux anticiper les diagnostics et améliorer les traitements, tout en réduisant l'exposition des patients aux rayonnements ionisants.

« Les imageurs, les radiologues sont des prestataires au service des cliniciens. Pour évaluer la réponse des tumeurs à des nouveaux traitements, les critères que nous apportons se complexifient. Initialement, il s'agissait d'évaluer la taille des lésions cancéreuses, aujourd'hui nous étudions leur densité, leur perfusion, ... Nous travaillons sur des critères objectifs, sur des mesures et pas sur l'interprétation des images. Dans ce cadre, nous contribuons aussi à l'amélioration de la prise en charge des patients dans diverses spécialités (hématologie, hépato gastroentérologie, pneumologie, endocrinologie ou urologie). Nous sommes à la base de toutes les stratégies qui vont être décidées pour eux. Travailler en confiance avec les cliniciens est fondamental car, à partir de l'étude des images, notre responsabilité est énorme, en oncologie plus que dans toute autre spécialité.

Sur quoi repose une communication efficace avec les cliniciens ?

Il faut que, dans nos spécialités respectives, nous connaissions

très bien les problèmes et les limites de chacun. Comment faire ? En participant aux Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP). À force d'échanger ensemble, nous comprenons nos difficultés mutuelles, les choix qui s'imposent. Ainsi, nous sommes force de proposition et c'est probablement là une des grandes richesses du CHRU.

La tendance aujourd'hui est à la combinaison de différentes techniques d'imagerie...

Chacune a ses atouts. L'IRM n'est pas un super scanner et le scanner n'est pas remplaçable par l'IRM. La Pet CT (imagerie hybride), principalement utilisé en oncologie, est aussi complémentaire de ces technologies. Toutes les informations apportées par chaque technique permettent

« Nous travaillons sur des critères objectifs, sur des mesures et pas sur l'interprétation des images. »

soit une meilleure caractérisation des tumeurs, soit une évaluation plus efficace de la réponse au traitement.

À Nancy, nous souhaiterions enrichir notre plateforme

avec un PET MR qui combine l'imagerie du PET et de l'IRM. Cet équipement est le must actuellement pour avoir une évaluation de la réponse au traitement après radiothérapie, pour la détection et la caractérisation des lésions. S'en servir impose de disposer d'une équipe experte en médecine nucléaire, en radiologie, en radiothérapie, en physique, et qui travaille en interface... C'est le cas ici !

Est-ce que cette expertise du CHRU rayonne ?

Nous réalisons des examens pour des patients de toute la Lorraine. Cette maîtrise de techniques avancées nous permet aussi d'intégrer des essais cliniques nationaux et internationaux, une cinquantaine en cours actuellement. En particulier, sur la perfusion

des tumeurs hépatiques et rénales. L'analyse de l'arrivée du produit de contraste dans les lésions se fait par le scanner quasiment en temps réel avec ses images contrastées. Elles

permettent de détecter sur des organes en mouvements comme le foie, la prostate ou le rein, des différences structurales au sein d'une tumeur. En clair, nous mesurons les variations de leurs composantes sanguines et tissulaires avant et après traitement. L'imagerie paramétrique ainsi obtenue permet de compléter les données de l'imagerie morphologique.

Nous sommes impliqués dans tous les PHRC nationaux sur le foie ou le pancréas et nous incluons beaucoup de patients dans le cadre des pathologies hépato-bilio-pancréatiques. Le CHRU de Nancy est le 3^e centre d'inclusion au niveau national pour SARAH, une étude collaborative coordonnée par le Pr Valérie Vilgrain de l'Hôpital de Beaujon (APHP) sur le Carcinome Hépato Cellulaire (CHC), un type de cancer du foie fréquent en cas de cirrhose. La possibilité de pouvoir proposer aux patients l'inclusion dans ces protocoles de recherche clinique permet aussi de leur garantir l'accès aux traitements les plus récents et les plus innovants. »

Images de mon cœur

S'il est une spécialité qui fédère au service des patients toutes les technologies de l'imagerie, c'est bien la cardiologie. En témoignent, les cardiologues Christine Selton-Suty et Olivier Huttin ainsi que le radiologue Damien Mandry du CHRU de Nancy. D'une même voix, ils affirment que l'échographie, le scanner et l'IRM cardiaques sont indispensables pour poser les diagnostics et améliorer la prise en charge des pathologies. Entre elles, pas de course effrénée à la concurrence, tout au plus une saine émulation, mise au service de l'évolution d'une imagerie de plus en plus performante et qui empreinte même aux connaissances de l'aérospatiale...

« Imager le cœur, c'est difficile parce qu'il bouge et vite ! C'est probablement l'organe qui est le plus exigeant en terme d'exploration en imagerie à cause de ce mouvement rapide. Il faut prendre son temps, il faut de l'expertise, il faut des équipements et une expérience certaine des manipulateurs qui font les images et des cardiologues qui les interprètent » reconnaissent-ils unanimement. « Pour un même cœur, nous pouvons avoir besoin d'une échographie, d'une IRM et d'un scanner. Chaque examen apporte des informations qui se complètent. C'est un tout dont le cardiologue fait ensuite la synthèse pour le patient. Toutes les techniques avec leurs évolutions en clinique, se nourrissent des autres.

En quoi l'échographie cardiaque est-elle une imagerie essentielle ?

Christine Selton-Suty : C'est la technique la plus simple, la plus accessible. Depuis qu'elle existe, la recherche sur cet outil a permis de considérablement développer ses possibilités. L'échographie standard permet de voir la morphologie du cœur. Associée au Doppler, elle ouvre sur l'analyse de tous les flux sanguins. Désormais aussi, nous tirons des informations des mouvements des parois du cœur à travers la mesure, non seulement, de leur vitesse en Doppler tissulaire, mais aussi de leur déformation, par la mesure du « strain ». Apparue récemment, la technique dite « du speckle tracking » analyse l'image du tissu cardiaque en mouvement. Elle ne cesse de s'étendre en cardiologie et a prouvé son intérêt à la fois pour le diagnostic et en valeur pronostique.

Une autre technique est en grand développement aussi : l'échographie tri dimensionnelle qui offre des qualités d'images superbes. Elle permet de faire de la morphologie, du fonctionnel, de l'imagerie de strain en 3D, des études de volumes, de Fractions d'Ejection (pourcentage d'éjection du sang contenu dans une cavité cardiaque lors d'un battement) et ceci, aussi bien sur le ventricule gauche, partie la plus importante du muscle pour son rôle de pompe mais aussi sur le ventricule droit. Les images obtenues en 3D par voie transoesophagienne sont d'une qualité impressionnante et permettent une analyse fine des valves cardiaques, par exemple, pour guider le chirurgien.

L'échographie, outil de dépistage, fonctionne sur la base des ultra-sons qui ont une accessibilité que ni l'IRM, ni le scanner, ne pourront jamais égaler. C'est un examen de première

intention à partir duquel le cardiologue va déterminer s'il y a besoin d'un examen complémentaire, scanner ou IRM, en fonction des pathologies auxquelles il est confronté. La mauvaise échogénicité (des patients chez qui on ne peut pas bien voir en échographie) reste la principale limite de cette technique.

Vers quoi évolue l'imagerie cardiaque ?

Olivier Huttin : Face à cet organe qui bouge, l'échographie permet l'analyse du mouvement, ce qui est un peu plus difficile en IRM et scanner. Je rapprocherais le scanner cardiaque de la coronarographie, cet examen qui permet de visualiser les artères coronaires qui irriguent le cœur, et l'IRM de l'échographie pour la caractérisation du muscle lui-même.

Nous développons par ailleurs l'échographie de stress, qui se rapproche de la scintigraphie (imagerie de médecine nucléaire), pour visualiser le comportement des parois cardiaques lors d'un stress physiologique ou médicamenteux. Après avoir fait un premier examen chez le patient au repos, nous pratiquons une échographie d'effort ou une échographie de stress pharmacologique s'il y a injection d'un médicament, la dobutamine, qui accélère le cœur. C'est la comparaison des résultats au cours de l'augmentation de la fréquence cardiaque qui nous permet de faire une évaluation diagnostique sur la capacité du cœur à s'adapter au stress de la vie quotidienne. Par rapport au stress pharmacologique, l'échographie d'effort, le CHRU de Nancy étant le seul à en être équipé dans le Grand Est, a l'avantage de reproduire une situation physiologique.

Une des pathologies dans laquelle l'imagerie a un intérêt majeur, et sur laquelle Nancy est très à la pointe, c'est l'endocardite infectieuse (infection du cœur et des valves cardiaques). Dans ce type de pathologie, l'échographie par voie transoesophagienne, qui peut être faite aussi en 3D, apporte des renseignements sur l'atteinte cardiaque. Il faut parfois compléter ce bilan par un scanner cardiaque notamment en présence de prothèses valvulaires. Enfin, nous faisons de plus en plus de PET Scanner, surtout chez les patients porteurs de matériel possiblement infecté (prothèses, pace maker, défibrillateur), puisque la valeur de cette technique d'imagerie est maintenant reconnue dans les critères diagnostiques.

L'endocardite infectieuse illustre parfaitement l'approche dite multimodale en imagerie cardiaque (ultrasons, rayon X et médecine nucléaire) avec la collaboration de tous les acteurs et experts du domaine réunis sur un même site.

Olivier Huttin, o.huttin@chru-nancy.fr

Christine Selton-Suty, c.suty-selton@chru-nancy.fr

Damien Mandry, d.mandry@chru-nancy.fr

« Pour un même cœur, nous pouvons avoir besoin d'une échographie, d'une IRM et d'un scanner. »

Pourquoi insistez-vous sur la complémentarité de ces techniques d'imagerie cardiaque ?

Damien Mandry : Par exemple, si l'on prend deux patients qui ont, d'un point de vue morphologique, la même sténose, qui est un rétrécissement sur une artère, et bien, l'un aura une conséquence, l'autre pas. Il nous faut donc des techniques d'échographie d'effort, de scintigraphie d'effort, d'IRM de stress, de scanner de stress... pour le constater, le comprendre et trouver les solutions adaptées.

De nos jours, nous faisons aussi, en recherche avancée, de la dynamique des fluides sur les images. Certaines données viennent de l'aérospatiale avec des modèles mathématiques appliqués à des utilisations médicales. Concrètement, il est possible de conclure à une souffrance du muscle cardiaque, en amont ou en aval, en se basant sur une conformation de rétrécissement de la lumière du vaisseau !

Nous allons de plus en plus vers « l'histologie virtuelle » qui nous donne des informations sur la biologie des tissus. Mais il y a encore du travail pour que ces outils technologiques permettent de bien comprendre les pathologies cardiaques.

Est-il possible d'envisager un jour une technique d'imagerie cardiaque unique qui permettrait de tout faire en même temps ?

Damien Mandry : Le CHRU est un des plateaux techniques de référence réunissant des investissements d'imagerie lourds. Il y a une émulation entre ces différentes techniques et surtout une grande complémentarité, ce qui nous permet d'élaborer et de participer à des projets de recherche nationaux et internationaux pouvant, par la suite, être diffusé vers la médecine de ville.

L'expérience nous le prouve : chaque fois que l'on a dit qu'une technique d'imagerie allait enterrer une autre, comme on a prétendu que l'IRM allait tuer le scanner, et bien cela n'a fait que la faire progresser encore. Non, il n'y a pas de technique unique en vue pour l'instant. Seule donnée immuable, c'est que l'imagerie est centrale dans le diagnostic cardiaque. Ce qui est essentiel, c'est le choix de la ou des bonnes techniques pour aboutir au juste diagnostic, au bon moment et pour la bonne personne. »

Le placenta, recherche en organe inconnu...

interview



Olivier Morel, o.morel@chru-nancy.fr

« Pendant la grossesse, le placenta est comme un organe greffé à la mère, un organe au patrimoine génétique pour moitié différent du sien, et pourtant, il n'est pas rejeté ! Plus étonnant : il en va de même en cas de dons d'ovocytes, alors que le patrimoine génétique du placenta est alors totalement étranger à celui de la mère. Cette greffe est partout tolérée sans qu'il soit besoin d'administrer d'immuno-suppresseurs.

En quoi le placenta est-il difficile à étudier ?

D'abord, dans les cultures occidentales, le placenta est jeté après la naissance. Pendant longtemps, il n'a donc suscité que pas ou peu d'intérêt, en recherche en particulier. Ensuite, après la délivrance, son anatomie générale est modifiée (un peu comme une éponge). Sa structure histologique est extrêmement complexe et beaucoup plus difficile à étudier qu'il n'y paraît. Enfin, en cours de grossesse, la majorité des techniques d'imagerie ou d'explorations fonctionnelles sont inutilisables puisqu'aucun risque ne peut être pris pour le fœtus.

Vos recherches portent sur quoi ?

Le retard de croissance intra utérin et la pré-éclampsie qui sont les principales pathologies survenant quand le rôle « de filtre actif » joué par le placenta est défaillant. Ce sont les 1^{res} causes de

Le chef du pôle de gynéco obstétrique du CHRU est, avec son équipe, un des pionniers de l'imagerie sur l'un des organes les plus complexes qu'il soit. Il remplit le rôle des poumons, des reins, du foie, en plus d'être un bouclier immunologique entre la mère et le fœtus. Pourtant, scientifiquement, le placenta reste un des organes les moins bien connus alors qu'il est primordial pour la vie. Aujourd'hui, il est en effet admis, qu'au-delà des risques immédiats de complications majeures de la grossesse, une **dysfonction du placenta peut amener au développement de pathologies à l'âge adulte ou favoriser les pathologies du vieillissement (diabète, hypertension, maladies cardiovasculaires).**

« Avoir l'idée d'une étude signifie avoir la chance d'être dans un certain contexte hospitalier avec les moyens qui permettent, à un moment donné, de se poser les questions pour avancer. »

éviter une mort fœtale in utero. La pré-éclampsie, c'est une forme d'intolérance placenta-mère qui peut aboutir au risque de décès maternel. C'est pourquoi, nous étudions le fonctionnement placentaire avec des techniques comme l'échographie 3D, l'échographie de contraste et l'IRM fonctionnelle.

Avec le CHR de Metz / Thionville nous lançons un protocole pour étudier les stades les plus précoces de l'insertion placentaire au niveau de la vascularisation. En parallèle, nous contribuons à EVUPA, une étude financée par le CHRU, qui a pour but d'étudier la vascularisation placentaire en cas de retard de croissance ou de pré-éclampsie. L'espoir, c'est, d'ici 2020, de mettre au point des tests de dépistage des dysfonctions placentaires au 1^{er} trimestre de grossesse (comme ceux de la trisomie 21) pour développer des traitements préventifs ou aptes à stopper la maladie, ainsi que des tests prédictifs d'évolution de la maladie à des stades plus tardifs.

Menez-vous des recherches sur les outils d'imagerie ?

Avec le CIC-IT et l'équipe Inserm IADI, nous travaillons sur l'échographie 3D, qui permet de visualiser tout le volume du placenta et l'ensemble de sa vascularisation. Nous étudions comment modéliser en virtuel la ramification des vaisseaux intra placentaires. Aujourd'hui, il n'en existe aucun modèle et nous ignorons si le type d'arborisation peut avoir un impact sur le fonctionnement du placenta ou si sa configuration est corrélée à des dysfonctionnements placentaires. L'IRM est également un outil d'avenir pour l'étude fonctionnelle de la gestation.

Êtes-vous un visionnaire ?

Non, la recherche ne m'appartient en aucune façon : avoir l'idée d'une étude signifie avoir la chance d'être dans un certain contexte hospitalier avec les moyens qui permettent, à un moment donné, de se poser les questions pour avancer. L'opportunité, c'est de se trouver dans un établissement avec une activité clinique telle, qu'elle permet de recruter suffisamment de patients et de disposer d'équipements adaptés. On peut être moteur d'une recherche à titre individuel, mais rien ne peut être réalisé sans un environnement humain et matériel propice. »

EEG et IRM : un mariage de raison

Neurologue et neurophysiologiste, Louise Tyvaert est arrivée en Lorraine en septembre 2014, après deux ans passés à l'Institut neurologique de Montréal réputé pour ses spécialités en épilepsie (soins, recherche, chirurgie et imagerie). La renommée européenne de la neurologie nancéienne, et en particulier l'épileptologie, l'a convaincue, ainsi que la forte volonté locale de faire progresser la recherche dans les neurosciences.

interview



Louise Tyvaert, l.tyvaert@chru-nancy.fr

« L'Electroencéphalogramme (EEG) est une forme d'imagerie fonctionnelle, basée sur l'analyse de l'électricité émise par l'activité neuronale, mais moins précise spatialement que l'IRM fonctionnelle qui observe le cerveau en entier (profondeur, superficie) et permet d'identifier, au millimètre près, les structures qui sont mobilisées lors d'une activité cérébrale donnée.

Pourquoi maintenir l'EEG si l'IRM est mieux ?

L'IRM montre l'activité hémodynamique et métabolique du cerveau, c'est-à-dire la variation, toutes les 6 secondes environ, du débit sanguin et de la consommation en oxygène. Il s'agit d'une image un peu ralentie du fonctionnement cérébral car l'activité neuronale se joue à la microseconde comme le montre l'EEG. D'où l'intérêt de coupler les deux techniques. Concrètement, le patient dans l'IRM porte sur la tête des électrodes compatibles avec le champ magnétique. La technique, appelée EEG IRMf, est utilisée dans une vingtaine de centres au monde. Si la France est équipée, elle est peu utilisée car elle impose de nombreux personnels et du temps. J'ai enrichi ma formation de neurologue à Montréal avec cette approche d'imagerie multimodale et nous souhaiterions développer cette plateforme à Nancy, enrichie d'un système permettant de contrôler les mouvements des patients en examen IRM et d'un appareil de stimulation électrique corticale pour explorer les effets de neuromodulation.

Autre technique qui vous intéresse le « tenseur de diffusion » ?

C'est une autre forme d'imagerie qui permet d'identifier, de mesurer, de quantifier l'ensemble des fibres qui relient les neurones entre eux. Une sorte de carte d'identité de la structure du cerveau propre à chaque personne. J'ai développé, à partir de cette technique de mesure, une méthode d'analyse, le connectome haute densité, qui met en images ces milliards de fibres. Couplé à des supports mathématiques et statistiques, nous en extrayons les organisations spécifiques du cerveau. C'est particulièrement précieux pour les patients épileptiques, et ceux atteints d'autres pathologies neurologiques (maladie de Parkinson par exemple). En identifiant les anomalies de la structure cérébrale en lien avec la pathologie, cette technique nous permettra d'optimiser le choix des soins (médicaments, chirurgie, neurostimulation).

Et vos travaux sur le coma ?

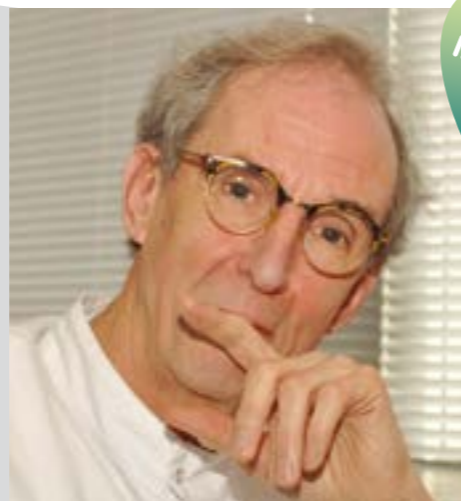
Deux questions se posent face à une personne dans le coma : est-elle réellement totalement inconsciente ? Va-t-elle se réveiller un jour et, si oui, dans quel état ? Nous utilisons des techniques d'électrophysiologie, simples et faciles d'accès en réanimation, pour essayer d'évaluer l'activité cérébrale électrique. Il s'agit des « potentiels évoqués » qui consistent à stimuler le patient par une information sensitive ou auditive. Quelques millisecondes après, l'activité électrique d'un cerveau qui fonctionne bien va se modifier en réponse. Nous savons alors que le patient a bien reçu et analysé l'information. Plus avant, nous évaluons la capacité du patient à utiliser, traiter les informations reçues en lui faisant entendre des sons différents, qui sont rares ou fréquents. Si en réponse l'activité cérébrale est différente entre les sons rares et fréquents, c'est que le cerveau a fait le distinguo. Le patient présente donc un état de conscience minimal et devrait pouvoir se réveiller de manière satisfaisante. Le problème est que 80% des patients se situent dans une zone pour laquelle les données électrophysiologiques actuelles sont insuffisantes pour énoncer un pronostic. Mes recherches veulent mettre en évidence de nouveaux marqueurs de leur état de conscience pour essayer d'améliorer les pronostics d'éveil. Là encore, l'EEG IRMf serait vraiment précieuse car nous pourrions voir les différences d'activité cérébrale à diverses stimulations (sons, douleur...) et les comparer à celles d'un cerveau sain. »

« Deux questions se posent face à une personne dans le coma : est-elle réellement totalement inconsciente ? Va-t-elle se réveiller un jour et, si oui, dans quel état ? »

Neurologie : voir ce n'est pas croire !

Serge Bracard est le chef du service de neuroradiologie du CHRU de Nancy, une spécialité où tout est une question d'image : le diagnostic, la thérapeutique et la recherche. Aujourd'hui, il n'y a plus de neurologie sans imagerie. Qu'elle soit morphologique ou fonctionnelle, cette imagerie doit s'appuyer sur des systèmes les moins invasifs possibles pour les patients.

« Cette phase interprétative aura toujours une dimension humaine que nous essayons de limiter »



Serge Bracard, s.bracard@chru-nancy.fr

« L'IRM est un peu le couteau suisse de nos activités. La technique, morphologique au départ, permet aujourd'hui une analyse fonctionnelle. Avec la diffusion, en visualisant les mouvements de l'eau dans le cerveau, nous en savons plus sur son architecture. Avec l'IRM d'activation, nous étudions l'activité cérébrale. L'outil s'est démultiplié et permet d'étudier l'anatomie, les fonctions des anomalies biologiques particulières... Pourtant, nous ne sommes qu'au début de ses possibilités. Cette évolution constante est exaltante !

En quoi l'exactitude des images est-elle fondamentale ?

Le principal, c'est l'amélioration de la prise en charge des maladies du système nerveux. Chaque fois que la précision des images est augmentée, le diagnostic peut être amélioré. Savez-vous qu'à chaque battement cardiaque le cerveau gonfle et se dégonfle entraînant un mouvement de moins de 1 mm ? Cela génère en imagerie des petites difficultés d'analyse que nous souhaitons corriger. Nous cherchons tous à améliorer le traitement des images en IRM pour mieux mettre en évidence les informations utiles. Il s'agit de supprimer au maximum les artefacts (le bruit) de l'image pour être sûr que lorsqu'on visualise une image ou une activité, elles correspondent bien à une réalité.

C'est assez paradoxal d'utiliser des techniques d'imagerie sophistiquées pour au final « interpréter » des images...

Il n'existe pas de données formelles en imagerie qui permettent d'affirmer : ceci égale cela. Il y a, d'un côté, une personne malade, de l'autre, l'imagerie, et au milieu, quelqu'un qui va lire l'image, la confronter à l'état clinique du patient et voir s'il y a la possibilité de relier les deux. La première chose que fait un radiologue c'est de lire l'examen, d'en

noter tous les signes pour essayer d'en faire un ensemble cohérent à confronter avec une personne et son problème médical. Cette phase interprétative aura toujours une dimension humaine que nous essayons de limiter à travers les recherches qui améliorent les éléments objectifs pour ensuite progresser dans l'interprétation.

Visualiser le cerveau, est-ce expliquer les comportements humains ?

Non. Il est beaucoup question, à l'heure actuelle, des maladies psychiatriques et de leur support organique. Si l'on prend une population de patients qui présente tel trouble et que nous constatons, avec l'imagerie, que leur cerveau présente de façon plus fréquente telle anomalie, il reste un grand pas à franchir pour en déduire que l'une est la cause de l'autre et inversement. C'est abusif et trop facile. Avant de mettre en évidence un lien entre les deux, des recherches minutieuses, précises et longues sont à mener. Il faut se méfier de ce que l'on voit et de l'interprétation que l'on en fait.

Ce que l'on sait aujourd'hui, c'est que, même au repos, on ne pense à rien, et même dans certaines formes de coma, le cerveau conserve une activité, fonctionne en réseau de centres qui s'allument de façon ordonnée pour arriver à un résultat et c'est très efficace. C'est ce que met en évidence l'imagerie la plus récente qui montre des points et des lignes de connectique. C'est un des chantiers actuels importants : améliorer les performances techniques des outils d'imagerie pour arriver à des résultats clairs et propres, c'est-à-dire mettant bien en évidence ces réseaux neuronaux.

Nous participons à cet effort en travaillant en réseau avec toutes les composantes du CHRU : le laboratoire IADI, le CIC-IT, ainsi qu'avec d'autres équipes de l'Université de Lorraine comme le CRAN et le LORIA ainsi qu'avec des partenaires extérieurs comme Général Electric avec qui nous collaborons depuis plus de 20 ans. »

interview

interview

Neuroradiologie interventionnelle : l'efficacité en 3D

Avant, il y avait l'angiographie : des photos de face et de profil qu'il fallait multiplier pour obtenir une vision globale de l'intérieur des vaisseaux et y déceler des lésions. Mais, ça c'était avant ! Aujourd'hui, il y a l'angiographie 3D, une technique d'imagerie mise au point dans les années 90 qui donne la vision en volume. Le premier examen de ce type au monde a été réalisé à Nancy grâce au travail collaboratif et de long terme mené par trois partenaires historiques indissociables : l'hospitalier, avec le CHRU de Nancy, le fondamental, avec le LORIA (Laboratoire Lorrain de Recherche en Informatique et ses Applications) et l'industriel, avec General Electric. Une technologie qui a fait faire un pas de géant à la prise en charge des anévrismes, comme l'explique René Anxionnat, neuroradiologue.



René Anxionnat, r.anxionnat@chru-nancy.fr

« L'angiographie 3D est la principale avancée technologique en imagerie neurovasculaire interventionnelle de ces trente dernières années. C'est la technologie de référence pour voir les vaisseaux à laquelle le CHRU de Nancy a toujours cru et sur laquelle l'établissement est référent. La 1^{re} salle angiographique 3D à visée clinique du monde a été ouverte ici en 1996 ! L'image en 3D des vaisseaux intracrâniens s'est imposée rapidement et est aujourd'hui utilisée en routine clinique pour le traitement des anévrismes. C'est une imagerie qui permet une vision d'une précision extrême : de l'ordre de 200 microns. Cette version 3D de l'angiographie a été mise au point par les ingénieurs de General Electric Healthcare, développée par les informaticiens du LORIA et évaluée par les professionnels du CHRU de Nancy.

Dans la branche diagnostique de l'imagerie cérébrale, ce qui évolue le plus, c'est l'IRM fonctionnelle. En par-

ticulier, l'imagerie des aires corticales du cerveau et de la connectique, les faisceaux de substance blanche qui relie ces aires corticales, visualisées par la tractographie avec de vastes applications en science cognitive. Dans la branche thérapeutique de l'imagerie cérébrale de nombreux progrès ont été faits sur les matériaux utilisés pour traiter les patients, notamment, le plus récent, la trombectomie (retrait des caillots de sang dans les artères) qui améliore le pronostic vital et aussi l'imagerie multi-modalité qui associe angiographie, IRM et scanner.

« Pour bien nous entendre et nous comprendre, cliniciens, informaticiens et ingénieurs, nous devons nous voir régulièrement et nous nous astreignons à communiquer sur des points très précis et très concrets »

Aujourd'hui cette multi-modalité permet de traiter des cas complexes. Par exemple, la radiothérapie pour certaines malformations artérioveineuses aux contours très irréguliers impose de pou-

voir cibler précisément la lésion. C'est en angiographie 3D que nous les voyons le mieux, mais nous avons besoin de l'IRM pour visualiser le cerveau et nous assurer de ne pas endommager les zones cérébrales à proximité, mais aussi prendre en compte les images 3D du scanner qui montrent la densité de l'os. Nous devons fusionner les images des trois technologies pour arriver à une efficacité et à une sécurité optimales. Cette méthodologie a été mise au point en collaboration étroite avec GE Health Care et l'équipe MAGRIT du LORIA.

Cette équipe met au point des méthodes de recalage et de fusion des différentes imageries pour faciliter l'exploitation de cette multi-modalité en vue d'améliorer le traitement des anévrismes et des malformations arté-

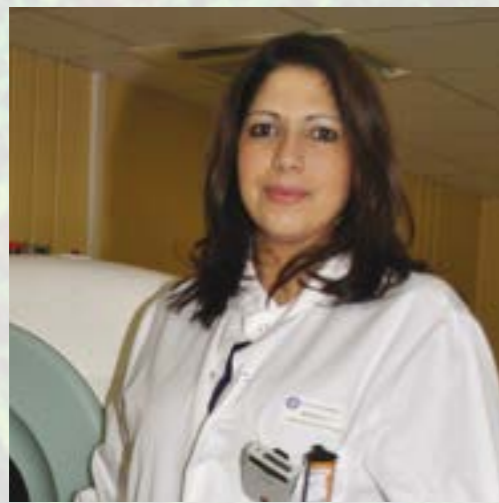
rio-veineuses et l'aide à la navigation. Aujourd'hui, nous cherchons ensemble à adapter cette angiographie 3D à la micro vascularisation.

Pour bien nous entendre et nous comprendre, cliniciens, informaticiens et ingénieurs, nous devons nous voir régulièrement et nous nous astreignons à communiquer sur des points très précis et très concrets, ce qui nous permet de clarifier les concepts. La meilleure façon de faire, c'est l'échange sur nos pratiques : ainsi des ingénieurs séjournent dans le service régulièrement, ils rencontrent des patients, assistent à des interventions, font des manipulations sur les appareils angiographiques. Nous nous connaissons bien et nous construisons une recherche transversale.

Nous n'avons pas la même culture scientifique, mais nous nous enrichissons les uns les autres et faisons évoluer nos façons de penser, c'est cela aussi l'innovation ! »

Fatiha Maskali, le mélange savant

Forte d'une maîtrise de biologie, d'un Diplôme d'Etudes Approfondies en pharmacologie et d'une thèse en Science des médicaments, Fatiha Maskali est responsable de recherche pré-clinique. Elle est la pièce maîtresse de la transformation d'une idée de recherche intégrant de l'imagerie nucléaire, en une expérimentation sur des modèles animaux. C'est elle qui présente au Conseil scientifique de NANCYCLOTEP les dossiers, prévoyant des manipulations sur les équipements de la plateforme, lesquels, s'ils sont retenus, se voient attribuer un budget de 30 000 €. Sa mission est complexe et requiert un solide sens pratique qui s'additionne aux savoirs scientifiques.



Fatiha Maskali, f.maskali@nancyclotep.com

Lorsqu'une idée lui est soumise, Fatiha Maskali examine en tout premier lieu sa faisabilité. En clair, elle s'entretient avec le biologiste porteur du concept pour en extraire concrètement le pourquoi du comment qui influe sur le montage du dossier auquel elle s'attèle ensuite : propositions de manipulations, d'expérimentations, choix des équipements, planning des expériences, budgétisation, et enfin, formalités administratives pour l'obtention des autorisations d'expérimentation auprès du ministère de la recherche et de l'agriculture. Une étape fondamentale car les tests pré-cliniques sont soumis à des règles éthiques animales imposant le respect des « 3R » : « Replacement, Reduction, Refinement » ! Fatiha Maskali mène l'expérimentation du projet accepté et formalise les procédures après qu'elles aient été testées, rédigées et validées par la signature des personnes engagées dans l'étude. Suivent le traitement des résultats et le compte rendu à l'initiateur de la recherche.

La responsable de projets peut aussi créer, de son propre chef, des protocoles ciblés sur des spécialités cliniques (cardiologie, neurologie, ...) ou sur des technologies intégrant l'imagerie du petit animal comme la TEP (Tomographie par Emission de Positons) la combinaison TEP-IRM ou l'examen SPECT. Elle contribue aussi à la rédaction d'articles scientifiques, quand elle ne les écrit pas elle-même, car son savoir de biologiste et son expérience de terrain lui permettent de valoriser la théorie mise en pratique.

« Le principe de base de l'imagerie nucléaire c'est l'observation des radio-traceurs après injection d'un médicament radioactif. »

L'imagerie nucléaire offre des opportunités scientifiques uniques. Il s'agit du suivi de l'injection d'une molécule expérimentale sur un animal à travers son itinéraire dans le corps. Ce type d'imagerie expérimentale permet de réduire la quantité d'animaux utilisés et bonifie la qualité des réponses scientifiques obtenues jusque-là par la dissection. Les performances de ces techniques d'imagerie pré-cliniques sont reconnues par les chercheurs de Nancy comme ceux travaillant sur de nouvelles molécules susceptibles de soigner l'épilepsie, mises au point par des industriels japonais et américains, et testées en France par le Pr Emmanuel Raffo, neuropédiatre.

Le principe de base de l'imagerie nucléaire, c'est l'observation de radio-traceurs après injection dans l'organisme. Parmi eux, le FDG qui réagit à de nombreuses pathologies. Or, le but des chercheurs aujourd'hui, est la mise au point de radio-traceurs spécifiques à chaque maladie. Nancy s'intéresse en particulier au RGD, très utile en cancérologie et plus particulièrement dans l'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins). Objectifs : anticiper le diagnostic de certains cancers et de leur sensibilité à des traitements anti-angiogéniques sans passer par les ponctions parfois irréalisables sur certains organes. L'étude baptisée GARTUM sera expérimentée sur les animaux jusque fin 2016 avant que la molécule RED ne devienne un médicament expérimental en phase d'étude clinique.

Cette amélioration des techniques d'imagerie nucléaire est une recherche constante à NANCYCLOTEP et elle résulte parfois du mélange savant (c'est le moins !) entre savoir chimique, pharmaceutique, expérimentation animale et application clinique. Ainsi, à partir de la TEP pour petit animal, dont dispose la plateforme, il a fallu deux ans pour mettre au point un protocole, reconnu aujourd'hui internationalement, qui améliore l'imagerie cardiaque chez le rat à partir de l'injection d'un médicament jusque-là utilisé chez les patients atteints d'hypercholestérolémie ! Et c'est cette créativité scientifique qui enthousiasme Fatiha Maskali : une technologie de pointe mise au service du progrès médical.

NANCYCLOTEP-GIE : un avenir tout « radiotracé »

Tomographie par Emission de Positons (TEP)

La Tomographie par Emission de Positons est aussi appelé PETscan, abréviation de l'anglais « Positron Emission Tomography ». C'est une scintigraphie faite après injection d'un traceur faiblement radioactif. La TEP détecte des rayonnements émis par les isotopes qui se sont fixés sur des molécules « traceuses » dont la captation ou l'élimination par certains tissus ou organes renseigne sur le fonctionnement de l'organisme. L'appareil donne des images en 3 dimensions de la répartition du traceur sur une partie ou sur la totalité du corps. La TEP est aujourd'hui beaucoup utilisée en cancérologie parce que son utilité est clairement démontrée à différents stades de la maladie, et de plus en plus pour visualiser l'évolution et l'effet de la thérapie. Cependant, « l'accès de la population à ces examens innovants est encore très insuffisant » juge Gilles Karcher, le boss de NANCYCLOTEP-GIE.



Gilles Karcher, g.karcher@chru-nancy.fr

NANCYCLOTEP-GIE

La plateforme Nancyclotep est co-localisée avec une unité de fabrication du groupe pharmaceutique CIS Bio International, comportant un laboratoire de production et un laboratoire de Contrôle Qualité. Cette plateforme regroupe un laboratoire pour la recherche et le développement de nouveaux radiotraceurs, une imagerie « petit animal » dotée d'un « micro-pet », d'un beta-Imager et d'une animalerie associée, ainsi qu'une unité Pet-scan clinique. L'équipe est composée de 18 personnes travaillant à temps plein. Des spécialistes de diverses disciplines : chimistes, radiochimistes, pharmaciens, médecins, biologistes, informaticiens, manipulateurs d'électroradiologie, ... « **Nous avons joué la carte Grand Est avant l'heure puisque dès 2000, les établissements de santé de Nancy, Strasbourg, Besançon, Dijon et Reims étaient tombés d'accord sur la création et l'implantation de NANCYCLOTEP sur le site de Brabois du CHRU de Nancy** » explique Gilles Karcher

La recherche

Elle est une composante à part entière de la plateforme en particulier sur la radiochimie / radiopharmacie. Les techniques de radiomarquage sont très utiles pour la clinique et pour la mise au point de nouveaux médicaments. Ces spécialités sophistiquées et pointues sont indissociables des progrès en imagerie moléculaire TEP. L'activité de recherche porte sur les radio-traceurs marqués par le Fluor-18 et de plus en plus, par le Carbone-11 et le Gallium-68. Les produits étudiés imposent de travailler avec des équipements dédiés et dans des structures adaptées tels que : cyclotron, pour produire les isotopes, automates de synthèse, enceintes plombées, environnement contrôlé. « **Peu de sites remplissent ces conditions ce qui limite le nombre d'équipes de recherche sur ces sujets. C'est ce qui fait aussi de NANCYCLOTEP un acteur unique à fort potentiel, argumente Gilles Karcher, pour développer de nouveaux radiotraceurs soit pour la recherche, soit pour le soin, à produire en quantité suffisante pour qu'un maximum de personnes y ait accès.** »

L'ambition

NANCYCLOTEP-GIE veut devenir une plateforme de l'imagerie moléculaire TEP référente en Europe sur la base de coopérations scientifiques et médicales Grand Est et transfrontalières. Elle souhaite développer autour d'elle le soin, l'enseignement, la recherche et le partenariat industriel pour déployer l'usage de cette technique au plus grand nombre, favoriser l'échange de connaissances et améliorer la spécialité. « **Il s'agit de créer une plateforme ouverte, intra-hospitalière, sur un site unique, mettant en synergie l'ensemble des acteurs impliqués depuis la production d'isotopes jusqu'à la validation clinique,** » conclut son directeur.

La formation

Ces nouvelles techniques imposent la collaboration de professionnels spécialisés : radiochimistes, radiopharmaciens et pharmaciens industriels spécialisés, et bien sûr les médecins spécialistes en Médecine Nucléaire. La mise en place d'un enseignement dédié s'impose pour tous ces professionnels concernés. Avec L'Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques rattachée à l'Université de Lorraine, NANCYCLOTEP va fortement s'investir dans cette formation pour répondre aux besoins de la recherche et de l'industrie. « **Des modules de e-learning multilingues permettant la formation continue au niveau national des médecins nucléaires aux nouvelles technologies et aux nouveaux produits est notre objectif.** » détaille Gilles Karcher.

Coordonnées

NANCYCLOTEP-GIE
CHRU de Nancy - Brabois - Médecine Nucléaire
Rue du Morvan 54541 Vandœuvre-lès-Nancy
nancyclotep.inist.fr



L'ostéo articulaire à l'heure de l'imagerie fonctionnelle

interview

La recherche en ostéo articulaire repose et concerne en priorité les technologies de l'image. Elles sont portées au CHRU de Nancy par l'équipe d'Alain Blum, chef de l'Imagerie Guilloz. Menées à l'initiative de son équipe, et en commun avec celles des services d'orthopédie ou de rhumatologie, ces études doivent aussi beaucoup à des collaborations externes et industrielles.



Alain Blum, a.blum@chru-nancy.fr

« Avant, la spécialité était cantonnée à l'imagerie morphologique. Aujourd'hui, nous travaillons avec des images qui nous permettent une vision fonctionnelle bien au-delà de la simple anatomie.

D'où votre partenariat avec la société japonaise Toshiba ?

Effectivement, nous avons avec eux un contrat très important et, en particulier, avec leurs centres de recherche en Ecosse et au Japon. Nous bénéficions de leurs investissements (autour de 1 million d'€) sous la forme de mise à jour de scanner et d'installation de consoles de très haut niveau qui ont permis de réduire par 3 le taux d'irradiation des patients et de diminuer les artéfacts métalliques. Nous sommes un des rares centres en France, et le seul en Lorraine, à pouvoir atteindre ce degré de précision, ce qui explique l'augmentation des

demandes de scanner, par exemple, pour les explorations de prothèse de hanche.

Vous êtes aussi engagé dans une étude avec le Centre Chirurgical Emile Gallé et l'Institut

de Cancérologie de Lorraine ?

Oui, sur les tumeurs ostéo articulaires, en particulier les tumeurs cancéreuses, et l'analyse des données fonctionnelles sur leur organisation, leur métabolisme et leur perfusion. Elle est coordonnée par le Dr Pedro Teixeira qui évalue les liens entre cette imagerie et les résultats anatomo-pathologiques. Nous avons inclus plus de 800 patients, au-delà de la région, pour un protocole qui comprend une exploration

conventionnelle complète, une imagerie fonctionnelle en échographie, en scanner et en IRM, cette dernière comprenant une IRM de perfusion, une de diffusion et une spectro IRM. Avec l'ensemble de ces données nous allons beaucoup plus loin dans la caractérisation des lésions, dans leur suivi et donc dans la

réponse thérapeutique à donner. Ce protocole se fait en association avec le centre Oscar Lambret de Lille et plusieurs publications ont déjà été faites.

Autre piste, les explorations dynamiques. Qu'est-ce que c'est ?

Jusqu'à présent, nous devions nous contenter des analyses morphologiques des structures ostéo-articulaires, quelle que soit la région anatomique explorée. L'orientation actuelle, c'est plutôt d'essayer de comprendre quelles lésions sont induites ou modifiées par certains mouvements car nous démasquons de nombreuses lésions en faisant une exploration au cours de ces gestes. Or, tout mouvement génère du flou cinétique ! À l'imagerie Guilloz, grâce à notre scanner et à des logiciels particuliers, nous pouvons désormais analyser de façon précise les articulations en mouvements. Les études se poursuivent avec Toshiba.

« Nous avons développé un outil d'aide à l'étude des mouvements en scanner dont le brevet a été déposé avec l'Université de Lorraine. »

D'ailleurs, nous avons développé un outil d'aide à l'étude des mouvements en scanner dont le brevet a été déposé avec l'Université de Lorraine. En pratique, nous demandons au patient de reproduire certains mouvements très précis,

à une vitesse et une amplitude données, pendant l'enregistrement scanner. Le patient est guidé par l'image prédéfinie du déroulement de ce mouvement sur une tablette. Cette vision est partagée par le manipulateur qui peut alors lancer l'enregistrement des images lorsque le mouvement est optimal. L'outil garantit ainsi la qualité de l'examen et permet aussi de diminuer le nombre d'enregistrements et donc, l'irradiation des patients.

Une dynamique de recherche porteuse pour l'Imagerie Guilloz...

...qui pourrait l'être bien plus avec une aide plus effective de la Direction de la Recherche qui ne soutient pas assez nos projets et qui pourrait accélérer notamment leur soumission au Comité de Protection des Personnes. »



Des traiteurs d'images qui ont du CRAN



Didier Wolf, didier.wolf@univ-lorraine.fr

Le Centre de Recherche en Automatique de Nancy

Dirigé par Didier Wolf, cette unité mixte de recherche CNRS / Université de Lorraine voit une dizaine de ses chercheurs (sur un peu plus d'une centaine) se consacrer aux études sur l'imagerie sous l'angle de l'analyse mathématique, de la programmation et de la mise en œuvre sur ordinateur. « Ici les chercheurs s'intéressent à savoir comment améliorer une image, comment la traiter, comment la rendre plus lisible pour le médecin. Ils essayent d'apporter des solutions techniques, technologiques et scientifiques à des problématiques médicales », précise le directeur.

La multimodalité

C'est un des axes de recherche du CRAN. Il s'agit de répondre au besoin des médecins de juxtaposer des images de taille et d'échelle différentes et issues de sources différentes comme l'IRM, le scanner, l'imagerie nucléaire ou ultrasonore etc. Il faut les traiter mathématiquement et informatiquement pour les placer dans un même référentiel et parvenir à reconstituer, par exemple, le volume global de l'organe exploré. Cela s'appelle le recalage d'images qui débouche, in fine, sur la création d'un logiciel. « Nous travaillons actuellement sur l'imagerie endoscopique multimodale de la vessie avec le CHRU de Nancy, explique Didier Wolf, et avec un hôpital parisien sur l'estomac à travers un programme de 3 ans, financé par l'Agence Nationale de la Recherche. »

La compression des images

C'est une nécessité à la fois pour des questions techniques de stockage d'images médicales, et, pour limiter les coûts de transmission (télémedecine). Le CRAN a travaillé aussi sur la chirurgie robotique à distance où se pose la question de trouver la frontière à ne pas dépasser dans la compression de l'image médicale pour ne pas gêner le geste du chirurgien. « Par exemple, nos travaux sur l'imagerie robotique, avec Jacques Hubert, urologue du CHRU, ont montré qu'entre ce que voit le chirurgien et ce que fait le robot, le retard de perception de doit pas dépasser 150 à 200 millisecondes, commente le patron du labo. Cela veut dire que si l'image que voit le chirurgien est en retard de 2/10^e de seconde par rapport à la réalité, l'intervention devient impossible. Ce qui fixe la limite acceptable pour le temps du processus de compression/transmission. »

Coordonnées

CRAN - Campus Sciences - 54506 Vandœuvre-lès-Nancy cedex
cran-secretariat@univ-lorraine.fr

La télémedecine

HIPERMED (High PERFORMANCE teleMEDicine platform) c'est le nom de la plateforme libre de télémedecine qui a obtenu en Décembre 2014 le 1^{er} prix européen de l'Innovation Eureka. Elle permet le partage d'expériences à distance, entre des professionnels de santé et aussi entre des médecins et leurs patients. Portée par un consortium européen (Espagne, Pologne, Suède, Turquie et France), elle intègre sur un même écran : des flux vidéo HD, des images scanner ou IRM et des fichiers texte, transmis en temps réel. Le CRAN, en partenariat avec Patrice Gallet du CHRU de Nancy, a écrit pour la plateforme des scénarios d'usage, comme la retransmission en direct à des étudiants français, d'une intervention chirurgicale effectuée en Pologne, avec possibilité d'arrêts sur image pour favoriser le dialogue pédagogique, et une demande d'expertise à distance, et en temps réel, entre les médecins polonais et lorrains. « L'étape suivante, c'est la mise en réseau des hôpitaux entre eux, mais aussi des cliniques privées et des médecins de ville pour rendre les données accessibles via les terminaux mobiles » précise Didier Wolf.

Optimisation des protocoles en scanographie pédiatrique

Du fait d'une sensibilité plus grande aux rayonnements et d'une espérance de vie importante, il est crucial de tenter de réduire la dose de rayonnement délivrée aux enfants lors d'un examen scanographique, tout en maintenant une qualité d'image permettant de réaliser un diagnostic fiable. « Le CRAN, dans le cadre d'un projet européen mené en collaboration avec le Luxembourg Institute of Science and Technology, a travaillé sur la notion de qualité d'image diagnostique « C'est quoi une belle image médicale ? Quelles sont ses caractéristiques ? » permettant d'optimiser les protocoles cliniques et de faire baisser les doses », conclut Didier Wolf.

20

21

Pour voir grand : la Fédération BMCT FR3209



Dominique Dumas, l'homme qui fait vibrer les cellules

Le responsable scientifique de la PlaTeforme d'Imagerie et de Biophysique Cellulaire et tissulaire (PTIBC) de la Fédération de Recherche de Nancy, Dominique Dumas, et ses partenaires scientifiques, ne sont pas peu fiers de leur dernière acquisition : le premier microscope commercial CARS (Coherent Anti-Stokes Raman Scattering) pour l'heure unique en France. Son principe : balayer par laser des familles de molécules pour les faire vibrer afin de récupérer des bouffées d'images photoniques et d'en tirer une cartographie sur la composition chimique. L'innovation vient du fait qu'aucun produit de contraste n'est utilisé. Désormais les études peuvent se mener sur des cellules vivantes où l'efficacité de la microscopie multidimensionnelle est ainsi démontrée.



Dominique Dumas, dominique.dumas@univ-lorraine.fr

Les spécialités médicales qui pourraient être intéressées par cet équipement sont multiples comme le cardiovasculaire, l'ostéo articulaire, la dermatologie, la diabétologie, ... Le microscope CARS s'inscrit dans la continuité des axes de recherche et de développement sur les imageries qui ne nécessitent pas de bio marqueurs ou d'agents de contraste. En fait, la réponse passe par l'utilisation du laser pulsé pour sonder les échantillons. Une technique que la plateforme d'imagerie de la Fédération de Recherche de Lorraine utilise de façon expérimentale depuis plusieurs années et qui a vu le dépôt d'un brevet par Dominique Dumas et Sébastien Hupont pour scruter le collagène en particulier. Un appareil essentiel pour mieux comprendre la biomécanique des vaisseaux ou la compression dans le cartilage, ou encore, l'étirement de la peau, des domaines qui intéressent les industriels.

Beaucoup de chercheurs souhaiteraient pouvoir appliquer cette technologie à n'importe quel type de molécule pour satisfaire aux études d'une dizaine de programmes de recherche portant, entre autre, sur l'accumulation de lipides dans les vaisseaux (athérostérose), sur la minéralisation soit vasculaire soit articulaire

(os) ou, encore, sur le stress oxydant. Il a fallu près de 18 mois pour monter le projet et rassembler les fonds nécessaires à l'achat du CARS (autour 500 000 €). Divers partenaires y ont contribué : l'Inserm pour la gestion du programme, l'organisme national de labellisation et de soutien aux plateformes IBISA, le FEDER (Fonds Européen de Développement Economique et Régional) et la Région Grand-EST pour le financement, l'Université de Lorraine, le CNRS, le Ministère de la recherche et la Fédération de Recherche comme partenaires scientifiques.

« Le CARS utilise la technologie vibrationnelle pour générer des images en cinq dimensions qui permettent de voir une molécule ou un assemblage moléculaire. »

Installé depuis décembre 2015 dans le Bâtiment du BioPôle sur le site de Brabois, le CARS utilise la technologie vibrationnelle pour générer des images en cinq dimensions qui permettent de voir une molécule ou un assemblage moléculaire. Tout repose sur la mesure de la fréquence des vibrations par l'utilisation d'un laser particulier, pulsé à très haute cadence - 100 Megahertz dans

l'infrarouge - et qui sert entre autre à enrichir l'uranium dans les centrales nucléaires. La maîtrise de cette puissance et de la longueur d'onde est la clef de tout puisque d'elle dépend la possibilité d'atteindre des molécules différentes et de les identifier par leur « image vibrationnelle ».

Le potentiel diagnostique de cette spectroscopie vibrationnelle dans le cadre d'applications biomédicales est multiple. Elle permet de mettre en évidence des caractéristiques tissulaires, indiscernables par les examens histo et cytopathologiques standards, et ce, sans aucun marquage ni préparation particulière de l'échantillon. Cet outil innovant commence son déploiement en France par la Lorraine car il répond à une dynamique culturelle scientifique affirmée : la conjonction de compétences médicales (biologistes, praticiens), de recherche, de retour d'expérience sur ce type de technologies et de centres où tout peut être conjugué. Il n'y en a pas beaucoup sur le territoire national et l'ensemble de ces critères a fait que le CARS trouve dans la région sa parfaite application.

Définition Bio-ingénierie

Domaine scientifique multidisciplinaire à l'interface des sciences de l'ingénieur et des sciences du vivant.

Ses missions

- Favoriser les interactions scientifiques entre ses unités pour potentialiser les compétences et faire émerger des thématiques et des projets fédérateurs et innovants.
- Développer, partager et diffuser un savoir-faire scientifique de haut niveau adossé sur des personnels qualifiés.
- Mettre en commun des plateformes technologiques structurantes lourdes, les maintenir au meilleur niveau et en développer de nouvelles.

Ses atouts

- Des compétences interdisciplinaires rassemblées pour développer des recherches en bioingénierie, appliquées aux domaines d'excellence des unités constitutives
- Des plates-formes technologiques de haut niveau
- Une offre de prestations adaptées aux demandes des partenaires institutionnels, académiques ou privés sur la base d'une tarification validée par le CNRS et l'UL.

Ses plates-formes

- Plate-forme de séquençage (louri Motorine)
- Plate-forme de biologie cellulaire (Véronique Régnault)
- Plate-forme de protéomique (Jean Baptiste Vincourt)
- Plate-forme de biologie structurale et biophysicochimie - Service Commun UL (Sandrine Boschi-Muller)
- Plate-forme d'imagerie cellulaire et tissulaire (label IBISA) (Dominique Dumas)
- Plate-forme IRM : (Inserm U 947 IADI) (Jacques Felblinger)
- Plate-forme de génomique (louri Motorine)
- Sites Biopole
- Site UMR S 954 Inserm
- Plate-forme de bio-informatique (Rémi Houlgatte)

Domaines de recherche

- Dégénérescence tissulaire liée aux pathologies du vieillissement
- Inflammation et stress oxydant, réparation des protéines oxydées
- ARN et pathologies, défauts génétiques et épigénétiques, rôle de la nutriginomique
- Ingénierie moléculaire et métabolique
- Ingénierie pour la médecine régénérative

Animation

Journée scientifique annuelle, invitations de conférenciers, réunions inter-équipes et inter-unités

Ressources communes

Animaleries : site Biopole (Pierre Gillet) et site UMR S 954 Inserm (Jean-Marc Alberto)

Fédération de Recherche Bio-Ingénierie Moléculaire, Cellulaire et Thérapeutique UMR 3209 CNRS-UL

Tutelles : CNRS, Université de Lorraine, Inserm et CHRU de Nancy.

4 unités de recherche porteuses :

- UMR 7365 CNRS-UL : Ingénierie Moléculaire et Physiopathologie Articulaire (IMoPA) Direction Jean-Yves Jouzeau
- UMR S 954 Inserm-UL : Pathologie Cellulaire et Moléculaire en Nutrition (NGERE) Direction Jean-Louis Guéant
- UMR S 1116 Inserm-UL : Défaillance Cardiaque Aigue et Chronique (DCAC) Direction Patrick Lacolley
- UMR S 947 Inserm-UL : Imagerie Adaptative, Diagnostique et Interventionnelle (IADI) Direction Jacques Felblinger

et 2 structures associées :

- Unité de Thérapie Cellulaire et Tissulaire (UTCT) : CHRU de Nancy, Direction Danièle Bensoussan
- Équipe d'Accueil EA 7298 Interactions Gènes Risques Environnementaux et Effets sur la Santé (INGRES), Direction Christophe Paris

Accès aux plates-formes

<http://bmct.federation.univ-lorraine.fr/federation-bmct-fr3209/>

Par les sites des plates-formes www.ptibc-imaging.fr/ et http://fr3209_proteomics.cnrs.fr/

Gouvernance

Directeur : Didier Mainard

Directeurs-adjoints : Jacques Magdalou, Jean-Louis Guéant, louri Motorine

Secrétaire scientifique : Véronique Regnault



Didier Mainard, didier.mainard@univ-lorraine.fr

Coordonnées

Université de Lorraine - Faculté de Médecine
9, avenue de la Forêt de Haye - BP 184
54505VANDŒUVRE-LES-NANCY

CHERCHEURS D'IMAGES

Des médecins juniors qui mènent aujourd'hui les recherches en imagerie au CHRU de Nancy



Clément VENNER
c.venner@chru-nancy.fr



Antoine VERGER
a.verger@chru-nancy.fr



**Pedro Augusto
TEIXEIRA-GONDIM**
p.teixeira@chru-nancy.fr



Élodie CHEVALIER
e.chevalier@chru-nancy.fr



Mathieu PERRIN
m.perrin@chru-nancy.fr



Jean-Marc SELLAL
jm.sellal@chru-nancy.fr



Nicolas GIRERD
n.girerd@chru-nancy.fr