



Réunion ITS Grenoble – 24 septembre 2020

Atelier No 6

Thérapies guidées, focus sciences de l'ingénieur et de l'information



Réunion ITS Grenoble – 24 septembre 2020

Atelier No 6

- Thérapies guidées à applications multiples
- Cancer
- Epilepsie
- AVC et déficits moteurs : Thérapies cellulaire et tissulaire, biomatériaux
- AVC et déficits moteurs : Neurotechnologies
- Dispositifs médicaux



Réunion ITS Grenoble – 24 septembre 2020

Atelier No 6 – Thérapies guidées à applications multiples

Projet thérapie guidée par IRM - ultrasons focalisés (FUS)

Laboratoires: GIN (équipe Barbier; C. Rome), IRMaGe (V. Stupar), STROBE (H. Elleaume, AL Bullin); coll. Montpellier (N. Marchi), Orléans (A. Delalande), Neurospin (B. Larrat)

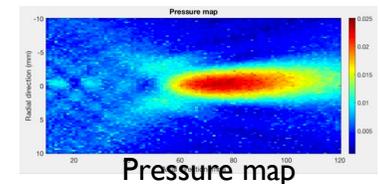
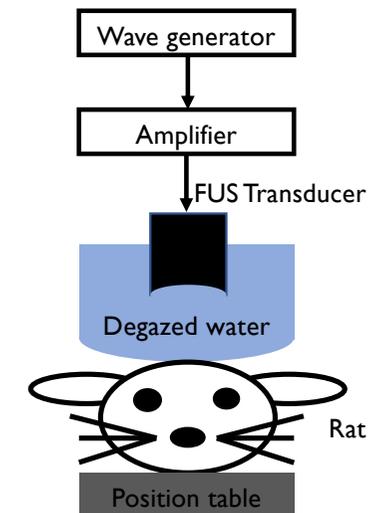
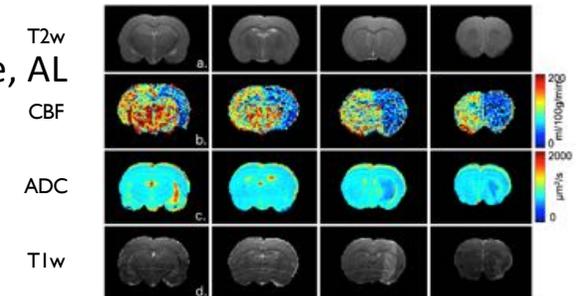
Besoin: Dépôt local de médicaments dans le cerveau, transfections cellulaires ciblées

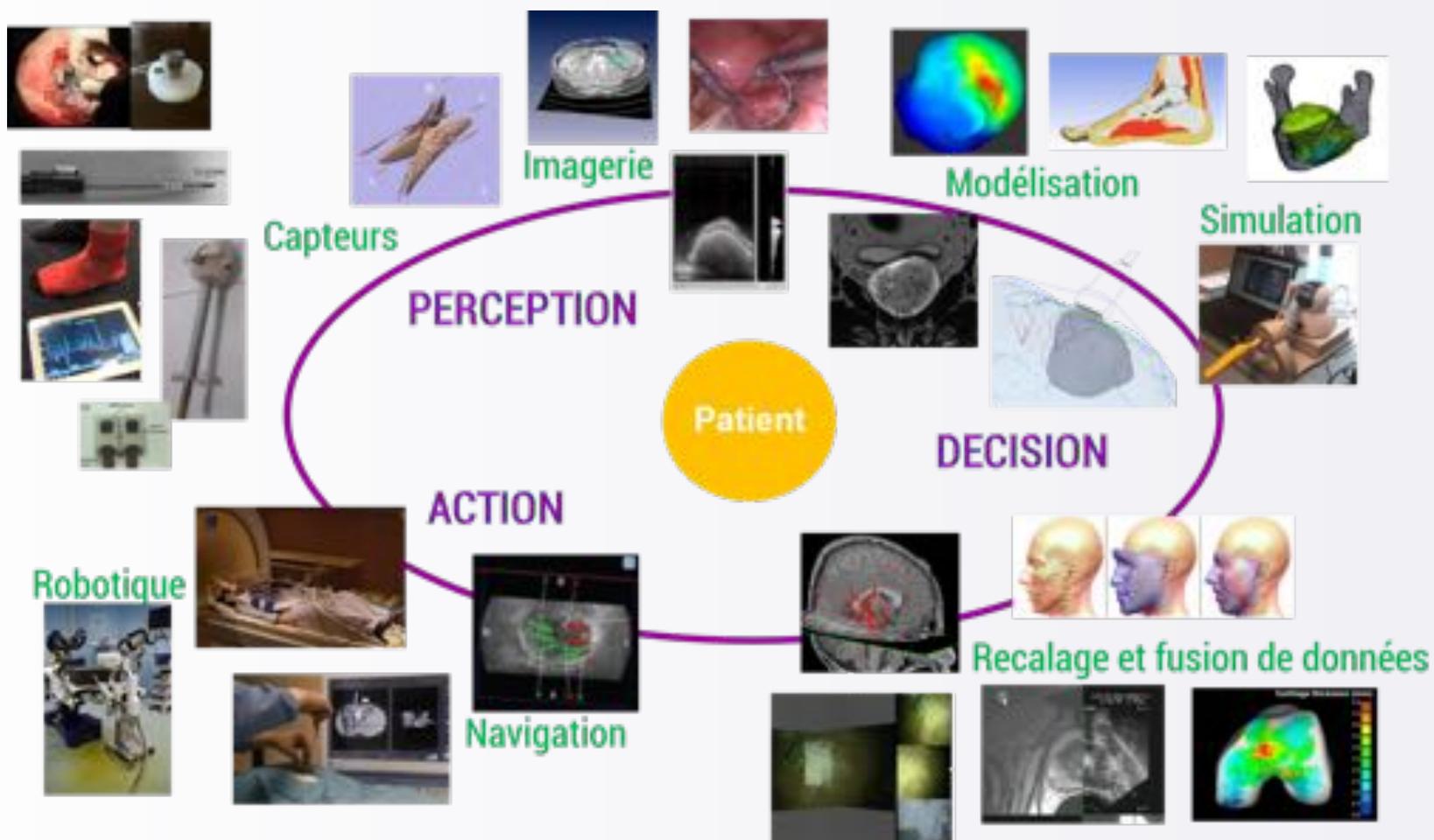
Descriptif du projet: installation d'un équipement Focused UltraSound (FUS) 'petit animal' (fonds FRC) au premier semestre 2021 sur la plateforme IRMaGe, au sein de l'imager 4.7T (rat et souris):

- évaluation des conséquences du FUS sur l'inflammation (IGF, Montpellier)
- évaluation d'une approche contre les glioblastomes (STROBE)
- évaluation de l'apport dans la thérapie cellulaire dans les AVC (GIN)
- évaluation de l'apport dans le syndrome X fragile (maladie d'origine génétique) (Orléans)

Forces locales: prototype IRMaGe pour demi-cerveau (V. Stupar), plusieurs collaborations en place, 184k€ obtenus de la FRC (achat en cours)

Compétences recherchées: forces pour développer au niveau clinique l'évaluation des FUS





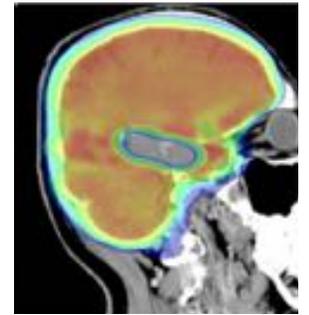


Réunion ITS Grenoble – 24 septembre 2020

Atelier No 6 – Cancer

Méthodes physiques et numériques pour le développement, la planification et le contrôle des radiothérapies innovantes

- **Labos/Tutelles:** Equipes UGA/INSERM Strobe et UGA/CNRS LPSC (7 + 5 permanents) et membres du LabEx PRIMES (Lyon, Clermont, St Etienne, Grenoble).
- **Contexte:** Techniques innovantes de radiothérapie permettant d'augmenter le ratio thérapeutique: thérapies combinées (nanoparticules, nanoscintillateurs, bore pour capture neutronique...), micro-faisceaux, thérapies « Flash », hadronthérapie.
- **Projet:** Comprendre et modéliser le dépôt de dose et la réponse biologique. Développement d'instrumentation dédiée au contrôle des irradiations.
- **Forces locales:** Radiothérapie synchrotron, hadronthérapie, physique médicale, physique des particules et détecteurs, radiobiologie, essais précliniques, essais cliniques.
- **Financement :** Idex IRS, Thèses Labex PRIMES



Compétences recherchées:

Big data & Analyse de données multi-échelles (dosimétrie à haute résolution/microdosimétrie).

Intelligence artificielle : Prédiction des effets biologiques des irradiations – Résolution de problèmes inverses.

Radiobiologie: Augmenter la base de donnée des effets biologiques de la dose physique.



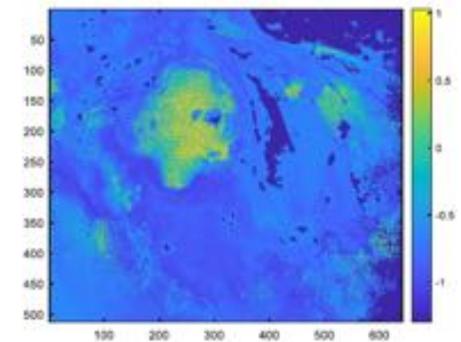
Intraoperative spectral shortwave infrared (SWIR) detection of tumor margins

ENDO-SWIR spectral shortwave infrared (SWIR) detection system

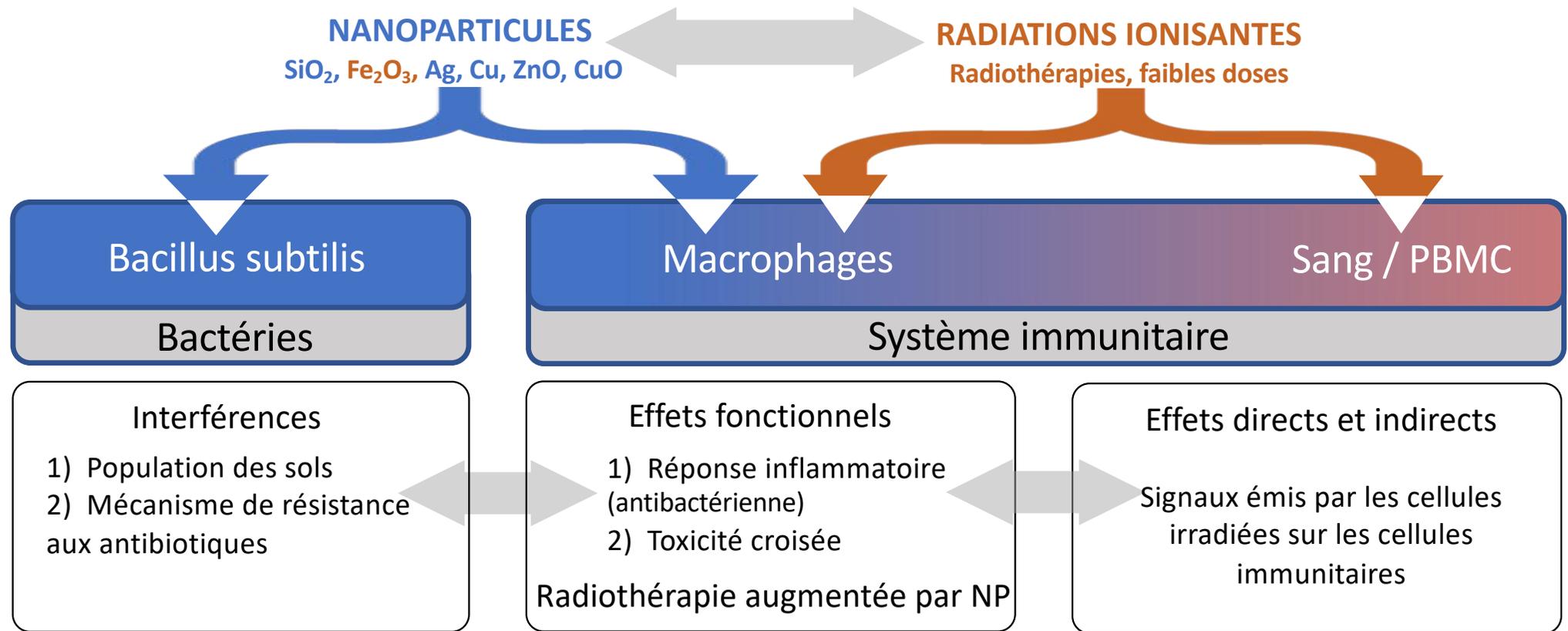
Head and Neck Tumor surgery



Intraoperative and label-free identification of sane tumor margins



Compréhension des réponses cellulaires à une perturbation extérieure (nanoparticules ou radiations)



E.Eymard-Vernain et al., *Scientific Reports* (2018)

B.Dalzon et al., *Environmental Sci. Nano* (2019)

S. Candéias et al., *Cell. Mol. Life Sci.* (2018)

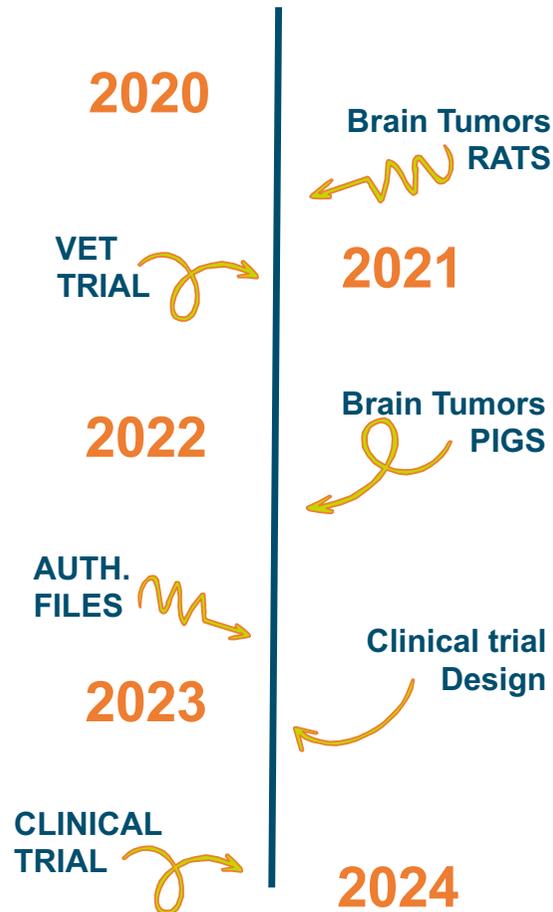
B.Dalzon et al., *Nanoscale* (2019)

Environnement / santé publique

Santé publique / Thérapeutique

Santé publique

Microbeam Radiation Therapy Boost



- **Labos/Tutelles** : 6 équipes grenobloises multidisciplinaires (STROBE, GIN, U1215, IRMage, CHUGA, ESRF) + INRAE (Rennes) + MICEN Vet (Créteil)
- **But** : Traiter les tumeurs cérébrales par microfaisceaux synchrotron en vue d'un transfert clinique (2024/25)
- **Projet** : Validation de l'efficacité/sécurité du MRT-Boost sur les rongeurs, cochons et *essai clinique vétérinaire*.
- **Forces locales** : Radiothérapie synchrotron, radiobiologie, physique médicale, biologie vasculaire et micro-environnement tumoral
- **Compétences recherchées** : Méthodologistes (neuro-imagerie, essai clinique RT phase 1/2), traitement de données volumineuses (dosimétrie 3D multi-échelle); certification et assurance qualité de matériel médical de haute technicité: robotique de positionnement et contrôle (imagerie d'alignement)
- **Financements** : INCA PRTK -> 2022 600k€, INCA PLBio -> 2024 400 k€, ANR -> 2024 580k€



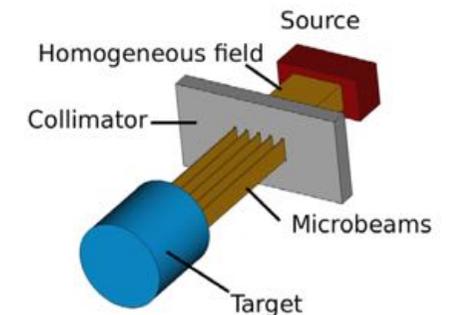
Réunion ITS Grenoble – 24 septembre 2020

Atelier No 6 – Epilepsie

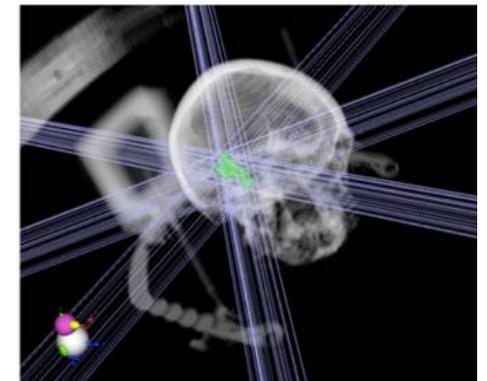
Synchrotron Therapy for Epilepsy (STEP)



- **Labos/Tutelles** : 8 équipes grenobloises multidisciplinaires (GIN, IRMAGE, CIC-IT, CHU, ESRF, STROBE, LPSC) + INRAE NuMeCan (Rennes)
- **Besoin** : traiter de manière innovante des personnes atteintes d'épilepsies focales pharmaco-résistantes
- **Projet** : collecter les données précliniques (rats, miniporcs), développer les équipements et obtenir les autorisations permettant un essai clinique de radiothérapie par microfaisceaux synchrotron (MRT) en 2025/2026
- **Forces locales** : publications depuis 2010 sur (1) toxicité faible des microfaisceaux chez le rat et le miniporc, (2) effets suppresseurs dans modèles d'épilepsie rat et souris, (3) dosimétrie (modélisation et mesures expérimentales)
- **Compétences recherchées** : (1) traitement de données volumineuses (dosimétrie 3D multi-échelle) et (2) certification et assurance qualité de matériel médical de haute technicité
- **Financements** : ESRF - ANR – *Recherche translationnelle en santé* (AAPG 2020)



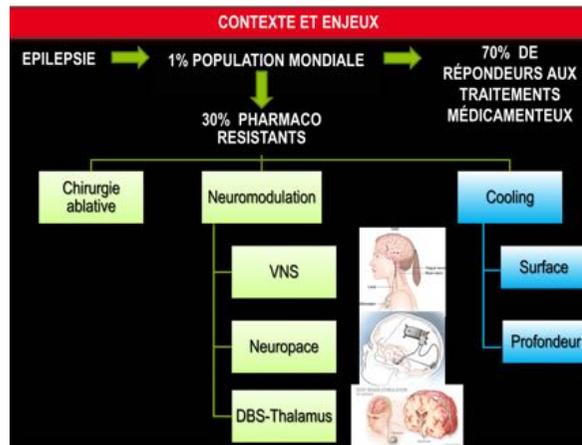
MRT targeting



N Torres-Martinez¹, N Aubert¹, Q Borntreger¹, C Chabrol¹, F Sauter-Starace¹, D Rateil¹, T Costecalde¹, J Molet¹, S Benahmed¹, D Agay¹, A Benabid¹, S Chabardès²

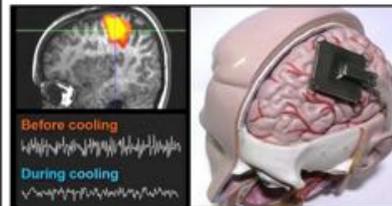
¹Univ. Grenoble Alpes, CEA, LETI, CLINATEC, MINATEC Campus, 38000 Grenoble, France, ²Univ. Grenoble Alpes, CHU Grenoble 38700 La Tronche, France **Contact** : napoleon.torres-martinez@cea.fr

PROBLÉMATIQUE CLINIQUE



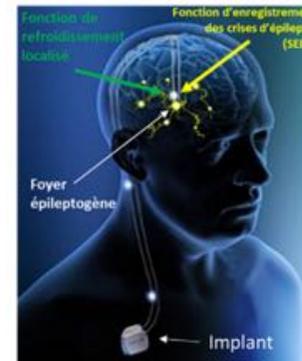
EFFET DU REFROIDISSEMENT

ETAT DE L'ART : EN SURFACE



Le « Cooling » arrête les crises d'épilepsie en surface^[1]

EPICOOL : EN PROFONDEUR



Développer un dispositif médical implantable pour arrêter les crises épileptiques en aires profondes

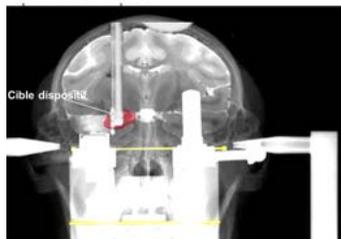
DÉVELOPPEMENT DE L'IMPLANT PRÉCLINIQUE



Reference brevet CEA DD18296

A. Partie distale du « doigt froid »
B. Injection pour déclenchement de crises épileptiques^[2]
C. Mesure de l'activité électrique

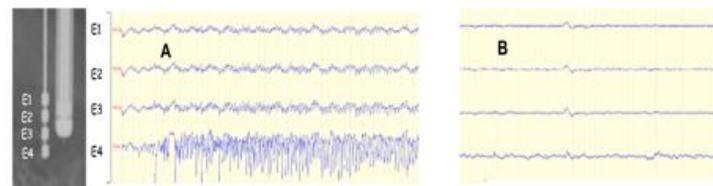
IMPLANTATION ET TESTS



Dispositif implanté en zone hippocampique chez le primate non-humain

Tracés de l'activité électrique et de la température intra-hippocampiques

A. (37°C) : crise épileptique visible en E4
B. (22°C) : absence de crise et réduction du signal interictal



TECHNOLOGIE DE REFROIDISSEMENT DE CRISTAL PAR LASER^[3]

COMPÉTENCES RECHERCHÉES

1. MODÉLISATION DE RÉSEAUX ÉPILEPTIQUES
2. APPLICATIONS PRÉCLINIQUES ET CLINIQUES UTILISANT LE REFROIDISSEMENT LOCALISÉ

CONCLUSION

Le refroidissement localisé en profondeur représente une alternative thérapeutique prometteuse pour les patients souffrant de crises épileptiques pharmaco-résistantes avec un risque réduit de pertes fonctionnelles en comparaison avec la chirurgie ablatrice.

REFERENCES

- [1] Rothman SM., Smyth MD., Yang X-F., Peterson GP. Focal cooling for epilepsy: An alternative therapy that might actually work. *Epilepsy Behav.* 2005;7: 214-221.
- [2] Sherdil A, Chabardès S, Guillemain I, Michallat S, Prabhu S, Pernet-Gallay K, et al. An on demand macaque model of mesial temporal lobe seizures induced by unilateral intra hippocampal injection of penicillin. *Epilepsy Res.* 2018; 142: 20-28.
- [3] Quentin Mermillod, Johan Cazals, Alain Gilière, Mathieu Dupoy, Nicolas Aubert, Stephan Chabardès, "Laser cooling of solids: towards biomedical applications," *Proc. SPIE 10936, Photonic Heat Engines: Science and Applications, 109360M* (1 March 2019); doi: 10.1117/12.2507828



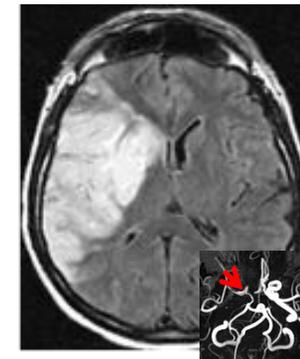
Réunion ITS Grenoble – 24 septembre 2020

Atelier No 6 – AVC et déficits moteurs : Thérapies cellulaire et tissulaire,
biomatériaux

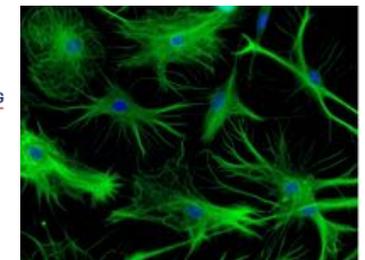
Thérapie cellulaire de l'AVC

ROME, Claire, GIN
Detante Olivier, GIN-CHU
BARBIER Emmanuel, GIN

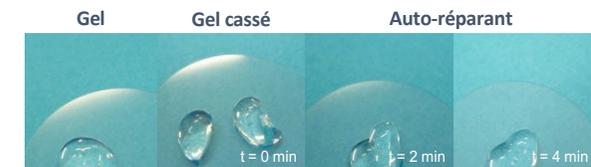
- **Collaborations** : MOISAN Anaick, EFS; AUZELY Rachel, CERMAV
- **But** :
 - Evaluation par IRM de nouvelles thérapies non/peu invasives suite à un AVC
 - Recherche de biomarqueurs => le suivi d'efficacité (IRM et métabolomique)
 - Compréhension des mécanismes mis en place lors du traitement
- **Sujet de recherche**
 - Thérapie de l'AVC :
 - Optimiser le thérapie cellulaire/biomatériaux
 - Suivi et évaluation par IRM des thérapies développées chez le petit animal
- **Ressources disponibles pour faire avancer le projet (humaines, matérielles, financières, ...)** : financements FRM, ANR, FRC, un étudiant en thèse, un assistant-ingénieur CDD, un post-doc
- **Compétences recherchées au sein de l'Institut pour faire avancer le projet** :
Recherche fondamentale cellulaire/vasculaire; nouveaux biomatériaux



Thérapie de l'AVC



Cellules souches mésenchymateuses de grade clinique



Hydrogel d'acide hyaluronique

EQUIPOS – Conception et Développement d'outil fiable et léger pour le diagnostic de l'équilibre postural



Problématique

Analyse du contrôle postural pour tous (kinés et patients)

- Accès au traitement : coût et éloignement géographique

Besoins

- système économique, léger et portable, permettant un diagnostic fiable et rapide du contrôle de l'équilibre postural chez les patients âgées

Descriptif du projet

- L'innovation frugale : compréhension du besoin sans tenter de le simplifier et d'y répondre précisément de manière exhaustive, mais sans sophistication
- Analyse du besoin, conception, développement et évaluation de système de mesure de l'équilibre postural selon les critères proposés par les kinésithérapeutes participants à ce projet

Forces locales

- 2 travaux de thèse achevés dans ce domaine au G-SCOP
- Présence et implication forte de l'école de kinésithérapie de Grenoble
- Financement thèse MESRI (ED I-MEP2) – octobre 2020
- Plateforme Ginova du Pôle S.mart Dauphiné Savoie

Ambitions et retombées

Innovation et valorisation technologiques et scientifiques
Collaborations avec le milieu de la médecine physique et de réadaptation
Montag de projet plus ambitieux dans la durée pour validation clinique, certification et commercialisation ... ?

VISSI - Vissage percutané ilio-sacré pour personnes âgées



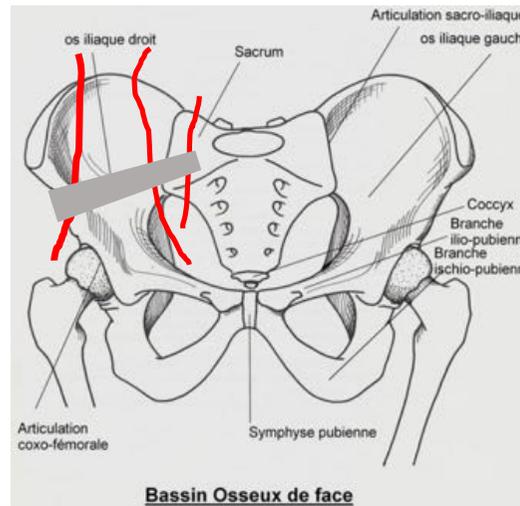
Problématique

Réduction fracture bassin personnes âgées

- sacroplastie, vissage, cimenté : techniques mal adaptées aux os fragile avec risque neurologique de fuites de ciment.

Besoins

- Répondre demande santé publique : fracture sacrum chez les personnes âgées
- Nouveaux implants chirurgicaux



Descriptif du projet et résultats attendus

- Vissage ilio-sacré entre os iliaque et centre S1 du sacrum
- Innover dans le vissage sacro-iliaque en situation d'ostéoporose
- Démontrer une faisabilité opératoire et mesurer des performances en terme de **compression** et de **tenue**

Forces locales

- Collaboration forte G-SCOP et CHU orthopédie et Traumatologue : brevets, Master Recherche et thèse
- Présence et implication forte LADAF
- Ingénieur 10 mois - Carnot LSI
- Plateforme Ginova du Pôle S.mart Dauphiné Savoie

Ambitions et retombées

- Innovations technologiques en implants gériatriques percutanés (fabrication additive et **brevets**)
- **Preuves de concept** sur un besoin réel avec forte demande clinique pour **Montage de projet** plus ambitieux ...
- **création d'une start-up** «implants spécifiques trauma gériatrique percutané» ou tout autre issue permettant la commercialisation des produits validés cliniquement

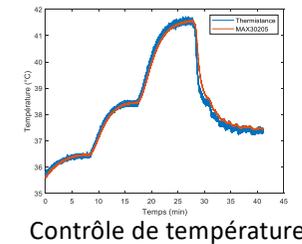
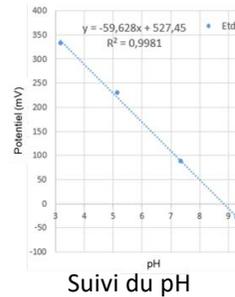
Prothèses instrumentées



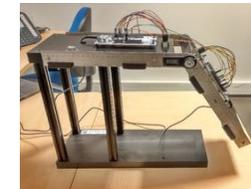
2018 → 2023

Le projet ANR FollowKnee :

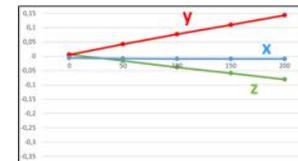
- Développement d'une prothèse connectée avec capteurs intégrés
 - capteur de forces, capteur inertiel, capteur pH, sonde T°
- Envoi des informations chiffrées et sécurisées à différents utilisateurs (médecins, chercheurs, patients...)
 - antennes RFID
- Permettant un programme de rééducation personnalisé pour les patients, un suivi postopératoire adapté et une détection préventive des infections.



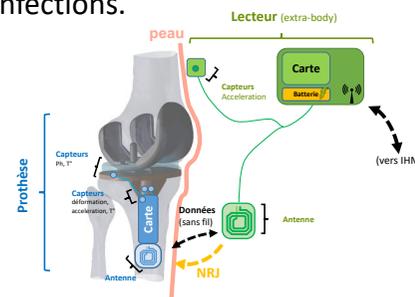
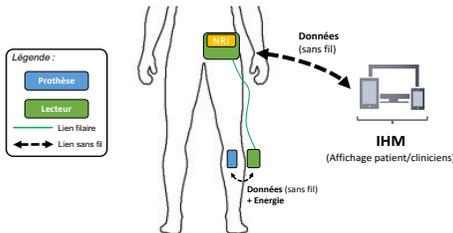
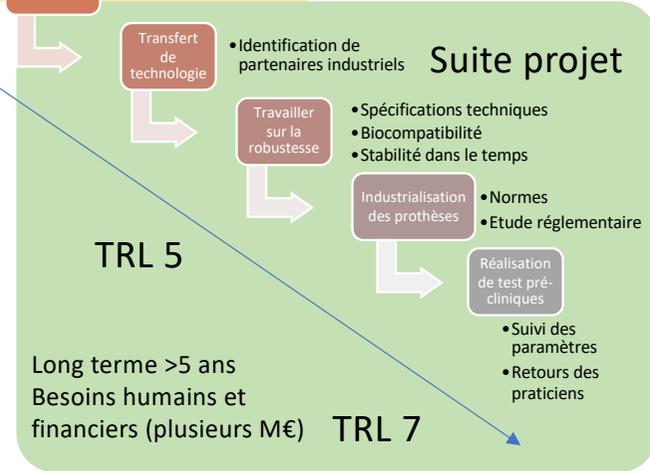
TRL 2



Mesure d'angle



Mesure de déformation



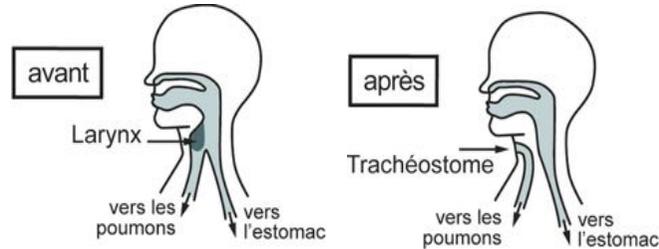
G. Nonglaton, Leti –DTBS/L2CB, CEA

Institut des Technologies de la Santé Grenobloises

➢ **Principales retombées :**
 constituer un écosystème grenoblois de prothèse instrumentée de renommée mondiale avec des acteurs comme le CHU Grenoble et Wright médical
 ➢ **Compétences recherchées au sein de l'Institut pour faire avancer le projet :**
 Partenaires cliniques, réglementaires, d'industrialisation et de transfert technologique

24/09/20

Larynx Artificiel Actif



Trachéotomie = mise en place de deux circuits distincts

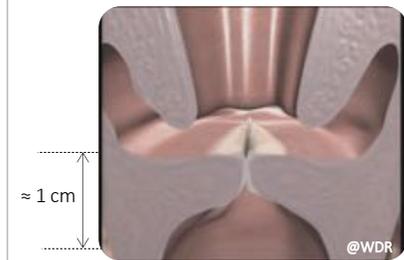
Perte des fonctions nasales : humidification, filtration, réchauffement et olfaction, et phonation

- Objectif : montrer la faisabilité d'un larynx artificiel actif (déglutition)
- La signature de la déglutition a été observée dans des mesures de signaux physiologiques par MécanoMyoGraphie (MMG) sur la base de langue
- Détection de la signature de la déglutition dans un signal MMG
- Développement d'un algorithme de détection et de commande
- Conception, réalisation et expérimentation d'un prototype de laboratoire
- Collaboration CHU Strasbourg et UroMems
- Pas de compétence spécifique recherchée

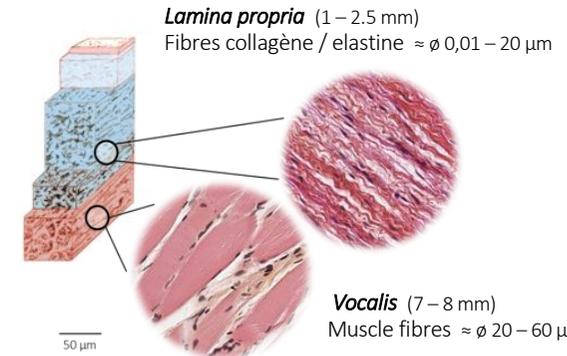
MICROVOICE

De la microstructure fibreuse du tissu vocal à la biomécanique phonatoire

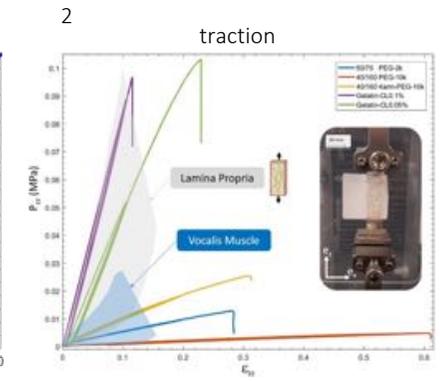
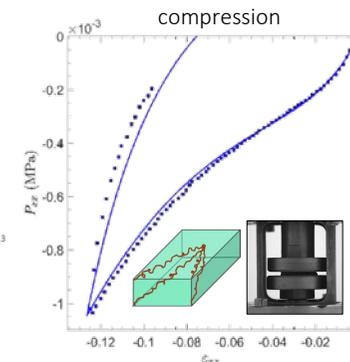
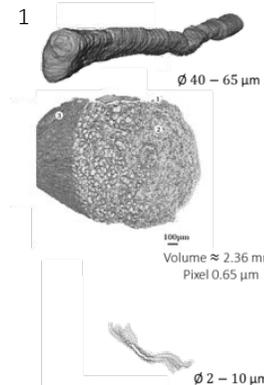
- Propriétés physiques d'hydrogels réticulés (DSC) ?
- Elaboration de polymères électroactifs ?
- Imagerie microstructurale de type OCT ?
- Simulation numérique type IFS ?



- Grandes déformations (10-50%), 3D réversibles
- Large gamme de fréquences f_0 : 50-1500 Hz
- Patterns vibratoires variables avec :
 - chargements extérieurs (fluide, acoustique)
 - conditions environnementales (T, RH)



1. Exploration de l'**architecture fibreuse 3D du pli vocal** (μm) + **mécanique multi-échelles** : μ tomographie RX synchrotron + essais multiaxiaux
2. Nouveaux **biomatériaux fibreux mimétiques aux propriétés structurales et mécaniques ajustables** : hydrogels gélatine / PEG-lysine + nanofibres PCL
3. **Caractérisation vibro-mécanique** en petites et grandes déformations, à différentes échelles spatiales et temporelles: DMA + LDV
4. Validation in vitro dans des conditions aéro-acoustiques réalistes





Réunion ITS Grenoble – 24 septembre 2020

Atelier No 6 – AVC et déficits moteurs: Neurotechnologies

OPTESMOT

Optimisation de l'électrostimulation pour la restauration des fonctions motrices

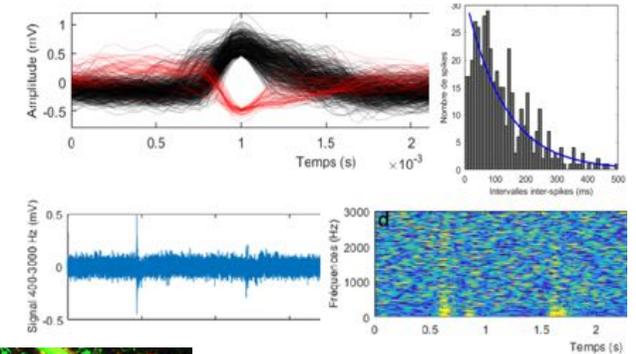
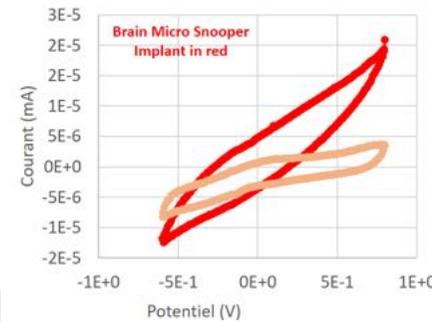
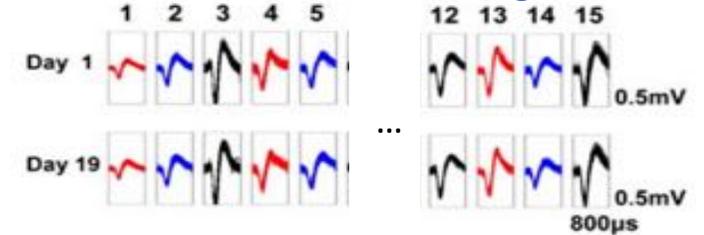
- Besoins :
 - Optimiser l'efficacité de l'électrostimulation (ES) et son application clinique
- Descriptif du projet :
 - Débruiter le signal neuromusculaire (EMG) de l'artefact de stimulation
- Forces locales :
 - Gipsa-Lab : Traitement du Signal, Biomécanique et EMG matriciel (HDEMGs)
 - Etudes pilotes engagées (coll. Inserm Dijon)
- Compétences recherchées :
 - Bioélectronique (capteur/stimulateur; Tissus intelligents; Technologies embarquées)
 - Neurophysiologie
 - Interfaces Homme Machine

Implants Cérébraux Fins Souples

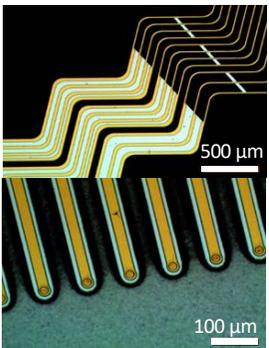
OBJECTIF MEDICAL : Disposer d'un **implant** permettant de diagnostiquer et traiter (tumeur, épilepsie, maladie de Charcot, handicap) **à l'échelle du neurone sans être invasif** (favoriser la croissance des neurites tout en limitant la prolifération des cellules gliales).

TRL 3-4 (experimental Proof Of Concept + technology to be validated)

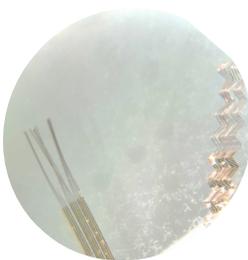
Neurones et stabilité des signaux



Microscope optique



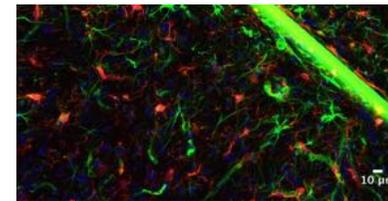
Binoculaire



Enregistrement sans fil



Plateforme PTA, PICTIC
au CEA, réseau
RENATECH
Collaboration ESIEE

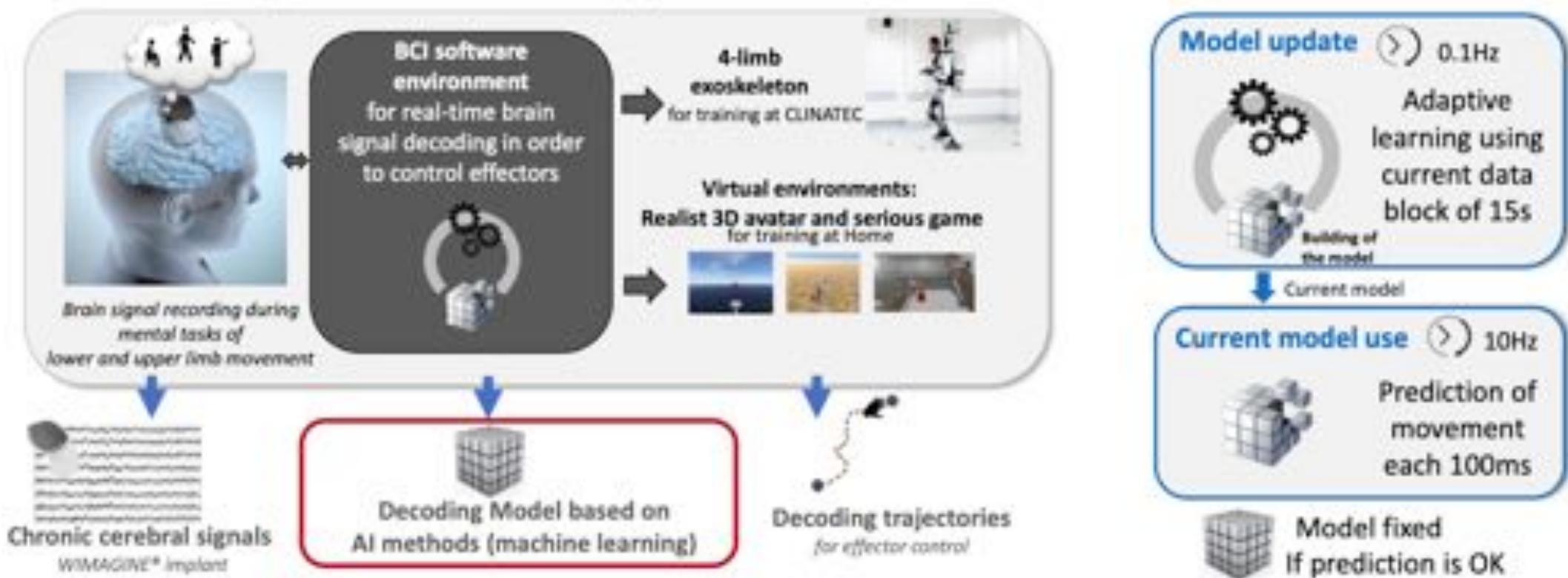


MICROSCOPIE CONFOCALE, GIN

COMPETENCES RECHERCHEES : Xavier Gidrol, Donald Martin, Alexis Broisat, Jean-jacques Feige, Sylvain Harquel, Bertrand Toussaint, Raphaël Serduc, CEA-Léti et Liten, ETC

ECoG Signal Decoding for Brain Computer Interface

- Algorithms for brain neural (ECoG) signal decoding, and their adaptive learning in real time
- More than 15 patents, 13 publications in Q1 scientific journals
- We are looking for new data and new applications



Brainspeak



Contexte:

Les troubles de la parole posent un problème à la fois clinique et social majeur suite à des lésions graves du SNC ou dans le cas de maladies neurodégénératives.

Objectif:

Développer des technologies d'interfaces cerveau-machine pour redonner à des personnes paralysées une autonomie de communication par la synthèse artificielle de parole obtenue à partir du décodage de l'activité cérébrale

Descriptif du projet:

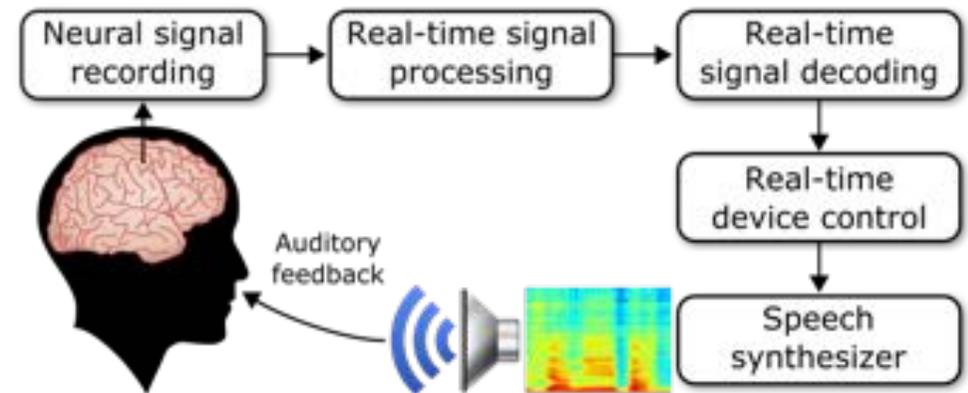
- Implantation de dispositifs multiélectrodes
- Enregistrement des activités corticales sous-tendant la production de parole (externalisée ou imaginée)
- Caractérisation de la dynamique de ces activités
- Construction de décodeurs et utilisation en boucle fermée

Forces locales:

Implants corticaux spécifiques, électrophysiologie extracellulaire à large-échelle, traitement du signal et machine learning, logiciels temps-réels, essai clinique en cours

Compétences recherchées:

- Robotique chirurgicale pour la mise au point de nouvelles méthodes d'implantation (à valider en préclinique)
- Accompagnement réglementaire au test et à l'inclusion de nouveaux dispositifs implantables dans des essais cliniques



Bocquelet et al., PLoS Comput Biol 2016

Bocquelet et al. J Physiol (Paris) 2017

Roussel et al., J Neural Eng 2020



Réunion ITS Grenoble – 24 septembre 2020

Atelier No 6 – Dispositifs médicaux

EVALuation de DIsspositifs MÉdicaux par SIMulation



- Evaluation **Qualitative**
 - ✓ Méthodologie de la simulation
 - ✓ Diversité des compétences et expertises de l'écosystème hospitalier
- Evaluation **Quantitative** = quasi-essais cliniques
 - ✓ Outils de mesure standardisés
 - ✓ Etudes pilotes
- Maîtrise méthodologique
- Considérations éthiques
- Modèle médico-économique



Julien PICARD
Alexandre MOREAU-GAUDRY
Jean-Luc BOSSON
Pierre ALBALADEJO

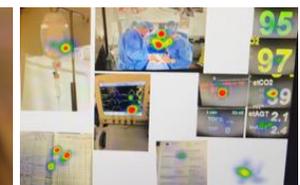
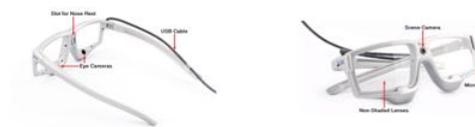
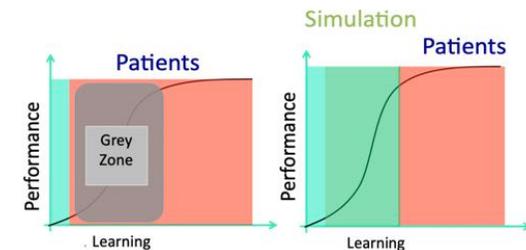


Institut des Technologies de la Santé Grenobloises

24/09/20

Caractérisation des **EXP**ertises cliniques en santé par **EYE**-tracking sur scénario **SIM**ulé

- **Expertise** et **compétences** en santé
- Pédagogie par **Simulation**
 - ✓ Reproduction d'environnements complexes
 - ✓ **Enseigner, évaluer, améliorer**
 - ✓ Gestes techniques, processus diagnostiques et thérapeutiques
 - ✓ **Diversité** des compétences et expertises de l'écosystème hospitalier
- Eye tracking
 - ✓ Données qualitatives et quantitatives au cours de scénarios simulés
 - ✓ **Courbes d'apprentissage** et caractérisation de **comportements**
 - ✓ **Gestes techniques** et compétences **non techniques**



Prototyping and TRL upscaling for Software Driven Medical Devices

Comment fluidifier et encourager l'obtention d'un continuum recherche → essais cliniques → transfert (sans bloquer le processus d'innovation)

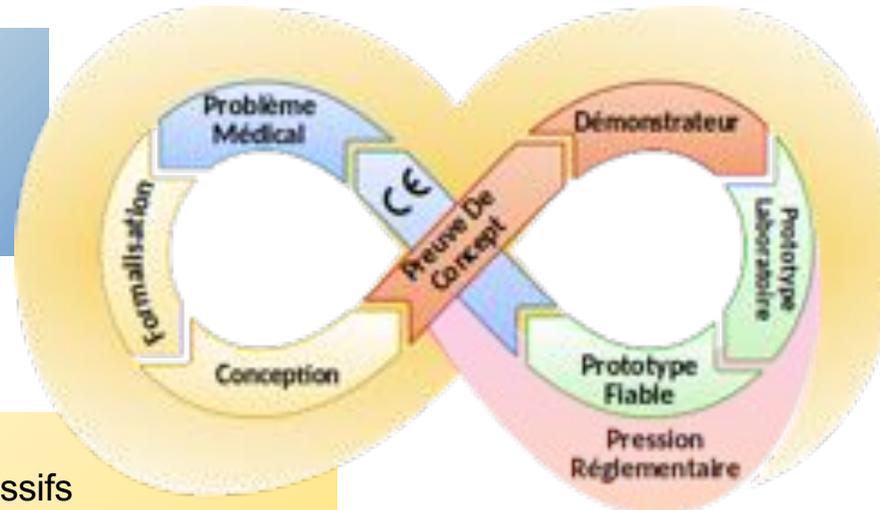
Objet

DM innovant piloté par logiciel = système complexe, multi-disciplinaires, multi-compétences et évolutif

Proposition

Guides méthodologiques progressifs pour l'ingénierie logicielle

- Éléments d'architecture logicielle (modularité, ...)
- Méthodologie (gestion du processus, des étapes, des documents, ...)
- Utilisabilité (cas d'utilisation, scénario, ...)
- Gestion des données et traces structurées (stockage, analyse, ...)



Problématique

A la croisée de deux modes de fonctionnement

- Recherche → exploration → garantir liberté
- Transfert → essais cliniques → garantir qualité

Forces locales

- Expérience TIMC-IMAG
- Liens forts CIC-IT / CHUGA
- Plateforme CamiTK

Compétences recherchées

- Acteurs du transfert technologique pour recueil d'expérience et validation des propositions
- Chercheurs dans le domaine de l'ingénierie logicielle pour méthodologie