Rapport mi-terme de mobilité – Dr Hubert COCHET

Fonds Delorme-Broussin – Fondation Bordeaux Université

Période:
1er Septembre 2015 – 31 Août 2016

Institution d'origine :
CHU / Université de Bordeaux
Institut Hospitalo-universitaire LIRYC / INSERM U1045
Unité d'imagerie Thoracique et Cardiovasculaire
Hôpital Cardiologique Haut-Lévêque
Avenue de Magellan, 33604 Pessac Cedex, France

Lieu de mobilité:
Inria Sophia Antipolis
Equipe Asclepios Dr Nicholas Ayache
2004 route des Lucioles BP 93
06 902 Sophia Antipolis Cedex, France

Introduction

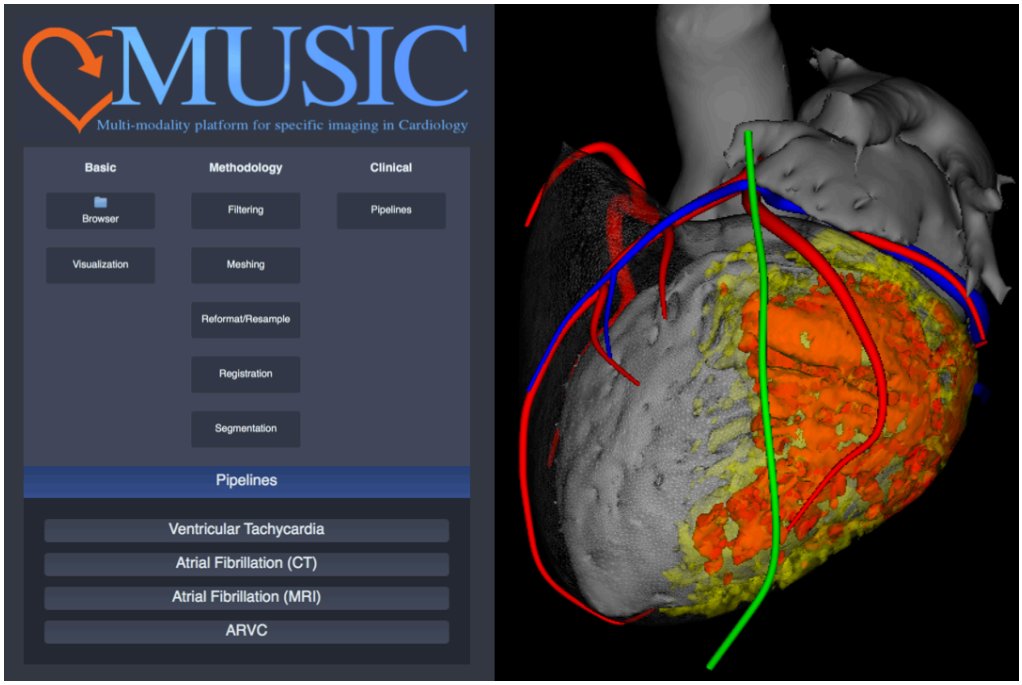
Ma mobilité au sein de l'équipe de sciences numériques du Dr Nicholas Ayache a pour but de renforcer les liens existants entre cette équipe et l'IHU Liryc avec 3 composantes :

- développement d'un logiciel de traitement d'images cardiaques (MUSIC) dédié à l'étude et au guidage thérapeutique des désordres électriques cardiaques,
- mise en place de projets de recherche entre cette équipe et l'IHU,
- encadrement d'un projet de transfert de cette technologie logicielle au sein d'une start-up créée dans le cadre de l'IHU.

L'équipe de Nicholas Ayache fait référence au niveau international dans le domaine du traitement d'image cardiaque, de la modélisation de l'électromécanique cardiaque, et des approches computationnelles avancées d'aide au diagnostic (machine learning). J'ai initié depuis 2010 une collaboration riche avec cette équipe, collaboration qui a abouti au développement d'un logiciel présentant un fort potentiel de valorisation, tant dans les applications de recherche que de soin. L'objectif de cette mobilité était de me rendre plus disponible pour l'encadrement de ce projet logiciel, afin d'en élargir les applications de recherche et d'en préparer le transfert vers une commercialisation.

1. Etat d'avancement du projet avant cette mobilité

Le logiciel MUSIC est développé depuis 5 ans par un groupe de développeurs répartis entre l'Inria Sophia Antipolis et l'IHU Liryc à Bordeaux. Le développement est financé par des fonds propres IHU et Inria, ainsi que par des projets de recherche (actuellement PRTS ANR/DGOS MIGAT : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02275104). Il s'agit d'un logiciel de traitement d'image comprenant de multiples algorithmes et méthodes répartis en workspaces (filtrage, reformatage, segmentation, recalage, maillage). Ces méthodes sont mises en série au sein de pipelines de traitement destinés à répondre à des questions cliniques données. Chaque pipeline de traitement consiste en une suite d'opérations élémentaires que l'utilisateur doit suivre afin de transformer un volume d'imagerie cardiaque (scanner, IRM…) en un résultat utilisable sur le plan clinique. Ce résultat est soit une quantification destinée à établir un diagnostic ou évaluer un pronostic, soit un modèle tridimensionnel cardiaque destiné à guider un traitement. Cet outil nous a permis ces dernières années de mener une recherche fructueuse sur les mécanismes des arythmies atriales[1-5] et ventriculaires.[6-12] Le logiciel MUSIC est illustré ci-dessous.

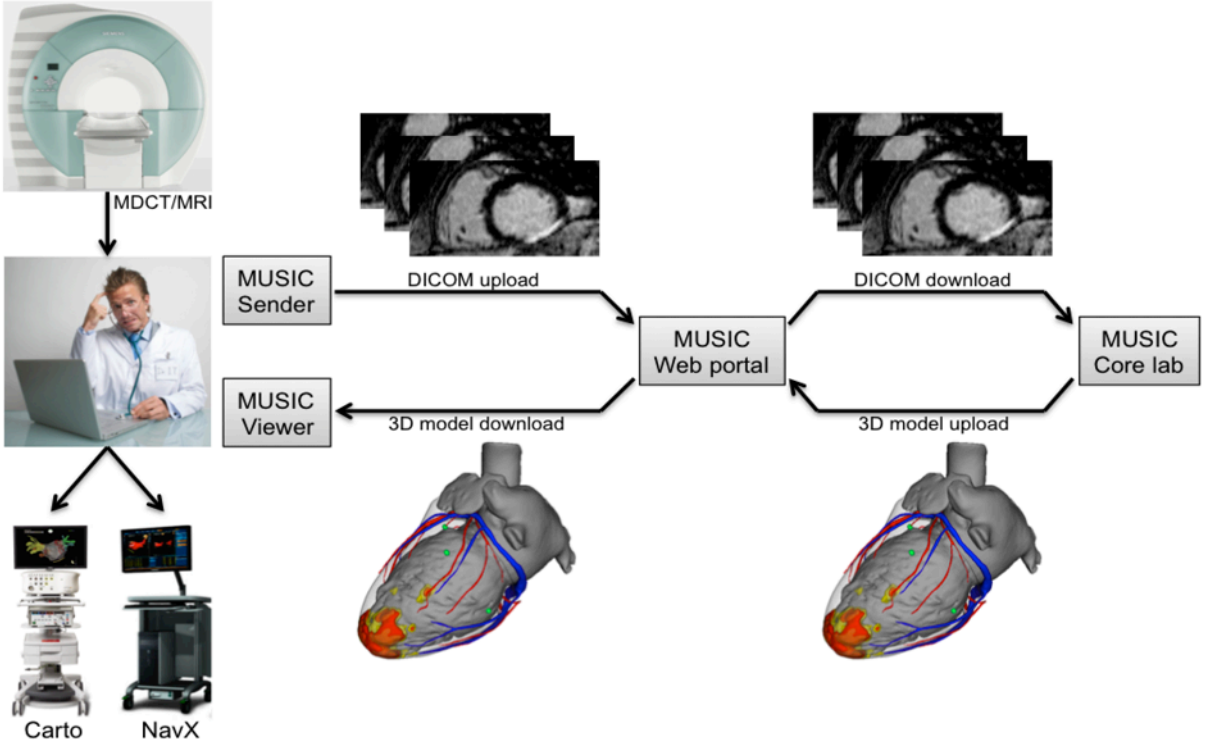


MUSIC : logiciel de traitement d'image dédié au diagnostic, au pronostic et au guidage thérapeutique des désordres électriques cardiaques

2. Projets initiés au cours de cette mobilité

2.1.1 Etude multicentrique sur le guidage des procédures électrophysiologiques par l'imagerie

Nous avons développé un serveur permettant à des utilisateurs de nous transmettre les données d'imagerie pré procédurales, que nous traitons avant de leur renvoyer un modèle 3D personnalisé pouvant être affiché dans leur environnement de cartographie 3D. Ainsi, les opérateurs peuvent effectuer des interventions d'ablation par cathéter en visualisant leurs cathéters au sein du modèle numérique 3D généré par notre logiciel. A ce jour, une douzaine de centres utilisent notre technologie, centres répartis entre les USA, l'Europe et l'Australie. L'objectif actuel est de démontrer que le logiciel ne permet pas seulement l'étude des mécanismes à l'origine des arythmies, mais également que son emploi en routine clinique pour guider les interventions est faisable et qu'il a un impact sur l'efficacité des procédures. Deux publications sur ce thème sont en voie de publication.[13,14] La figure ci-dessous illustre l'emploi du logiciel MUSIC au sein du réseau international de centres cliniques participant à l'étude multicentrique.



Utilisation du logiciel MUSIC dans le cadre de l'étude multicentrique sur le guidage de l'ablation de tachycardie ventriculaire par l'imagerie

2.1.2 Modélisation biophysique et statistique

Au delà de la mise en place du serveur et de l'initiation de cette étude multicentrique sur le guidage de l'ablation par l'imagerie, ma présence à Sophia Antipolis m'a permis d'initier de multiples travaux de recherche collaboratifs appliquant les approches computationnelles avancées développées à l'Inria aux données cliniques issues de l'IHU Liryc. Ces projets comprennent :

- modélisation biophysique personnalisée à partir de données d'imagerie pour prédire le site de réentrée chez les patients présentant une tachycardie ventriculaire post-infarctus
- apprentissage automatique à partir de données d'imagerie pour prédire l'occurrence de la tachycardie ventriculaire dans le post-infarctus

- développement d'un traitement d'image visant à cartographier l'activation mécanique des ventricules à partir d'images ciné IRM à très haute résolution temporelle (compressed sensing)
- analyse statistique de forme de l'oreillette gauche afin d'identifier de nouveaux paramètres pronostiques dans la fibrillation auriculaire

Par ailleurs, cette mobilité à Sophia Antipolis m'a permis de monter de larges projets de recherche collaboratifs dans le cadre d'appels à projet internationaux, dont un ERC Starting Grant dont je suis le porteur (réponse attendue au printemps).

2.1.3 Transfert

Nous avons identifié le guidage par l'imagerie de l'ablation de tachycardie ventriculaire comme l'application du logiciel la plus mature pour un transfert vers une activité commerciale. Une grande partie de mon temps est donc occupée par la mise en œuvre d'une stratégie de maturation (certification du code du logiciel, étude de marché, montage d'un business plan, levée de fonds). Notre objectif est de créer une startup à la fin de l'année 2016 dans le cadre de l'IHU, en association avec l'équipe de Sophia Antipolis.

Conclusion

Le bilan à mi-terme de cette mobilité au sein du laboratoire Inria Sophia Antipolis est très encourageant. Ma proximité physique avec le cœur du développement du logiciel a significativement accéléré ce projet collaboratif pré-existant entre l'IHU Liryc et l'Inria, avec des retombées conséquentes en terme de recherche et de valorisation.

Bibliographie

1. Jadidi AS, Cochet H, Shah AJ, Kim SJ, Duncan E, Miyazaki S, Sermesant M, Lehrmann H, Lederlin M, Linton N, Forclaz A, Nault I, Rivard L, Wright M, Liu X, Scherr D, Wilton SB, Roten L, Pascale P, Derval N, Sacher F, Knecht S, Keyl C, Hocini M, Montaudon M, Laurent F, Haïssaguerre M, Jaïs P. Inverse relationship between fractionated electrograms and atrial fibrosis in persistent atrial fibrillation: combined magnetic resonance imaging and high-density mapping. J Am Coll Cardiol. 2013 Aug 27;62(9):802-12.
2. Vigmond E, Labarthe S, Cochet H, Coudiere Y, Henry J, Jais P. A bilayer representation of the human atria. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2013;2013:1530-3.
3. Cochet H, Dubois R, Sacher F, Derval N, Sermesant M, Hocini M, Montaudon M, Haïssaguerre M, Laurent F, Jaïs P. Cardiac arrythmias: multimodal assessment integrating body surface ECG mapping into cardiac imaging. Radiology. 2014 Apr;271(1):239-47.
4. Labarthe S, Bayer J, Coudière Y, Henry J, Cochet H, Jaïs P, Vigmond E. A bilayer model of human atria: mathematical background, construction, and assessment. Europace. 2014 Nov;16 Suppl 4:iv21-iv29.
5. Cochet H, Mouries A, Nivet H, Sacher F, Derval N, Denis A, Merle M, Relan J, Hocini M, Haïssaguerre M, Laurent F, Montaudon M, Jaïs P. Age, atrial fibrillation, and structural heart disease are the main determinants of left atrial fibrosis detected by delayed-enhanced magnetic resonance imaging in a general cardiology population. J Cardiovasc Electrophysiol. 2015 May;26(5):484-92.
6. Konukoglu E, Relan J, Cilingir U, Menze BH, Chinchapatnam P, Jadidi A, Cochet H, Hocini M, Delingette H, Jaïs P, Haïssaguerre M, Ayache N, Sermesant M. Efficient probabilistic model personalization integrating uncertainty on data and parameters: Application to eikonal-diffusion models in cardiac electrophysiology. Prog Biophys Mol Biol. 2011 Oct;107(1):134-46.
7. Cochet H, Komatsu Y, Sacher F, Jadidi AS, Scherr D, Riffaud M, Derval N, Shah A, Roten L, Pascale P, Relan J, Sermesant M, Ayache N, Montaudon M, Laurent F, Hocini M, Haïssaguerre M, Jaïs P. Integration of merged delayed-enhanced magnetic resonance imaging and multidetector computed tomography for the guidance of ventricular tachycardia ablation: a pilot study. J Cardiovasc Electrophysiol. 2013 Apr;24(4):419-26.
8. Komatsu Y, Cochet H, Jadidi A, Sacher F, Shah A, Derval N, Scherr D, Pascale P, Roten L, Denis A, Ramoul K, Miyazaki S, Daly M, Riffaud M, Sermesant M, Relan J, Ayache N, Kim S, Montaudon M, Laurent F, Hocini M, Haïssaguerre M, Jaïs P. Regional myocardial wall thinning at multidetector computed tomography correlates to arrhythmogenic substrate in postinfarction ventricular tachycardia: assessment of structural and electrical substrate. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2013 Apr;6(2):342-50.

9. Komatsu Y, Jadidi A, Sacher F, Denis A, Daly M, Derval N, Shah A, Lehrmann H, Park CI, Weber R, Arentz T, Pache G, Sermesant M, Ayache N, Relan J, Montaudon M, Laurent F, Hocini M, Haïssaguerre M, Jaïs P, Cochet H. Relationship between MDCT-imaged myocardial fat and ventricular tachycardia substrate in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. J Am Heart Assoc. 2014 Aug 7;3(4).
10. Cochet H, Denis A, Komatsu Y, Jadidi AS, Aït Ali T, Sacher F, Derval N, Relan J, Sermesant M, Corneloup O, Hocini M, Haïssaguerre M, Laurent F, Montaudon M, Jaïs P. Automated Quantification of Right Ventricular Fat at Contrast-enhanced Cardiac Multidetector CT in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Radiology. 2015 Jun;275(3):683-91.
11. Yamashita S, Sacher F, Mahida S, Berte B, Lim HS, Komatsu Y, Amraoui S, Denis A, Derval N, Laurent F, Montaudon M, Hocini M, Haïssaguerre M, Jaïs P, Cochet H. Role of high-resolution image integration to visualize left phrenic nerve and coronary arteries during epicardial ventricular tachycardia ablation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015 Apr;8(2):371-80.
12. Berte B, Denis A, Amraoui S, Yamashita S, Komatsu Y, Pillois X, Sacher F, Mahida S, Wielandts JY, Sellal JM, Frontera A, Al Jefairi N, Derval N, Montaudon M, Laurent F, Hocini M, Haïssaguerre M, Jaïs P, Cochet H. Characterization of the Left-Sided Substrate in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015 Dec;8(6):1403-12.
13. Yamashita S, Sacher F, Mahida S, Berte B, Lim HS, Komatsu Y, Amraoui S, Denis A, Derval N, Laurent F, Sermesant M, Montaudon M, Hocini M, Haïssaguerre M, Jaïs P, Cochet H. Image integration to guide catheter ablation in scar-related ventricular tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol. 2016: *In press.*
14. Yamashita S, Cochet H, Sacher F, Mahida S, Berte B, Hooks D, Sellal JM, Al Jefairi N, Frontera A, Komatsu Y, Lim HS, Amraoui S, Denis A, Derval N, Laurent F, Hocini M, Haïssaguerre M, Montaudon M, Jaïs P. Impact of new technologies and approaches for post-myocardial infarction ventricular tachycardia ablation using a long term follow up. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2016: *2nd revision.*