



## Laboratoire IMNC

# Nouvelles approches d'imagerie et de modélisation des gliomes

D. Abi-Haidar<sup>1</sup>, G. Abi-Lahoud<sup>2</sup>, H. Adle-Biassette<sup>1</sup>, **M. Badoual<sup>1</sup>**,  
C. Deroulers<sup>1</sup>, E. Dezamis<sup>2</sup>, P. De Cremoux<sup>1</sup>, B. Devaux<sup>2</sup>, J.  
Lehmann-Che<sup>1</sup>, F. Nataf<sup>2</sup>, J. Pallud<sup>2</sup>, E. Mandonnet<sup>1</sup>, M.  
Polivska<sup>1</sup>, B. Turak<sup>2</sup>, P. Varlet<sup>2</sup>

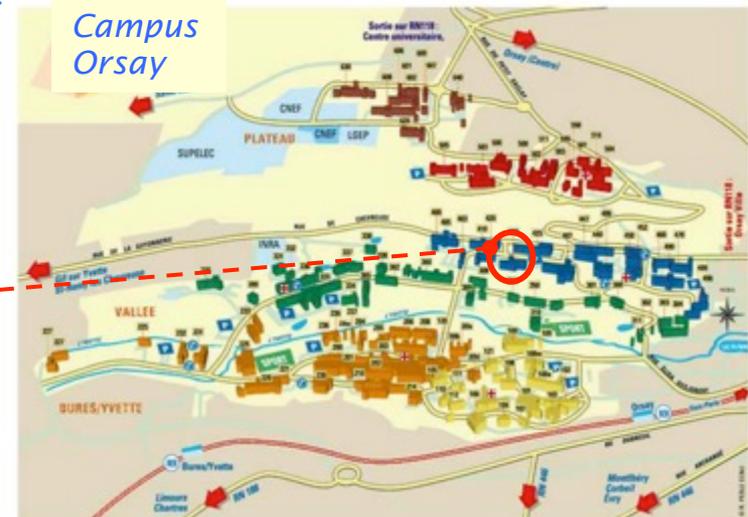
1. Université Paris Diderot
2. Université Paris Descartes



# Le laboratoire IMNC

(Imagerie et Modélisation en Neurobiologie et Cancérologie)

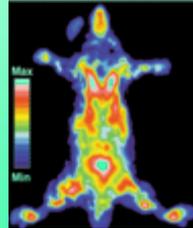
- ❖ Création : jan 2006
- ❖ personnel (2014) : 45  
30 permanents (**dont 6 EC Paris Diderot**)  
12 doctorants et postdocs  
3 CDD
- ❖ Tutelles :  
Paris Sud, Paris Diderot, CNRS (IN2P3, INSB)
- ❖ Implantation :  
Orsay campus (*IBAIC/bat 440 1110m<sup>2</sup>*)  
Campus PRG (condorcet, 10m<sup>2</sup>)
- ❖ Publications:  
133 (2008-2013): physics, medicine,  
biology



# Equipes et thèmes de recherche

## Imagerie biophotonique in vivo

- Imaging and spectroscopy at cell scale
- Large field multimodal imaging
- Characterization of optical properties of healthy and pathological tissues



F. Pain

## Imagerie isotopique clinique et préclinique

- freely moving small animal imaging
- Intraoperative imaging and therapeutic follow up ambulatory imaging
- new instrumental approaches

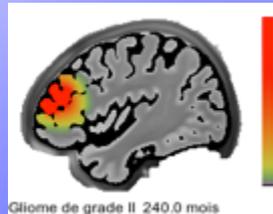


L. Menard

TS

## Modélisation des systèmes biologiques

- modeling of low grade glioma growth on biopsy, modeling of treatments effects
- modeling of biological systems: tumor growth ...
- dynamical systems study



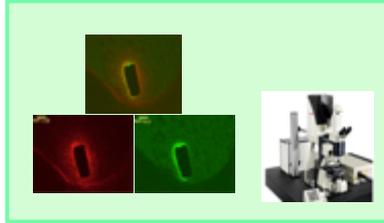
M. Badoual

## Nouvelles approches en radiothérapie

- new modes of deposit on space time fractionation of the dose
- optimisation of conventionnal RT techniques (nanoparticules, dose painting, ...)
- radiobiology about new RT techniques



Y. Prezado



**Service de biologie**

*plateforme  
PIMPA*

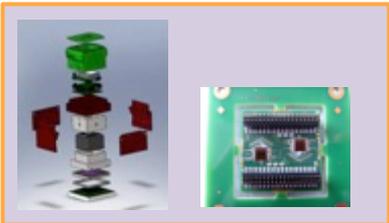
*plateforme  
GATE*

**Technical  
support**



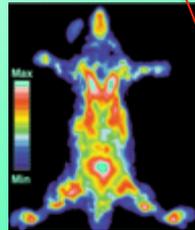
**Instrumentation**

**Service  
informatique et  
de simulations  
numériques**



Imagerie biophotonique in vivo

**IBIV (F. Pain)**



**IRIC (L. Menard)**



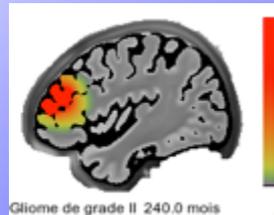
Imagerie isotopique clinique et préclinique

**Projet SPC**

**TS**

**MSB (M. Badoual)**

Modélisation des systèmes biologiques



**NARA (Y. Prezado)**

Nouvelles approches en radiothérapie



# Enjeux

---



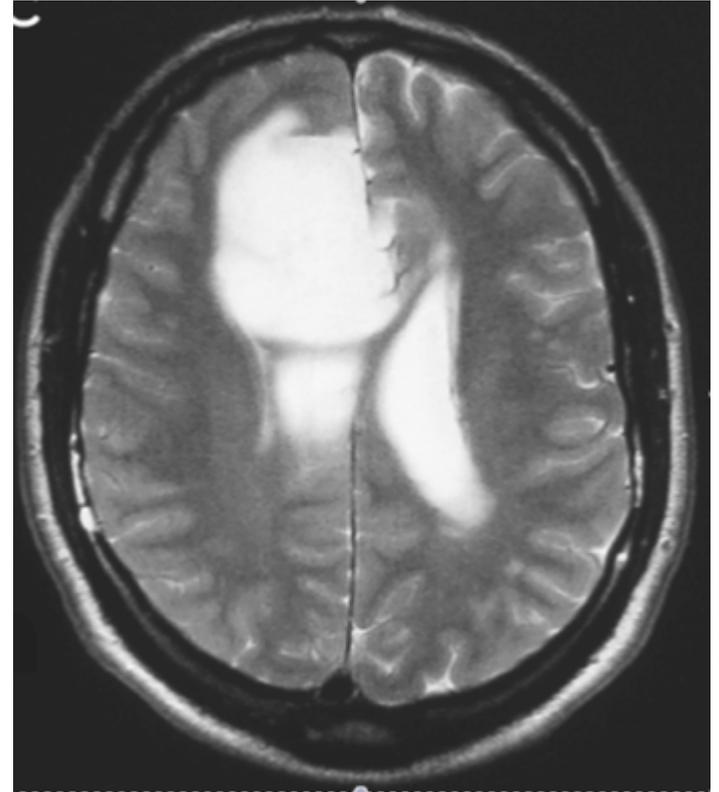
Gliomes diffus: incurables car récurrences inévitables.

Cause: Migration des cellules dans les tissus sains environnants

➔ Tumeur invasive

# Enjeux

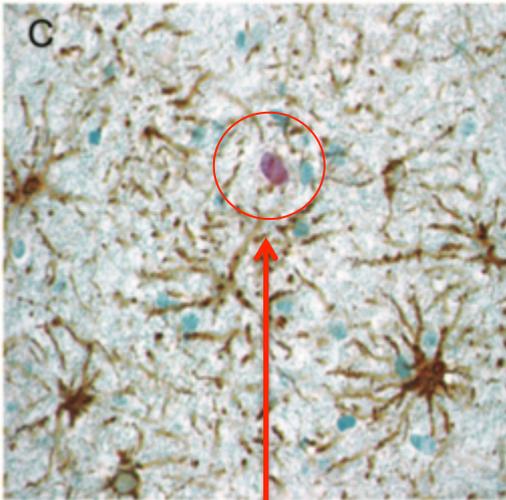
---



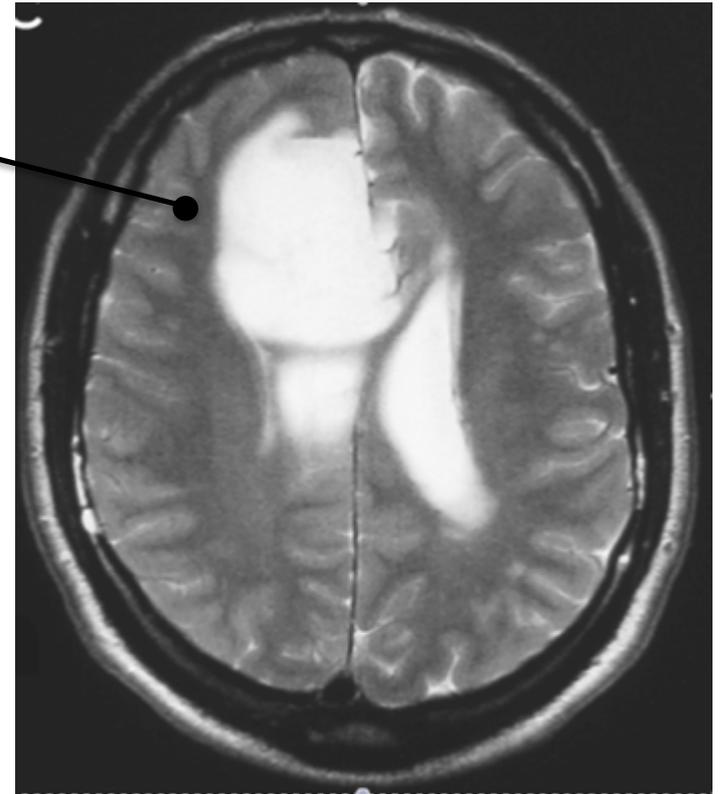
Pallud J et al (2010) *Neurology*, 74, 1724-31

# Enjeux

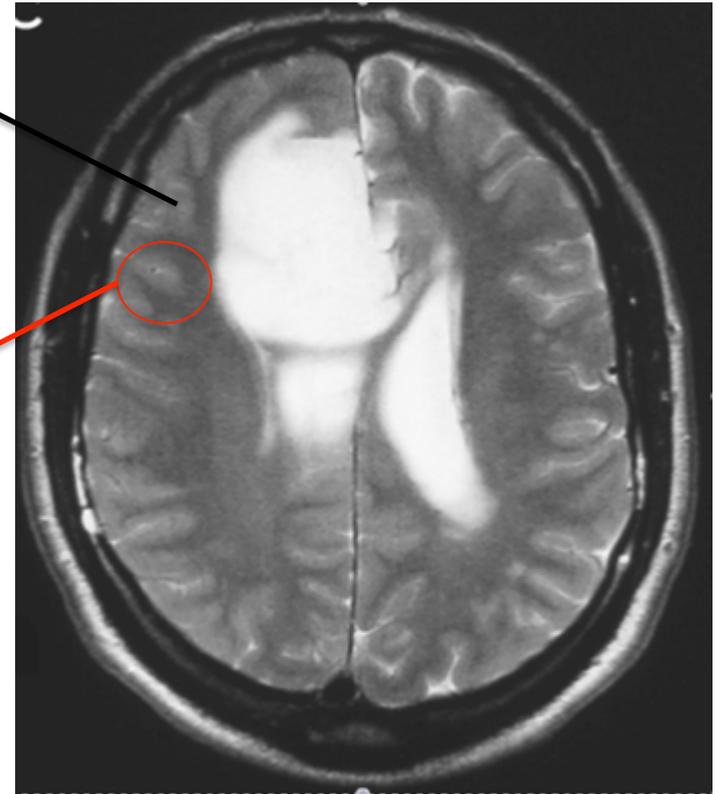
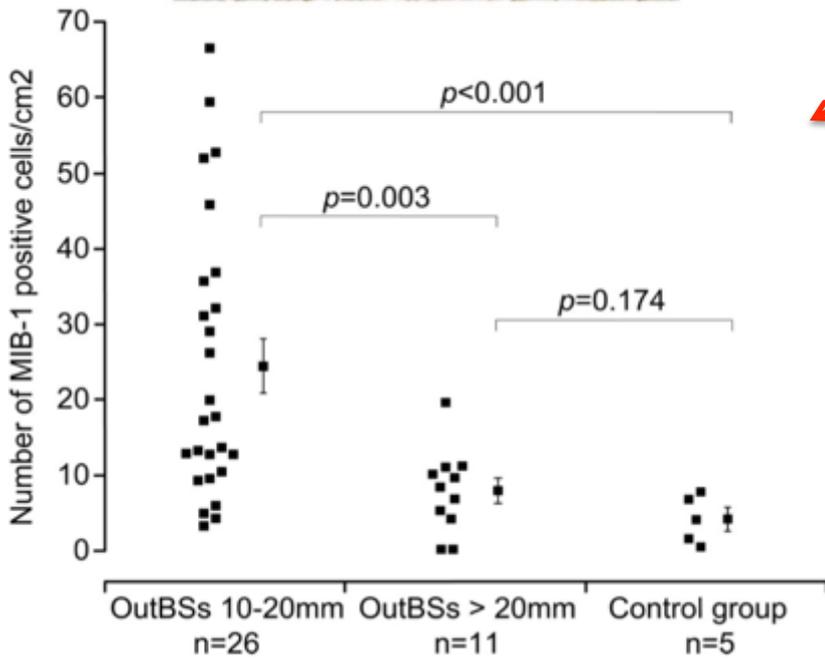
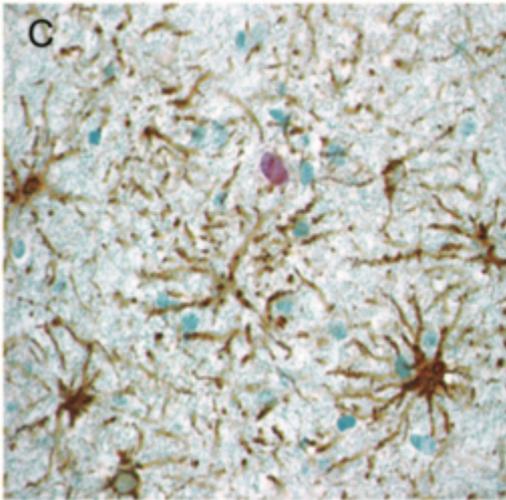
---



Cellule en prolifération en dehors des limites de l'hypersignal IRM



# Enjeux



# Enjeux

---

- Pendant l'opération, enlever au maximum le tissu infiltré: permettre au chirurgien d'imager et d'analyser la nature du tissu en temps réel, pendant l'opération.
- Prédire la position du front d'avancée réel.
- 
- Mieux comprendre l'histoire naturelle des gliomes.
- Nécessité de comprendre la genèse de ces tumeurs.
- Réponse aux traitements.

# Enjeux

---

- Pendant l'opération, enlever au maximum le tissu infiltré: permettre au chirurgien d'imager et d'analyser la nature du tissu en temps réel, pendant l'opération, sans introduire de marquage endogène.



Endo microscope

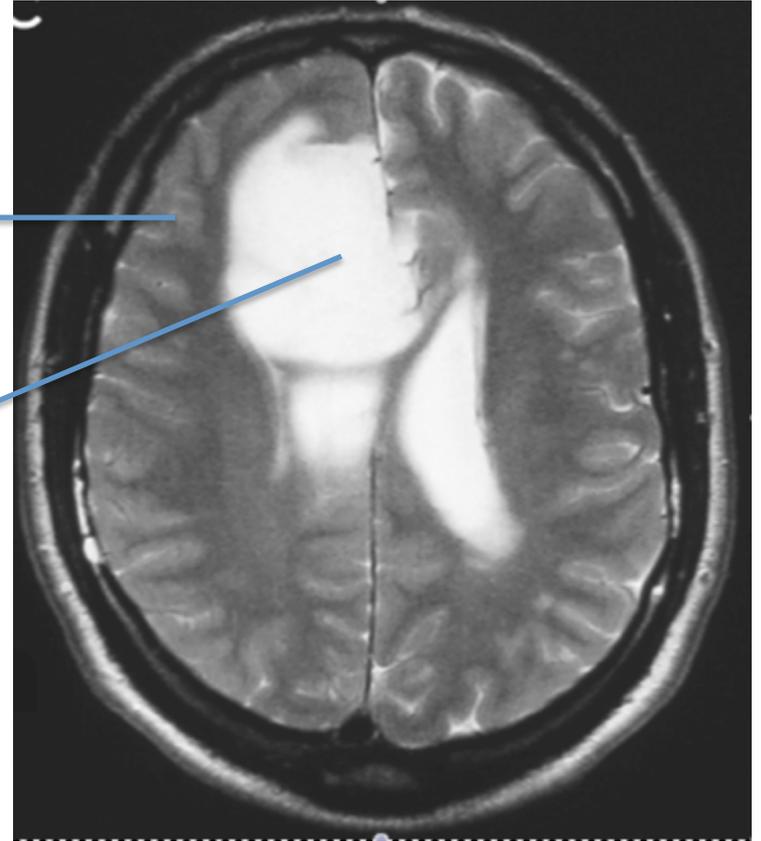
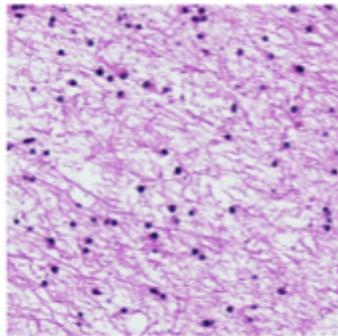
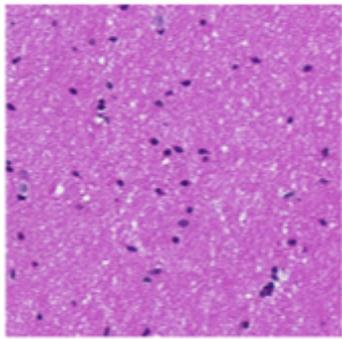
- Prédire la position du front d'avancée réel.
- Mieux comprendre l'histoire naturelle des gliomes.
- Nécessité de comprendre la genèse de ces tumeurs.
- Réponse aux traitements.



Analyse d'images et Modélisation

# Travaux préliminaires: modélisation

---



➔ La limite de l'hypersignal correspond à une fraction d'œdème

# Travaux préliminaires: modélisation

---

→ Modélisation du rôle de l'oedème pendant et après la radiothérapie

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = D \nabla^2 \rho + \kappa \rho (1 - \rho)$$

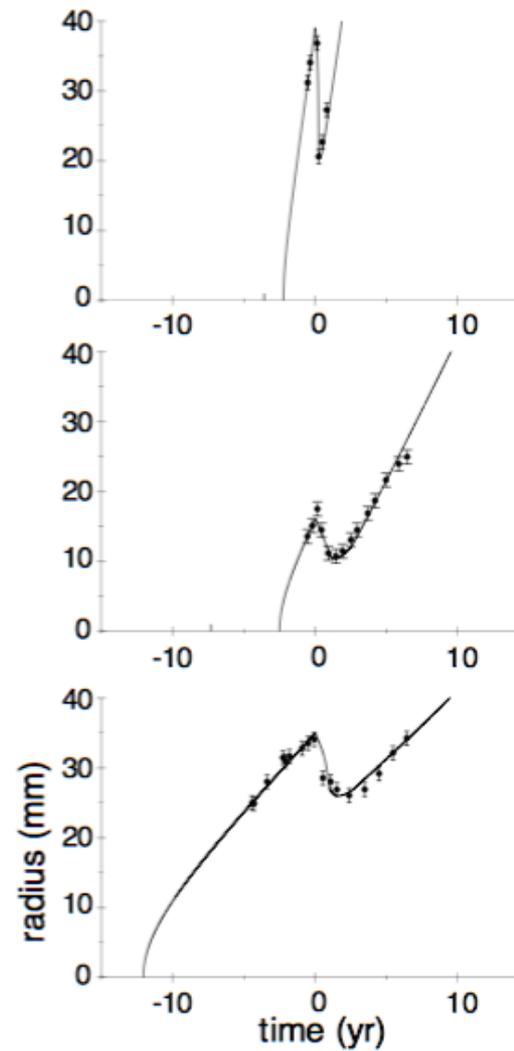
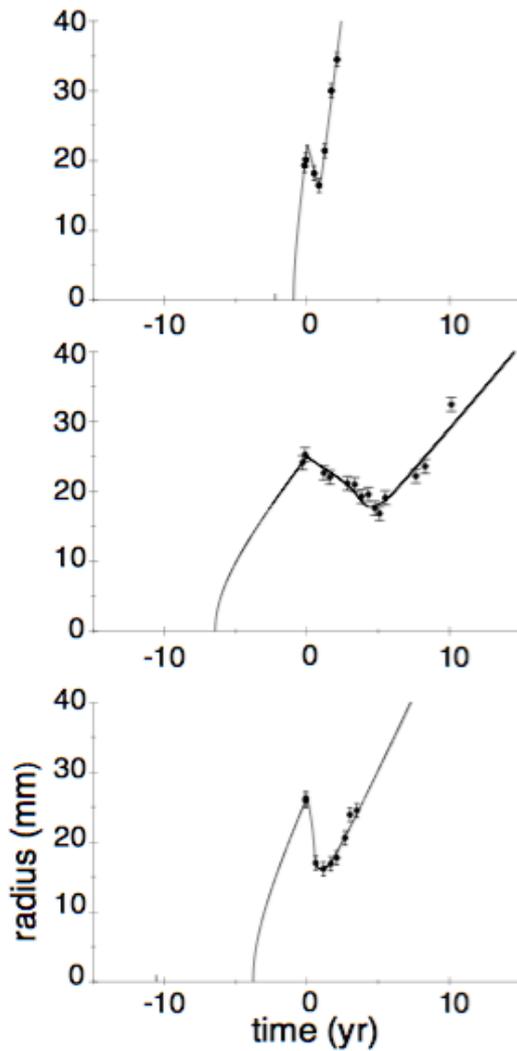
Equation régissant l'évolution de la densité de cellules tumorales  $\rho$ .

$$\frac{\partial \xi}{\partial t} = \lambda \rho (1 - \xi) - \mu \xi^\nu$$

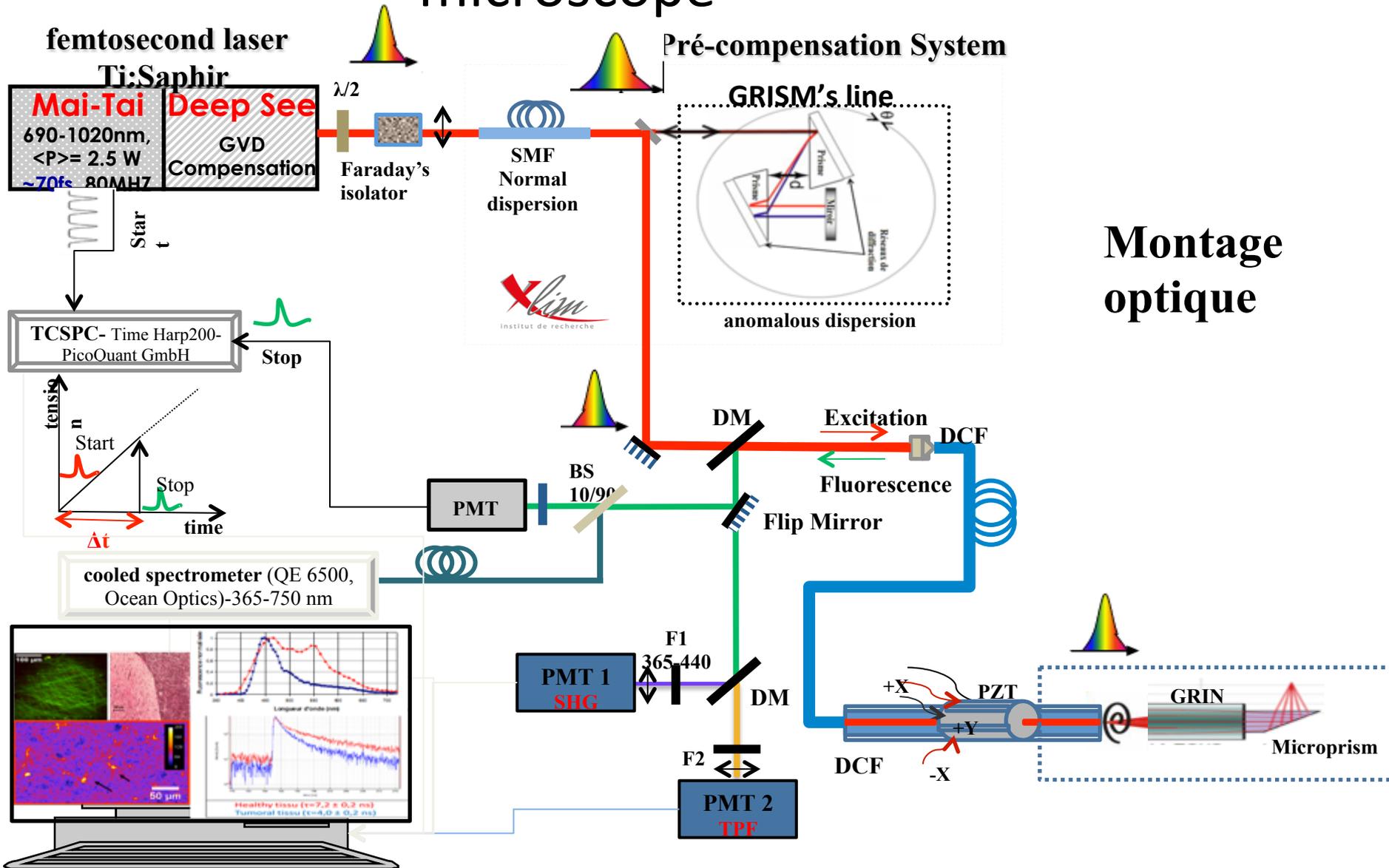
Equation régissant l'évolution de la fraction d'oedème  $\xi$  produit par les cellules tumorales.

→ Paramétrage du modèle par confrontation avec des données cliniques de suivi temporel du rayon de gliomes

# Travaux préliminaires: modélisation

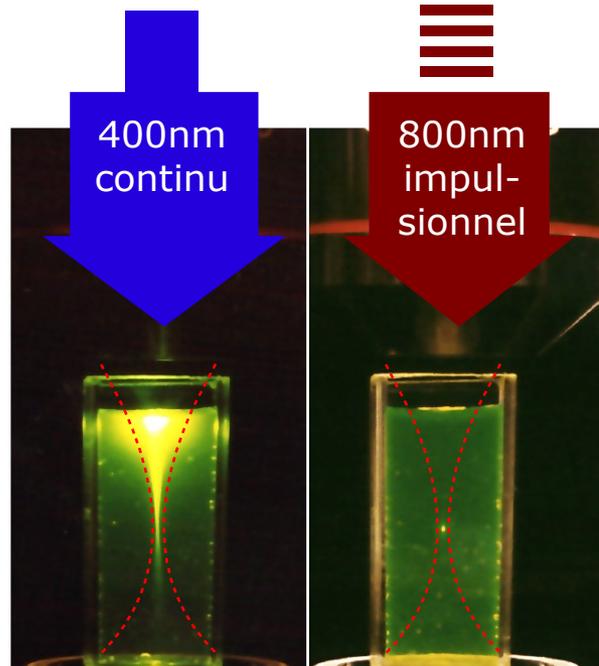
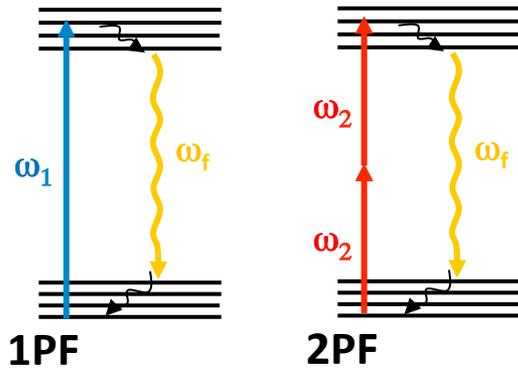


# Travaux préliminaires: principe de l'endo microscope



Montage  
optique

# Travaux préliminaires: principe de l'endo microscope



1 photon

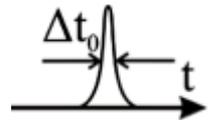
2 photons

## Principe excitation biphotonique

Pour provoquer une réponse multiphotonique des tissus il faut **2 conditions** :

### Confinement temporel

Impulsions d'excitation femtosecondes  
→ durée de l'impulsion



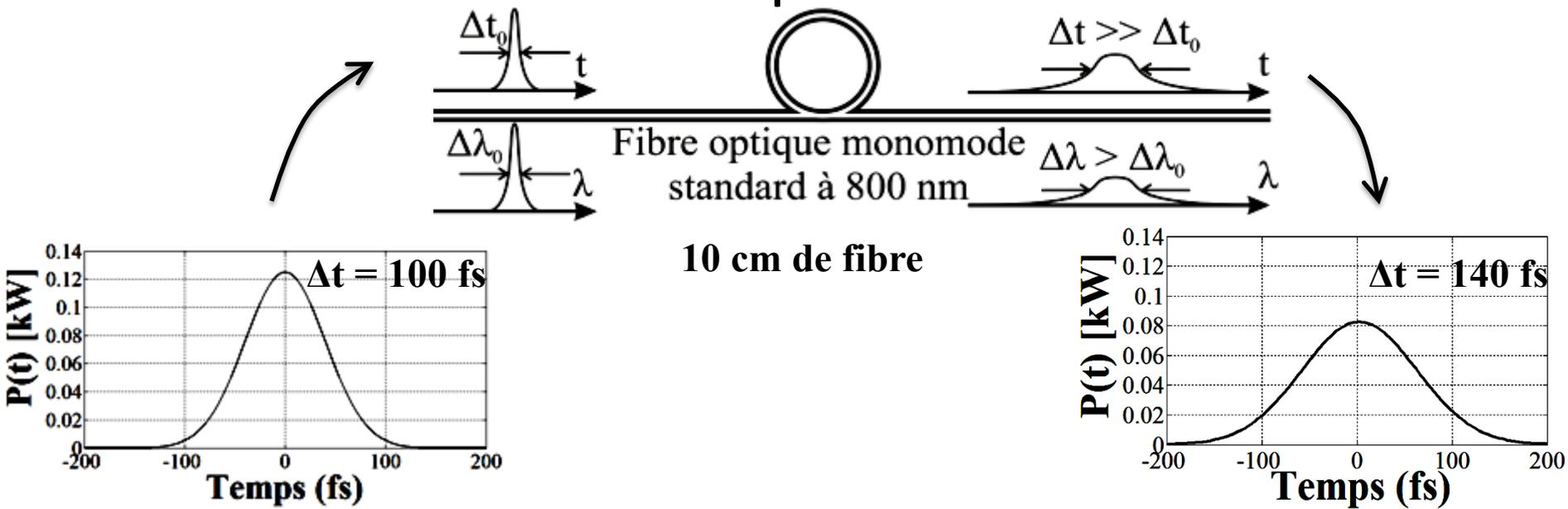
&

### Confinement spatial

Focalisation du faisceau d'excitation  
→ objectif

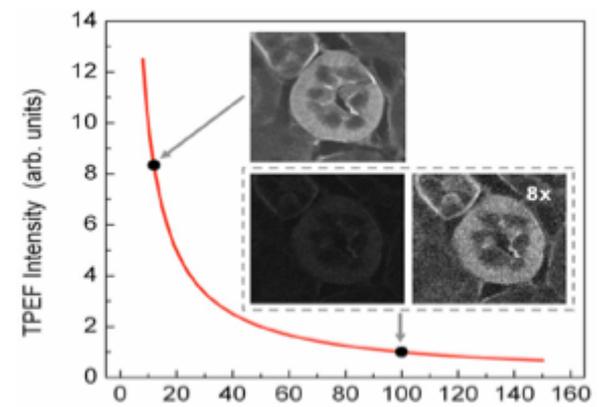


# Travaux préliminaires: principe de l'endo microscope



- Effets non linéaire (automodulation de phase)  $\equiv$  élargissement spectral
- Effets linéaires (dispersion) étalement temporel  $\equiv$  perte du caractère femtoseconde

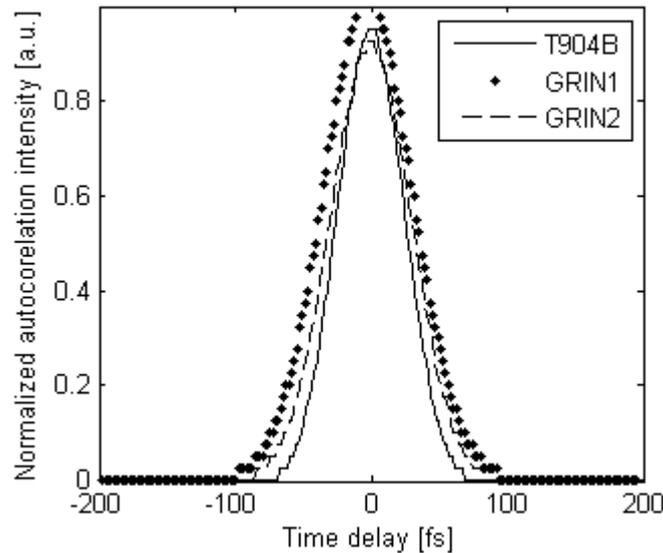
**Perte du caractère ultracourt et ultra intense (confinement temporel)**



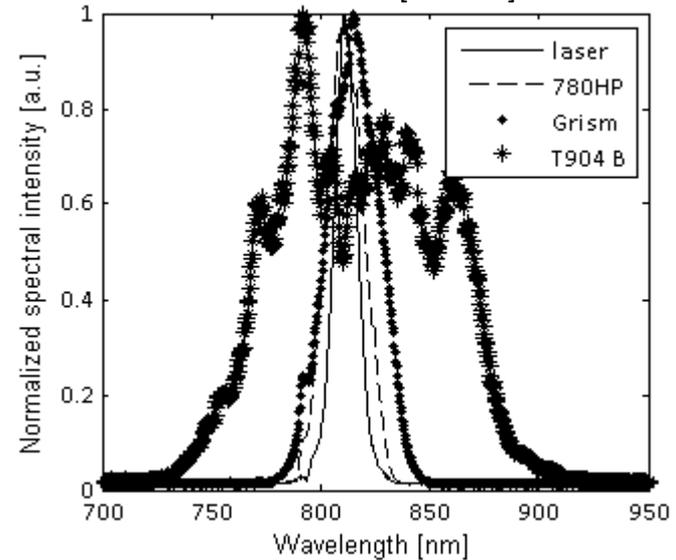
# Travaux préliminaires: principe de l'endo microscope

→ Conception d'une fibre spécifique (PHLAM) pour ce projet capable de maintenir le confinement temporel

Conservation de la durée d'impulsion autour de 40 fs après les GRIN



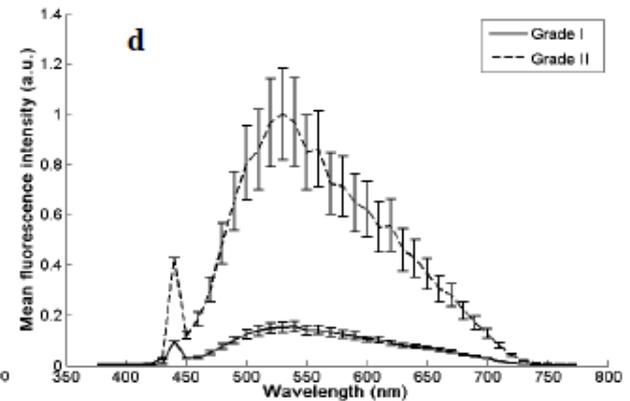
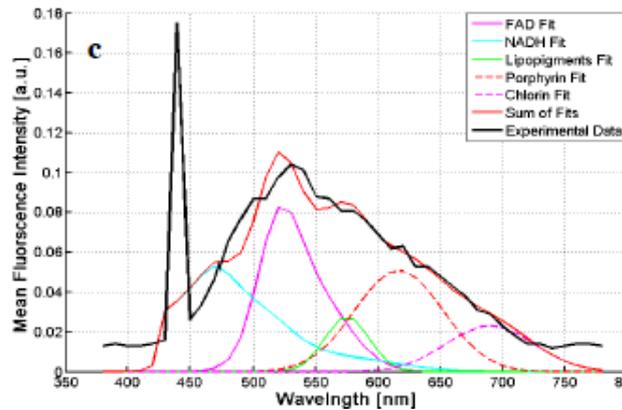
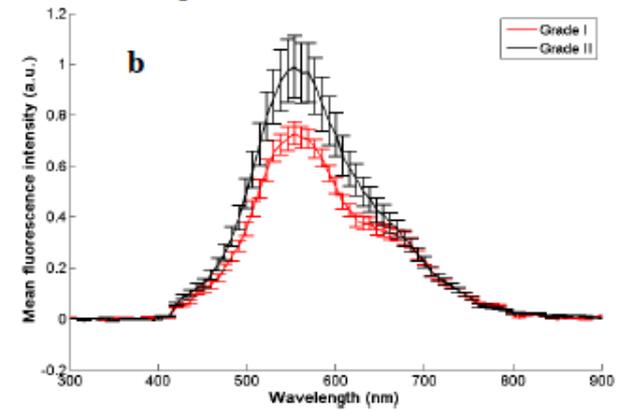
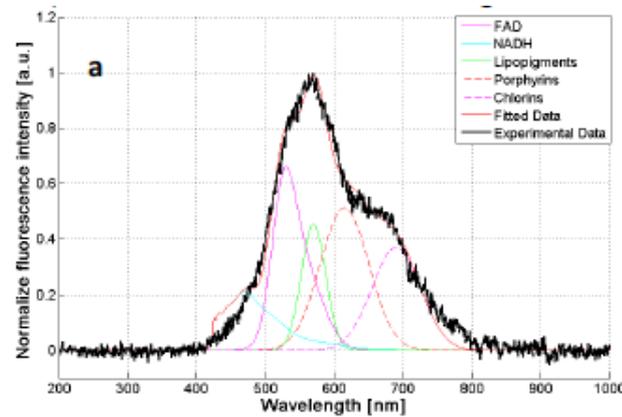
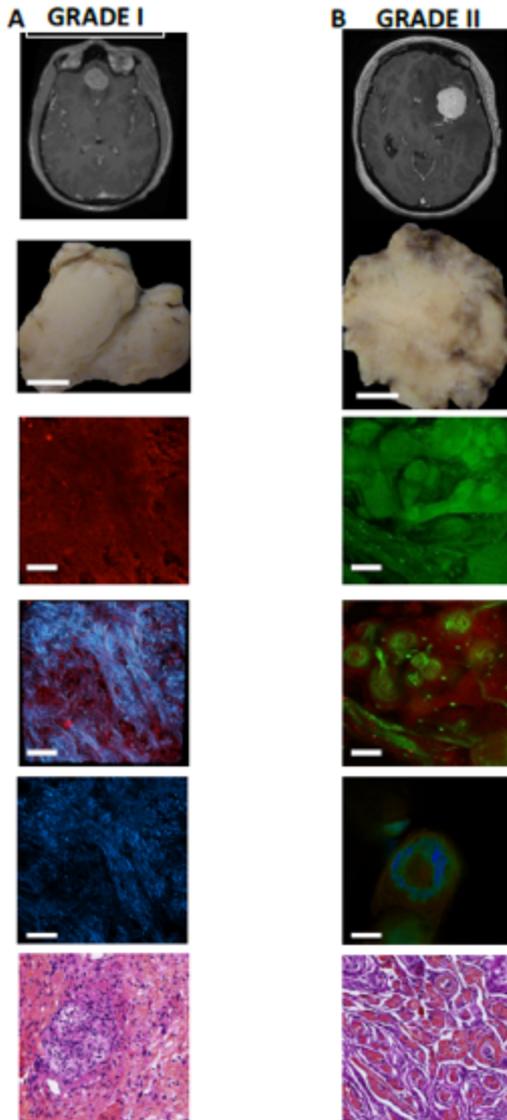
Elargissement au niveau de la bande spectrale à la sortie de la fibre DCF [130 nm]



Fibre **T904 B** 5m plus GRIN 1 & 2

→ **Excellent confinement temporel**

# Travaux préliminaires: Analyse multi-modale de tissus



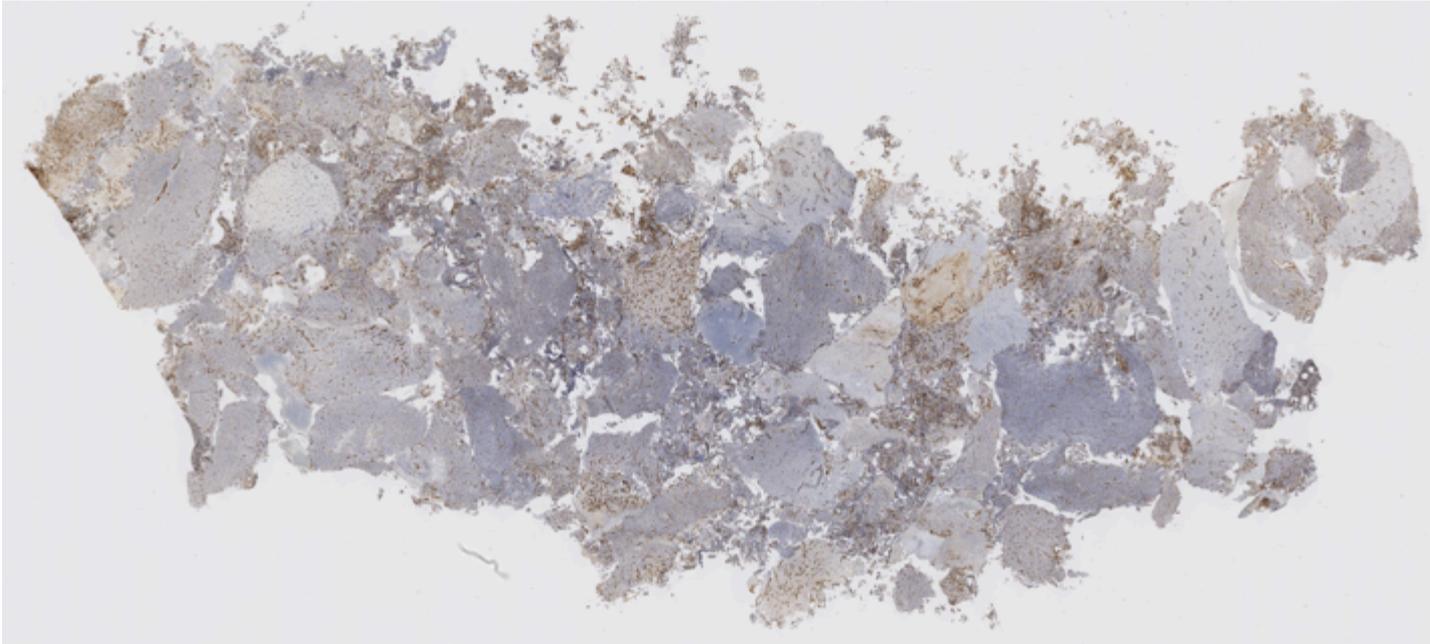
M. Zanello, F. Poulon, P. Varlet, F. Chrétien, F. Andreiuolo, M. Pages, A. Ibrahim, J. Pallud, E. Dezamis, G. Abi-Lahoud, F. Nataf, B. Turak, B. Devaux and D. Abi Haidar, *J. of Biophotonics*, doi : 10.1002/jbio.201500251. (2016)

➔ Nécessité de l'analyse d'images

# Travaux préliminaires: Analyse d'images

---

La quantification : défis «big data»



Images gigantesques (100000 pixels sur 100000 pixels.)

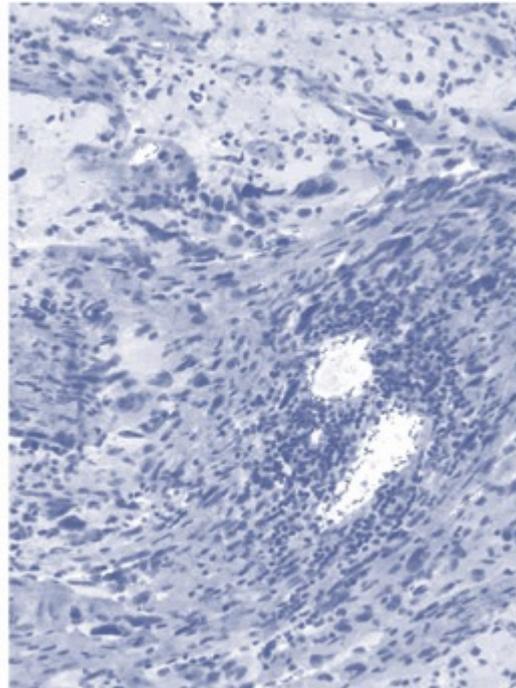
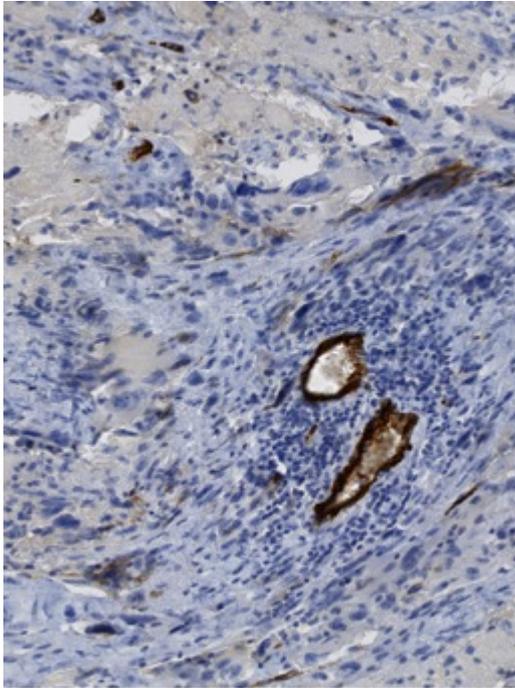
22 *giga*octets de mémoire vive pour l'ouvrir!

➔ Nécessité programmation informatique pour les traiter.

# Travaux préliminaires: Analyse d'images

---

## Quantification de la vascularisation



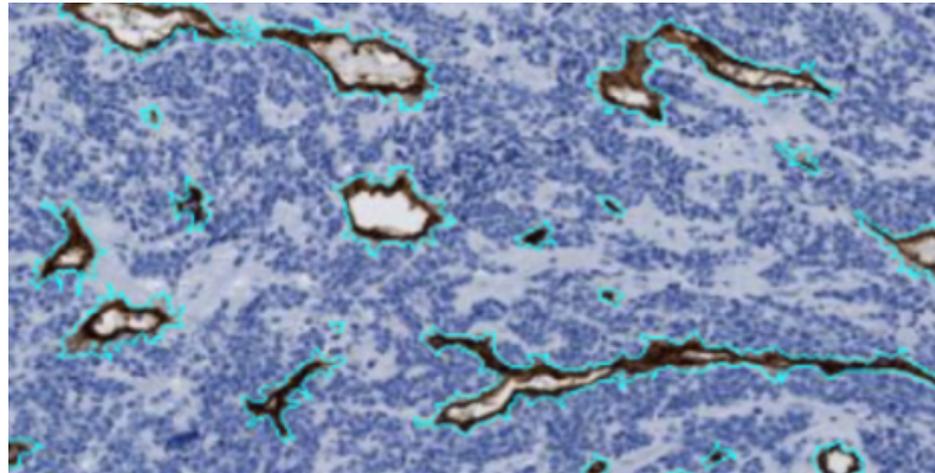
Vaisseaux sanguins marqués en marron (CD 34)

Sur chaque lame, dans la zone de tissu, calibrer les densités optiques puis déconvoluer les couleurs.

# Travaux préliminaires: Analyse d'images

---

→ Les vaisseaux détectés par le programme sont tracés en cyan



→ Mesure de l'aire occupée par les parois des vaisseaux / les lumières et celle occupée par le tissu → fraction vasculaire.

→ Système de visualisation pour vérifier les résultats / proposer des ajustements.

Projet: Nouvelles approches d'imagerie et de  
modélisation des gliomes

# Projet

---

Trois modalités:

```
graph TD; A[Analyse d'images] --> B[Modélisation mathématique à partir de données quantitatives issues de l'imagerie et de l'histologie]; A --> C[Mise au point d'un endo microscope multi-modal]; B <--> C;
```

Analyse d'images

Modélisation mathématique  
à partir de données  
quantitatives issues de  
l'imagerie et de l'histologie

Mise au point d'un endo  
microscope multi-modal

# Projet

---

Trois modalités:

Analyse d'images



Modélisation mathématique  
à partir de données  
quantitatives issues de  
l'imagerie et de l'histologie



Mise au point d'un endo  
microscope multi-modal

collaborateurs

AP-HP: H. Lariboisière, Saint Louis  
H. Sainte-Anne

# Projet: endo microscope

---

- Etablissement d'une banque de tissus issus de différents endroits d'une tumeur, de différentes tumeurs.
- Grâce aux techniques d'analyse d'image, calibration des différentes modalités d'imagerie sans marquage exogène, utilisées dans l'endoscope (2-photons, seconde harmonique, temps de vie et analyse spectrale).
- Modélisation des signaux optiques.
- Mise au point du premier prototype d'endo microscope et caractérisation.

# Projet: modélisation des gliomes

---

- Cartographie et modélisation de l'hétérogénéité génétique des gliomes.
- Corrélation avec l'hétérogénéité histologique (analyse d'images).
- Corrélation avec le métabolisme des cellules.
- Modélisation des signaux optiques dépendant du métabolisme issus de l'endoscope.