



**« Création d'un environnement dédié à l'exploitation de grandes masses de données images pour le développement de nouveaux biomarqueurs. »**

Porteurs du programme interdisciplinaire

Pr Charles-André Cuenod (Paris Descartes), charles-andre.cuenod@egp.aphp.fr

Pr Françoise Dibos (Paris 13), dibos@math.univ-paris13.fr

Pr Dominique Le Guludec (Paris Diderot), dominique.leguludec@bch.aphp.fr

## Résumé

Les Imageries du Vivant constituent une thématique scientifique par essence interdisciplinaire, qui trouve au sein de Sorbonne-Paris-Cité (SPC) un environnement méthodologique et scientifique particulièrement riche et propice à son développement. SPC est un acteur des innovations méthodologiques et techniques grâce à ses laboratoires de recherche (physique, chimie, biologie, outils mathématiques et informatiques pour le traitement et l'analyse des images), ses plates-formes d'imagerie et ses services d'imagerie hospitaliers.

Rassemblant une trentaine d'équipes de recherche et de plates-formes d'imagerie labélisées ainsi qu'un riche réseau de 14 des hôpitaux universitaires du grand Paris, le programme « Imageries du Vivant » a pour ambition, en fédérant les acteurs de l'imagerie, de leur permettre de partager et exploiter les masses d'images générées au sein de SPC. Nous proposons d'intervenir sur la totalité de la chaîne de l'imagerie, de l'acquisition des images du vivant, leur stockage et leur traitement numérique jusqu'à utilisation des informations qu'elles contiennent comme biomarqueurs en biologie, médecine et psychologie, tout en répondant aux enjeux éthiques, aux contraintes juridiques et aux questions socio-économiques liées à ce domaine de recherche.

Notre projet s'articule autour de **trois objectifs principaux** :

- Créer un **Atlas d'Imagerie Intelligent Multi-Modalités Multi-Echelles** afin d'extraire de l'information générique à partir de l'intégration de grandes masses de données images (*Big Data*). Cet atlas a pour ambition, à terme, de fédérer et de permettre l'exploitation de la masse rapidement croissante des imageries du vivant produites dans Sorbonne Paris Cité.
- Faire émerger et valider des **biomarqueurs d'imagerie** grâce au transfert des connaissances génériques au niveau de l'individu, avec pour objectif à terme de contribuer au développement de la médecine personnalisée et de l'éducation individualisée.
- Eclaircir les **enjeux sociétaux des imageries du vivant** induits par le développement des deux objectifs précédents, en menant une réflexion dirigée vers l'élaboration de recommandations vis-à-vis des questions éthiques, juridiques et économiques complexes soulevées par la gestion et l'exploitation des images biologiques et médicales. Cette action est nécessairement menée conjointement par les acteurs de l'imagerie et les spécialistes en sciences humaines et sociales.

Des résultats intermédiaires sont également attendus concernant la génération des images du vivant (instrumentation et agents d'imagerie), l'archivage des images et leur mise à disposition au sein de la communauté scientifique, le traitement et la fouille de données de type image.

# Introduction

Le projet interdisciplinaire « Imageries du Vivant » de SPC est fondé sur les constatations suivantes :

- Les données images 2D ou 3D, statiques ou sous forme de séquences, prennent une place de plus en plus importante dans la recherche scientifique et dans la communication.
- L'exploitation de larges masses de données (Big Data), notamment grâce à l'avènement du world wide web et des développements de l'informatique, permet de mettre en évidence des informations jusqu'alors inaccessibles.
- Les laboratoires, plates-formes d'imagerie et services cliniques d'imagerie génèrent de plus en plus d'images, mais ces images ne sont exploitées que ponctuellement. Faute de systèmes d'archivage robustes structurés et annotés et faute de moyens d'échange simples et sécurisés d'images, ce gisement reste largement sous-exploité.
- Les dialogues entre images, d'échelles différentes, de modalités d'imagerie différentes, d'organes différents et de conditions physiopathologiques différentes, permettent d'extraire des informations non détectables à une échelle unique, dans une modalité unique ou dans un contexte unique.
- L'aspect collaboratif (tel que développé sur le web) offre, grâce à la mutualisation, une démultiplication des moyens aussi bien pour la récolte de masses d'images que pour l'exploitation de ces images (crowdsourcing).
- Le partage et l'exploitation d'images du vivant en réseau ouvert (Linked Open Data) soulève d'importants problèmes éthiques, juridiques et économiques, tels que le droit des patients, les limites de l'anonymisation, la gestion de listes de sujets et la propriété des résultats.
- SPC possède un tissu unique de spécialistes (sciences dures, médicales et humaines) et couvrant l'ensemble de la chaîne de la production et de l'exploitation des images jusqu'au questionnement en sciences humaines.

L'analyse de ces constatations amène naturellement à la nécessité de développer un programme interdisciplinaire ayant trois objectifs principaux :

- créer un archivage structuré et documenté de la masse des images biologiques et médicales produites au sein de SPC pour permettre une exploitation collaborative sous forme d'un *Atlas d'Imagerie Intelligent Multi-Modalités Multi-Echelles Multi-Organes*,
- permettre une exploitation interdisciplinaire des ressources très complètes de la gestion de la chaîne des images, présentes dans SPC pour développer et valider des *biomarqueurs*<sup>1</sup> pour le diagnostic, le pronostic et le suivi de traitements,
- développer une réflexion approfondie sur les *problèmes éthiques, juridiques et économiques* soulevés par la mise en place d'une telle méthodologie de travail.

## Coordinateurs du Programme « Imageries du Vivant » et équipes participantes

Le programme est porté par les Professeurs C-A. Cuenod (Paris Descartes), F. Dibos (Paris13) et D. Le Guludec (Paris Diderot)

Afin de mettre en place les objectifs précis du programme et son organisation, un groupe restreint d'une quinzaine de membres (Bureau IDV) s'est réuni régulièrement au cours de cette première année. La réflexion s'est structurée autour de **cinq thématiques** de la génération à l'exploitation des images du vivant : groupe 'Acquisition d'images' (agents de contraste et instrumentation), groupe 'Archivage et Bases de Données', groupe 'Analyse d'Images', groupe 'Biomarqueurs d'imagerie' et groupe 'Enjeux Sociétaux' (éthiques, juridiques et économiques).

---

<sup>1</sup> Définition: Un **biomarqueur** correspond à un paramètre quantitatif, validé in vivo sur un grand nombre de sujets et fournissant une aide au diagnostic, au pronostic ou au suivi thérapeutique

**L'animation des thématiques** est assurée pour :

- « **Acquisition d'Image** » par Y.Frapart-Jannaud (LCBPT/Paris Descartes), P.I. Dalko (LCBPT/Paris Descartes) , P Bourdoncle (Institut Cochin), D. Geldwerth (CSPBAT/Paris 13) et Bich-Thuy Doan (UTCBS/Paris Descartes).
- « **Archivage d'Images et Big Data** » par S. Benbernou (LIPADE/Paris Descartes), M. Lebbah (LIPN/Paris 13), Ch. Cerin (LIPN/Paris 13).
- « **Analyse d'Images** » par F. Cloppet (LIPADE/Paris Descartes) et S. Li Thiao Té (LAGA/Paris13)
- « **Biomarqueurs en Imagerie** » par B. Van Beers (IPMA/Paris Diderot) et A. Cachia (LaPsyDE&CPN)/Paris Descartes)
- « **Enjeux Sociétaux** » par L. Grynbaum (Institut Droit et Santé/Paris Descartes), P. O .Gibert (Digital-Ethics)

### **Equipes et Laboratoires**

À l'échelle de Sorbonne Paris Cité, le programme interdisciplinaire "Imageries du Vivant" regroupe plus de 200 chercheurs appartenant aux équipes ou laboratoires suivants :

- UMR U1148 P7/P13/INSERM, Laboratoire de recherche vasculaire translationnelle (D. Letourneur, équipe 4 imagerie cardio-vasculaire, D. Le Guludec)
- UMR U1149 P7/INSERM, centre de recherche sur l'inflammation, équipe IPMA, imagerie physiologique et moléculaire de l'abdomen (B. Van Beers)
- UMR U894 P5/INSERM, Centre de Psychiatrie et Neurosciences (J. Epelbaum / J. Licinio)
- UMR 978 P13/CNRS, Adaptateurs de Signalisation en Hématologie (N. Varin-Blank)
- EA 2496 P5, Laboratoire de Radiologie, Imagerie Biophysique (D. Le Demmat)
- EA 2517 P5, LIPADE, équipe Systèmes Intelligents de Perception (F. Cloppet), équipe Systèmes Orientés Données Intensives et Connaissances (S. Benbernou), équipe Intelligence Artificielle Distribuée (P. Moraitis)
- EA 3043 P13, L2TI, équipe Analyse et Traitement de l'Information Visuelle (A. Beghdadi)
- UMR 8240 P5/CNRS, LaPsyDÉ, Psychologie du développement et de l'éducation de l'enfant (O. Houdé)
- UMR U970 P5/INSERM LRI, Parcc HEGP, équipe Imagerie de l'angiogénèse (O. Clément, C.-A. Cuenod, B Tavitian)
- UMR 1125 P13/INSERM, Li2P, Polyarthrite Rhumatoïde (M.-C. Boissier)
- EA 4473 P5, IDS, Institut Droit et Santé (A. Laude, L. Grynbaum)
- UMR 7030 P13/CNRS, LIPN, équipe Apprentissage Artificiel et Applications (C. Rouveirol) et équipe Algorithmes et Optimisation Combinatoire (R. Wolfer-Calvo)
- UMR 7052 P7/CNRS, B2OA, Imagerie Ostéo-Articulaire (C. Chappard)
- UMR 7057 P7/CNRS, MSC, Équipe Interface Physique-biologie-médecine (J.-M. Di Meglio), équipe biofluidique (F. Gazeau)
- UMR 7234 P13/CNRS CEPN Centre d'Économie de Paris Nord, Programme Stratégies en santé (P. Abecassis)
- UMR 7244 P13/CNRS, CSPBAT, Biomatériaux et agents thérapeutiques (V. Migonney)
- UMR 7539 P13/CNRS, LAGA, équipe Modélisation pour le Traitement de l'Information et l'Image (F. Dibos) et équipe EDP pour le vivant (H. Zaag)
- UMR 7592 P7/CNRS, Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie, Institut Jacques Monod (M. Coppey)
- UMR 8145 P5/CNRS, MAP5, équipe Traitement d'Images (L. Moisan)
- UMR 8154 P5/CNRS/INSERM S603, Neurophysiologie et nouvelles microscopies (S. Charpak)
- UMR 8258 P5/CNRS/INSERM U1022, UTCBS, Unité de Technologies Chimiques et Biologiques pour la Santé (D. Scherman), équipe Synthèse Electrochimie, Imagerie et Systèmes Analytiques (F. Bedioui, B. T. Doan), équipe Conception, synthèse et validation de vecteurs pour le ciblage thérapeutique et l'imagerie (M. Bessodes, N. Mignet)
- UMR 8601 P5/CNRS, LCBPT, Laboratoire de Chimie et Biochimie Pharmacologique et Toxicologique (F. Acher), équipe Imagerie RPE (Y. Frapart-Jannaud), équipe Synthèse de composés d'intérêt biologique (P. Dalko)
- EA4569 La Laboratoire d'éthique médicale et médecine légale - Paris Descartes (C. Hervé)

- UMR 8165 (Philippe Lanièce. Imagerie et modélisation en Neurobiologie et Cancérologie, Inmc, In2p3)

### **Plates-formes d'Imagerie et services d'imagerie cliniques fournisseurs d'images et demandeurs de méthodes d'analyse d'image**

Sorbonne Paris Cité dispose actuellement d'un exceptionnel plateau technologique de pointe couvrant l'ensemble des Imageries du Vivant :

- **Plates-formes d'imagerie cellulaire**
  - Institut Cochin (Paris Descartes, P Bourdoncle), labélisée GIS IBiSA et certifiée ISO 9001
  - ImagoSeine, Institut Jacques Monod (Paris Diderot, O. Faklaris, Maité Coppey), labélisée GIS IBiSA et certifiée ISO 9001 et labélisée FBI (membre du noeud Paris-Centre, M. Coppey : coordinatrice nationale du réseau FBI)
  - IRNEM hôpital Necker (Paris Descartes, M. Garfa-Traoré)
  - Centre de Psychiatrie & Neurosciences hôpital St Anne (Paris Descartes, M. Darmon)
  - IUH Hôpital St Louis Imagerie, Tri Cellulaire Et Génomique (Paris Diderot, N. Setterblad)
- **Plates-formes d'imagerie du petit animal**
  - Plate-forme Imagerie du Petit Animal de Paris Descartes (PIPA-Descartes, O. Clément) labélisée FLI et IBiSA
  - Fédération de Recherche en Imagerie Multi-modalités de Paris Diderot (SFR d'imagerie depuis 2014 Université Paris Diderot - D Le Guludec - ex IFR02 CEFI X Bichat) labélisée FLI et IBiSA
  - IUH hôpital St Louis, Unité Claude Kellershohn (TEP) (Paris Diderot, P Merlet)
  - IMOSAR Plateforme d'IMagerie pour la recherche OStéo-ARtriculaire, (SFR d'imagerie depuis 2014), Paris-Diderot, Villemin et Lariboisière (C. Chappard)
- **Plate-forme d'imagerie clinique**
  - CIREN Centre d'Imagerie de Recherche et d'Enseignement en Neurosciences. Université Paris Descartes- Centre hospitalier Sainte-Anne (C. Oppenheim)
- **Services cliniques de radiologie et de médecine nucléaire de plus de 12 hôpitaux universitaires**
  - Descartes : Necker, Cochin-Hôtel Dieu, HEGP, St Anne
  - Diderot : Beaujon, Bichat, Bretonneaux, Lariboisière, Louis Mourier, R Debré, St Louis
  - Paris 13 : Avicenne, Jean Verdier
- **Services cliniques d'imagerie des facultés de pharmacie et de chirurgie dentaire**

### **Intégration dans les réseaux français et européens**

Notre projet s'appuie sur deux réseaux nationaux complémentaires en imagerie issus de Très Grandes Infrastructures de Recherche financées par le programme Investissements d'Avenir de l'ANR : **France BioImaging (FBI)** pour l'imagerie cellulaire et **France Life Imaging (FLI)** pour l'imagerie pré-clinique in vivo. Une grande partie des équipes et toutes les plates-formes d'imagerie du projet « Imageries du Vivant » font partie intégrante de FLI ou de FBI. Ces deux réseaux nationaux participent à la formation du réseau européen EuroBioImaging (EuBI).

On peut également mentionner **l'infrastructure de Recherche CNRS RENARD** Réseau National de Rpe interDisciplinaire (FR 3443) dont la plate-forme d'imagerie de résonance paramagnétique électronique des Saints-Pères fait partie. Cette équipe est également impliquée dans le COST EU ROS BM1203 dont Yves Frapart-Jannaud est membre du « management committee » et responsable du « Working Group Imaging ».

### **Collaborations hors SPC**

Par ailleurs, des projets de recherche collaboratifs sont en cours avec : l'Institut Langevin (M. Tanter) (projets TEP-ECHO, Elastographie quantitative, et opto-acoustique, l'Institut Interdisciplinaire en Sciences Expérimentales, Université Paris 13, (M. Lamy, B. Manil), et des liens ont été tissés avec l'Espace éthique de l'AP-HP (E Hirsch).

### **Equipes de SPC identifiées comme pouvant s'intégrer dans le futur**

La structure est par essence ouverte et nous encourageons toutes personnes impliquées en imagerie à nous rejoindre. Les laboratoires suivants ont été sollicités pour de futures collaborations :

- UMR 8165 P7/P11/CNRS, Imagerie et Modélisation en Neurobiologie et Cancérologie (Y. Charon)
- UMR 8206 P5/CNRS/INSERM U705, équipe Neuro-psychopharmacologie des Addictions et variabilité expérimentale et clinique (J.M. Scherrmann)
- UMR 8151 P5/CNRS, UMR S640 INSERM, Équipe Synthèse Organique, Imagerie et Électrochimie (J. Herscovici), Équipe Synthèse Organique, Imagerie et Électrochimie (F. Bedioui)
- UMR S219, P5/INSERM/ICBN/CEA CYCERON Sérine protéases et physiopathologie de l'unité neurovasculaire (D. Vivien)
- UMR S571 P5/CNRS/INSERM, Équipe de L'Institut de Recherches Necker Enfants Malades – Plates-formes Imagerie de l'IRNEM (F. Geissmann), équipe TAMARA (F. Taddei)
- UMR S747 P5/INSERM, équipe Signalisation Cellulaire et Pharmacologie du Cartilage (M.-T. Corvol, J.-F. Savouret)
- UMR S872 P5/CNRS, Équipe Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie (W.-H. Fridman) EA 4466 P7, Stress Cellulaire : Physiopathologie, Stratégies Nutritionnelles et Thérapeutiques Innovantes (L. Cynober)
- Institut de Recherche Interdisciplinaire sur les enjeux Sociaux, IRIS (UMR 8156) CNRS/INSERM/EHESS.

## **État de l'art**

Le champ des Imageries du Vivant recouvre un spectre scientifique large allant des mathématiques et de l'informatique jusqu'à la médecine et la psychologie, en passant par la physique, la chimie, la biologie, la pharmacie, la physiologie et les neurosciences. Ces différentes disciplines s'articulent autour de méthodes et techniques fournissant des images des organismes vivants : microscopies photoniques, optiques ex vivo et intra-vitales et électroniques, tomодensitométrie (scanner à rayons X), imageries ultrasonores, imagerie par résonance magnétique (IRM), imagerie par résonance paramagnétique électronique, tomographie d'émission de positons (TEP) et à simple photon (TESP). Ces images donnent accès à des marqueurs quantitatifs, qui sont les témoins de l'anatomie des êtres vivants et de leur fonctionnement physiologique allant des échelles nano et microscopiques (imageries des molécules et des cellules) aux échelles macroscopiques (imageries des tissus, des organes et des systèmes).

### **Génération des images**

Un des enjeux technologiques essentiels en lien avec la génération des images (et leur analyse) est de **parvenir à une imagerie multiparamétrique, quantitative, intégrative et corrélative en santé**, reflet du fonctionnement normal et pathologique. Il s'agit de **relier l'archipel des développements et applications de recherche actuels** de l'imagerie biologique et médicale, qui représentent autant d'îlots spécifiques performants, mais éclatés alors que très complémentaires.

Les méthodes d'imagerie biomédicale observent les signaux émis soit par les objets eux-mêmes, soit par des agents d'imagerie exogènes, introduits afin d'améliorer spécifiquement la visibilité de certaines molécules, de certaines structures, ou encore de calculer des paramètres. Ces derniers sont liés à des processus physiologiques (perfusion vasculaire, oxygénation, métabolisme, élasticité tissulaire,...), ou physiopathologiques (néo-angiogénèse, ischémie, apoptose, inflammation, neuroplasticité, fibrose, ...).

La multiplicité des modalités existantes à l'heure actuelle dans la génération des images s'explique par la complémentarité des informations qu'elles apportent (nature et échelle de taille des informations), et les compromis inévitables imposés aux performances des examens (résolution spatiale, résolution temporelle, profondeur, robustesse, reproductibilité, sensibilité, spécificité, toxicité, coût).

En dépit de ces difficultés, les efforts de structuration déployés par l'ATP Imagerie pour Paris Descartes ces dernières années ont permis de concevoir au sein de SPC, voire même déjà d'installer, quelques équipements réellement novateurs et particulièrement prometteurs : imageurs par résonance paramagnétique électronique (iRPE ; Y.-M. Frapart-Jannaud), équipements d'élastographie ultrasonore et

opto-acoustique (L. Bridal, G. Renault) ; le couplage TEP-Ultrasonographie, le couplage IRM-TEMP (en développement, respectivement par : B. Tavitian/O. Clément ; D. Le Guludec/B. Van Beers), l'imagerie optique tridimensionnelle (3D) in vivo (D. Scherman) et l'IRM multiondes (imagerie par IRM/élastographie par RM) par B. Van Beers.

De réelles innovations physiques et instrumentales sont également apportées sur SPC par quelques équipes de physiciens, en microscopies optique et champ proche, avec des applications importantes pour la médecine et la biologie aux échelles tissulaire, cellulaire et subcellulaire: imageries spectrométriques - combinant acquisition d'images et spectroscopies - renseignant sur la nature moléculaire en l'absence de marquage exogène (M. Lamy de la Chapelle) ; imageries optiques super-résolution (V. Emiliani, M. Oheim).

Complémentaire de ces innovations instrumentales, également en amont de la chaîne de génération des images, la conception et la synthèse chimique de nouveaux agents d'imagerie (marqueurs sélectifs de cibles cellulaires /moléculaires spécifiques - ou « sondes » -, agents de contraste) sont également extrêmement actives sur SPC.

Le large panorama des synthèses actuelles d'agents d'imagerie uni-modaux repose essentiellement sur des approches désormais classiques, mais intègre aussi des développements plus récents réalisés au sein de SPC, avec les exemples non exhaustifs suivants :

1) *pour la microscopie* : sondes couplées à des particules d'or, fluorescentes/luminescentes ; sondes bi-photons ;

2) *pour l'imagerie médicale, clinique et préclinique*: édifices moléculaires ciblant, agents de contraste ultra-sonographiques, super-paramagnétiques (IRM), radio-traceurs et radio-pharmaceutiques (scintigraphie, TEP, TESP).

Certains axes innovants pour la synthèse se dégagent plus particulièrement. Ils constituent autant de **solutions potentielles pour la levée des verrous** vers la construction d'un atlas du Vivant multi paramétrique, corrélatif et intégratif :

1) agents biocompatibles ciblés, 'intelligents', pouvant combiner imagerie, diagnostic et thérapeutique (dits « théranostiques »), permettant la délivrance contrôlée (spatialement, temporellement) de principes actifs thérapeutiques (drogues; destruction cellulaire ciblée par hyperthermie localisée), et réduisant les effets indésirables associés à l'administration systémique des chimiothérapies classiques ou à la radiothérapie.

2) mais surtout **agents multimodaux** adaptés à des modalités d'acquisition **complémentaires en terme d'échelle physique** et de performances, comme les agents nano-particulaires magnétiques à luminescence persistante, les hybrides pour l'IRM/TESP ou TEP/US.

Ces outils méthodologiques ont vocation à constituer autant de jalons vers le transfert des recherches et des connaissances fondamentales à la clinique. Ils participent en effet en amont à l'émergence des biomarqueurs en imagerie, i.e. paramètres quantifiables, résultats d'examen d'imagerie, validés sur un grand nombre de sujets pour fournir une aide au diagnostic, au pronostic ou au suivi d'une intervention thérapeutique. Ils représentent aussi un potentiel important et diversifié de développement industriel et économique

## Big Data et Analyse des images

On parle de Big Data lorsque le volume des données, leur vitesse de production et leur diversité imposent une réinvention des procédures de stockage, de gestion et d'exploitation des données. Actuellement, dans le domaine des imageries du vivant, la production de données devient exponentielle. Les différentes banques d'images constituées sont conservées sur leur lieu d'acquisition. Cette fragmentation spatiale conduit à une sous-exploitation des données disponibles.

Notre souhait est de rassembler ces banques d'images hétérogènes afin d'en exploiter les complémentarités pour le développement et la validation de biomarqueurs en imagerie. En effet, dans plusieurs domaines scientifiques notamment en génétique des populations, il a été montré que l'accumulation à grande échelle de données permet d'identifier des caractères prédictifs (gènes, facteurs de risque) et d'analyser leurs interactions.

Le problème des infrastructures matérielles de stockage est bien traité à l'heure actuelle. En milieu hospitalier, les médecins consultent les dossiers médicaux sur des systèmes appelés PACS (Picture Archiving and Communication System) et y ajoutent leurs comptes-rendus. Les principales difficultés résident dans l'exploitation que l'on peut faire de cette grande masse d'images, et notamment l'échange des informations entre les différentes banques d'images et les différentes dimensions d'hétérogénéité.

Contrairement aux réseaux sociaux ou aux réseaux d'interactions de gènes ou de protéines où les connexions sont assez bien définies, une particularité des imageries du vivant est de présenter les relations entre images dans un continuum entre les différentes échelles et les différents modèles biologiques.

Pour une infrastructure durable, il faut conjointement concevoir la structure logicielle en fonction des dimensions des données, et des traitements envisagés. Nous proposons une fédération de bases d'images se fondant sur le paradigme du Linked Open Data, ce qui permettra la création de connexions sémantiques entre les différents types d'images.

Plusieurs problèmes scientifiques intéressent les équipes du projet dans cette thématique :

- la recherche d'images similaires, en se basant sur le contenu des images et sur les annotations sémantiques présentes dans les comptes rendus médicaux et l'adaptation de cette tâche en fonction de l'utilisateur (« relevance feedback »),
- la visualisation de grands ensembles d'images,
- l'adaptation des modèles et des résultats à l'arrivée de nouvelles données ou leur modification,
- l'utilisation du crowdsourcing, et l'agrégation d'annotations fournies par des médecins, étudiants en sciences biomédicales et opérateurs humains y compris non experts du domaine,
- l'algorithmique distribuée pour réaliser des traitements d'image coûteux en calcul et les utiliser à grande échelle. Plusieurs projets ont été récemment proposés pour la gestion du Big Data dans le domaine médical. Nous citons la Cohorte Constances relative aux enquêtes épidémiologiques et le suivi de sujets sur 5 ans, le projet Mastodons CNRS CrEDIBLE relatif à la fédération des données et connaissances distribuées dans l'imagerie biomédicale, le projet Européen FP7 VISCERAL traitant le partage d'images entre les scientifiques et leur recherche à large échelle et le projet Européen IMI Quic-Concept portant sur le traitement et le stockage d'images fonctionnelles quantitatives en IRM et TEP pour l'évaluation de la réponse au traitement dans le développement de nouveaux médicaments pour le cancer.

À notre connaissance aucun projet relatif à l'Open Data en imagerie médicale n'est en cours d'étude.

La mise à disposition des images du vivant en Open Data va avoir un effet de levier grâce à la réutilisation des images, la réduction de la redondance des données, la maximisation des interconnexions. Elle créera un effet de réseau de recherche et de formation spécialisé pour permettre une plus value des images provenant des sites de production de SPC. Nous souhaitons ouvrir l'accès aux images du vivant pour la recherche et l'enseignement scientifique le plus largement possible et nous avons déjà entamé des réflexions dans ce sens en partenariat avec les spécialistes des domaines de l'éthique et du juridique.

## Valeur ajoutée nationale et internationale

Le projet « Imageries du Vivant » aboutira à la construction d'un atlas intelligent du vivant qui constituera une **infrastructure unifiée pour l'archivage des images du vivant**, leur partage et leur exploitation par l'ensemble de la communauté de Sorbonne Paris Cité. La diffusion internationale encadrée de parties de cet atlas permettra de mettre à disposition de la communauté scientifique des images documentées, et offrira une visibilité accrue de SPC. La conception de l'architecture de cet atlas est en elle-même un apport méthodologique important et novateur dans le domaine de l'informatique. La fédération des grandes masses de données images ouvrira de plus de nouvelles voies de recherche en analyse d'images et en informatique : passage à l'échelle des algorithmes existants pour la fouille de données, nouvelles approches dédiées aux annotations sémantiques, évaluation approfondie des algorithmes sur des bases d'exemples.

L'Atlas d'Imagerie Intelligent Multi-Modalités Multi-Echelles (AIME) sera exploité afin de faciliter le transfert de compétences entre disciplines des imageries du vivant. Ainsi, l'unification du système permettra de proposer des méthodes de traitement d'images génériques, et facilitera leur adaptation aux spécificités des différentes applications, que ce soit en population clinique ou en population saine (ex. éducation). L'interface utilisateur sera conçue de façon à croiser les différentes dimensions des imageries du vivant (modalités, échelles, organes et pathologies). Cet outil de travail favorisera le développement de nouveaux biomarqueurs en accompagnant les développements par nos équipes de nouvelles modalités d'imagerie (nouveaux instruments et agents d'imagerie) et en facilitant la constitution de consortium pour la validation sur de grandes populations.

Au niveau médical, l'accumulation et le partage d'exemples provenant de l'ensemble des équipes de recherche de Sorbonne Paris Cité et des services cliniques fourniront une aide précieuse au diagnostic. En effet, plus l'atlas sera enrichi, plus il permettra de présenter au médecin les **cas cliniques rares** correspondant à sa requête ou au contraire des **diagnostics dont le niveau de confiance est renforcé** par l'accumulation de similitudes de niveaux différents. Pour ce faire, nous envisageons de combiner des caractéristiques visuelles bas-niveau (comme la couleur ou la texture), les annotations sémantiques et le comportement de l'utilisateur expert (relevance feedback) afin de personnaliser les résultats et d'améliorer continuellement les performances des algorithmes. Le médecin ou le biologiste pourra en outre interroger l'atlas selon plusieurs méthodes afin de comparer leurs résultats et construire son diagnostic en fonction de l'ensemble des réponses. Avoir plusieurs images au lieu d'une seule permet d'affiner un diagnostic en montrant la variabilité phénotypique d'un phénomène. Des travaux en cours en informatique fourniront des méthodes de visualisation efficaces de cette variabilité. Ceci constitue une innovation majeure par rapport aux systèmes de PACS dans lesquels seule une recherche par mots-clés est proposée.

Les développements méthodologiques proposés dans le cadre de ce projet soulèvent des **questions sociétales complexes**. Nos contributions dans le domaine des sciences humaines et sociales ont pour double objectif de (1) clarifier les utilisations possibles de données sensibles, protégées par le secret médical, la propriété intellectuelle et la protection de la vie privée, dans un contexte de recherche scientifique et (2) d'accompagner l'appropriation par la société civile de méthodes et de résultats d'imagerie qui fournissent des informations probabilistes, par essence incertaines, et donc sujettes aux erreurs d'interprétation. Afin de répondre à ces questions, nous proposerons un **guide de bonnes pratiques** élaboré dans le cadre d'un groupe de travail mixte dans les domaines du droit et de l'éthique, ainsi que la constitution d'un comité d'éthique spécialisé, à même de répondre aux questions spécifiques des imageries du vivant.

Les équipes de Sorbonne Paris Cité couvrent la quasi-totalité des modalités d'imagerie biologique ou médicale existantes, des champs d'applications, des compétences scientifiques de la recherche fondamentale à la recherche appliquée. Cette approche multi-modalité, multi-échelles et multi-organes est une spécificité et une fore de notre projet. Les données concentrées dans l'atlas du vivant AIME constitueront une base de référence d'envergure internationale de part leur richesse, leur diversité et la présence d'annotations par des experts. Cet atlas positionnera SPC comme un interlocuteur privilégié / un partenaire identifié à l'échelon national et international, dans les réseaux de recherche tels que FLI, FBI ou EBI, ainsi que comme un partenaire pour répondre aux appels d'offres européens.

## Objectifs, enjeux scientifiques et méthodologie

### Objectif 1 : Atlas Intelligent du Vivant

Au même titre que la génomique ou la protéomique, les imageries du vivant produisent d'importants volumes de données et posent, dans le contexte particulier, des problèmes similaires.

Nous proposons d'abord de doter Sorbonne Paris Cité d'une infrastructure de stockage et de gestion commune, regroupant dans une même plate-forme numérique l'ensemble des images produites par nos différentes équipes. Le partage des données massives dans un environnement de travail unifié sera un élément déterminant du succès des collaborations interdisciplinaires de ce programme. Cette fédération de bases de données nécessite une infrastructure à grande échelle et doit être développée en interne afin de fournir une qualité de connexion (débit) suffisante et garantir la confidentialité des données médicales, ainsi que les traitements numériques associés. Dans un premier temps, nous utiliserons les infrastructures de stockage et de calcul existantes (salle Broca à Paris Descartes, cluster MAGI à Paris 13), puis dans le futur l'extension du data center de Paris 13 en projet dans le cadre du Contrat Plan État Région 2014-2018. Cette fédération de bases de données sera mise à la disposition de l'ensemble des équipes de recherche de Sorbonne Paris Cité, et de ses collaborateurs à l'aide d'une interface de type « Cloud Ergonomique » avec authentification sécurisée.

À cette infrastructure de gestion des données massives, nous adosserons des moyens de calculs efficaces, à même de traiter rapidement les masses de données en jeu. Il s'agit de réaliser des services web permettant d'utiliser le cluster existant à l'Université Paris 13 pour les traitements de données, mais également de développer de nouveaux algorithmes massivement distribués adaptés au calcul distribué sur cluster. Le



partage de moyens de calculs efficaces aura pour conséquence une harmonisation des méthodes d'acquisition et de traitement des images, et facilitera le dialogue entre les sciences numériques et leurs applications. Nous avons prévu de mettre en place une plate-forme d'échange de compétences afin de faire émerger les problématiques de traitement des images et d'identifier les questions de recherche correspondantes.

Parmi les différentes problématiques du traitement des images, nous travaillerons en particulier sur les méthodes d'annotations des images biomédicales et la fouille de données dans une base avec annotations. Nous utiliserons les annotations obtenues par crowdsourcing. Sorbonne Paris Cité dispose de ressources considérables (étudiants en médecine et biologie, experts) pour annoter et mettre en lien des images entre elles (tâche coûteuse en temps mais fondamentale pour évaluer les méthodes de traitement automatique d'images). Ces annotations sémantiques permettront d'aborder une des limites principales de la fouille de données liée au problème du saut sémantique : les caractéristiques bas-niveaux ne sont plus suffisamment discriminantes pour caractériser efficacement le contenu visuel haut-niveau des images. L'intégration de termes sémantiques et d'ontologies dans les processus de recherche d'images est une solution prometteuse pour aborder les relations intrinsèques (e.g. sémantiques, anatomiques) qui existent entre ces termes lors de la comparaison des images. Un autre enjeu est également lié à la considération du retour de pertinence (relevance feedback) de l'utilisateur radiologue ou biologiste, pour améliorer et affiner le résultat du processus de recherche afin de le conduire vers des résultats plus en accord avec les besoins et les attentes de l'utilisateur vis-à-vis d'un domaine d'application particulier.

La disponibilité d'une masse de données de taille conséquente permettra un passage à l'échelle supérieure de nos différents travaux de recherche : validation de méthodes numériques sur de grands jeux de données, avec labellisation par les experts, validation clinique sur des grandes cohortes. Une application concrète concerne l'aide au diagnostic médical. Le système fournira des exemples de cas rares aux caractéristiques similaires en explorant leurs connexions multimodales. Inversement, les connexions identifiées par le système fourniront de nouvelles caractérisations de ces pathologies.

Les annotations sémantiques des images traversent un certains nombres de clivages, notamment les échelles d'analyse. La mise à disposition des images en Open Data permettra une recherche en réseau qui optimisera l'exploitant les collections d'images générées dans SPC.

L'intégration de tels systèmes de recherche d'images au sein des PACS est une innovation majeure qui permet côté recherche et diagnostic de fournir une aide au praticien ou chercheur pour qualifier des phénomènes inconnus en se rapprochant de phénomènes connus observés sur des images. On dispose via le développement des équipes de traitement d'images de Sorbonne Paris Cité d'un ensemble de caractéristiques ou de connaissances qui peuvent être extraites des images et des annotations. À partir de toutes ces informations et grâce à l'infrastructure de calcul, il deviendra possible de faire des recherches efficaces d'images au sein de ces masses d'images entreposées mais souvent inexploitées.

## **Objectif 2 : Biomarqueurs - Imagerie pour la médecine et l'éducation personnalisées**

L'assurance d'une prise en charge individuelle de qualité, en médecine comme en éducation, repose sur la prise en considération des données singulières propres à un individu, en référence et par confrontation avec le corpus global de l'ensemble des informations recueillies au niveau de populations, reflet des variabilités normales et pathologiques.

Le second objectif de ce projet est de développer et valider des biomarqueurs en imagerie. En médecine, un biomarqueur correspond à un paramètre quantitatif, validé in vivo sur un grand nombre de sujets et fournissant une aide au diagnostic, au pronostic ou au suivi d'une intervention thérapeutique. Un biomarqueur en imagerie mesure une propriété physico-chimique ou structurelle de l'être vivant au moyen d'un instrument d'imagerie, soit directement soit par l'intermédiaire d'un agent d'imagerie. Les biomarqueurs en imagerie ont donc un rôle important à jouer dans le développement et le suivi de la médecine personnalisée.

Nous nous intéresserons au développement de biomarqueurs en imagerie pour l'oncologie, l'inflammation, la neurologie et la psychiatrie, domaines dans lesquels les équipes cliniques et de recherche de Sorbonne Paris Cité ont une expertise et une expérience reconnues. L'utilisation de biomarqueurs en imagerie participera également au développement de la médecine préventive par la détection précoce des processus pathologiques, avant leur expression symptomatique.

En parallèle de cette utilisation de l'imagerie pour la médecine, l'imagerie est amenée à jouer un rôle stratégique dans le domaine de l'éducation (école, apprentissage) pour aboutir à terme à une éducation personnalisée. Par exemple, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale permet d'étudier de manière non invasive et répétée des processus d'apprentissage chez l'enfant dit « sain », c'est-à-dire dans le cerveau des élèves « tout-venant » des écoles primaires, avec leurs difficultés d'apprentissage parfois chroniques, mais sans troubles neuro-développementaux particuliers. Les travaux en IRM cérébrale anatomique et fonctionnelle, en particulier à Sorbonne Paris Cité au LAPSYDE, laboratoire d'adossement de l'École Supérieure du Professorat et de l'Éducation (ESPE) de Paris, ont ainsi montré que ces processus d'apprentissage sont sous-tendus par des mécanismes de plasticité neurocognitive. Un véritable champ de recherche expérimentale est aujourd'hui d'évaluer le plus finement possible quelles interventions pédagogiques sont susceptibles d'aider au mieux le cerveau des enfants à surmonter les difficultés d'ordre cognitif et scolaire. L'imagerie cérébrale pourrait fournir dans ce cadre des biomarqueurs de plasticité neurocognitive, complémentaires des évaluations psychologiques et académiques utilisées actuellement.

Ce second objectif du projet contribuera à terme au développement de la médecine et de l'éducation personnalisée et fondée sur la preuve.

Le développement de biomarqueurs d'imageries comprend trois étapes bien définies :

- Le développement de nouvelles méthodes d'acquisition d'images et de traitement du signal. Ceci inclut la création ou l'amélioration des séquences d'imagerie, la construction de nouveaux agents de contraste et l'élaboration de modèles mathématiques innovants permettant une analyse quantitative des données d'imagerie en se basant sur une modélisation pharmacocinétique.
- Une validation des biomarqueurs d'imagerie chez l'animal en les corrélant aux résultats de méthodes de référence invasives (histopathologie, immunohistochimie, biologie moléculaire, ...).
- Une détermination de la sensibilité, de la spécificité et de la reproductibilité des biomarqueurs en imagerie chez des patients. Cette étape nécessite une standardisation des méthodes d'acquisition et des programmes d'analyse quantitative des images médicales.

Les biomarqueurs en imagerie intègrent des informations uni-modales ou multi-modales issues d'imagerie structurale, fonctionnelle et moléculaire développées dans nos laboratoires. Leur validation est méthodologiquement complexe, car dépendant de nombreux paramètres : acquisition des données, leur gestion (bases de données, aspects réglementaires et éthiques) et leur analyse informatisée (analyse d'images et analyse statistique).

L'interdisciplinarité aidera à lever les différents verrous méthodologiques. La complémentarité interviendra à plusieurs niveaux :

- **complémentarités entre chercheurs.** Le développement d'un biomarqueur passe par des étapes bien définies, depuis sa conception théorique, la synthèse éventuelle des composés chimiques, l'adaptation des instruments, jusqu'à la validation et la standardisation sur des modèles animaux et chez des patients. Ce processus fait intervenir de nombreuses équipes depuis la recherche fondamentale, les plates-formes d'imagerie pour la mise en œuvre, et la collaboration des utilisateurs pour la validation.
- **complémentarités entre les instruments.** Les techniques d'imagerie actuelles permettent de quantifier différentes propriétés biologiques et structurales des tissus observés. Elles fournissent des informations de nature complémentaire, sur l'anatomie/forme des organes et sur leur fonctionnement. Les méthodes d'imageries sont à large spectre d'application, et permettent de localiser les lésions, mais on doit combiner différentes sources d'information grâce à différentes modalités pour avoir une évaluation précise du mécanisme (ex. tumorigénèse en médecine ou plasticité neurocognitive en neuroéducation) et suivre son évolution.
- **complémentarités entre les échelles.** Analyses à différentes échelles (molécule/cellule/organe/individu) permettant différents modèles d'un même phénomène.
- **complémentarités d'applications:** entre problématiques médicales par transferts d'expérience de l'utilisation maintenant standardisée des biomarqueurs en imagerie en médecine au domaine émergent de la neuro-éducation.

Cette confrontation de problématiques méthodologiquement similaires à des domaines d'application différents permettra le développement de synergies, de collaborations, et de mise en commun de moyens

techniques et instrumentaux, qui permettront, en retour par sérépendité, la découverte de solutions originales.

### **Objectif 3 : Questionnement sociétal**

La méthode de travail adoptée pour aborder le questionnement sociétal part d'un travail empirique visant à faire émerger du terrain, à partir d'entretiens avec des experts du domaine, des questionnements éthiques liés à leurs professions. Parallèlement à ce travail empirique une revue de la littérature non exhaustive est réalisée. Dans cette démarche exploratoire, l'objectif est de mieux identifier les enjeux sociétaux du projet « Imageries du Vivant » et de les placer dans un contexte interdisciplinaire.

Il ressort de la littérature et de la réflexion des acteurs d'imagerie de Sorbonne Paris Cité un certain nombre d'enjeux éthiques liés à l'usage de l'imagerie du vivant. Cela ouvre des perspectives de recherche pertinentes et indispensables au développement du projet. Ainsi, nous avons identifié plusieurs enjeux éthiques associés à ce projet :

- Atlas du vivant : Comment appliquer les principes d'information et de consentement préalable et éclairé du patient ? Comment exploiter les données mises à disposition au niveau de Sorbonne Paris Cité en Open Data tout en respectant la vie privée des patients et le droit à l'anonymat ?
- Imagerie pour la médecine et l'éducation personnalisée : Comment évaluer le degré de fiabilité d'un diagnostic, particulièrement quand il s'agit d'un diagnostic précoce, et comment informer le patient ? Que faire dans le cas de la découverte d'une pathologie non recherchée ? Que faire quand il s'agit d'une maladie orpheline ? L'utilisation des données d'imagerie est-elle conditionnée par le domaine d'application (ex. médecine vs. éducation) ?

Les questions éthiques qui se posent dans le domaine des imageries du vivant sont complexes et nécessitent une réflexion profonde et spécifique. Nous envisageons de travailler sur ces questions :

- en mettant en place un comité d'éthique spécialisé sur les questions d'imagerie. Celui-ci pourrait être consulté au même titre qu'un comité local d'éthique sur les questions d'utilisation des données pour les projets de recherche,
- en mettant en place un groupe de travail et des séminaires, réunissant à la fois les expertises dans les sciences humaines et sociales et les expertises en sciences fondamentales et de l'ingénieur,
- en étudiant l'effet de la base de données et du crowdsourcing sur l'élaboration du diagnostic et la prise de décision. Une question nouvelle concerne le rôle des participants (non experts) dans l'analyse des images par les méthodes de crowdsourcing. Quel impact de cette nouvelle méthodologie sur le diagnostic ? Sur la prise de décision ? Sur la découverte de nouvelles grilles d'analyse (méthodes de lecture des images)? Et sur l'évolution et l'apprentissage du système d'information de la santé ?

Ce travail est mené en collaboration avec Digital & Ethics, le Laboratoire d'éthique de Paris 5, l'espace éthique de l'AP-HP et l'Institut Droit et Santé. Nous avons pris contact avec le Centre d'Economie de Paris Nord (CEPN Paris 13) pour l'intégration des enjeux économiques dans nos réflexions.

### **Méthodologie transversale**

Le projet « Imageries du Vivant » rassemble des équipes de recherche dans chacun des domaines présentés ci-dessus. C'est ce riche tissu que l'ATP Imagerie du Vivant (2009-2013, Université Paris Descartes) s'est attaché à fédérer, notamment en organisant régulièrement des séminaires et symposiums scientifiques ouverts aux équipes de Sorbonne Paris Cité et à la communauté scientifique. Nous poursuivrons cette méthode qui a fait ses preuves.

Avec le pré-financement obtenu dans le cadre de ce projet, nous avons noué des collaborations plus étroites, par le biais de stages de Master 2 à thématiques interdisciplinaires. Certains de ces stages ont d'ores et déjà permis d'avancer sur les composants de l'atlas intelligent du vivant. Le renouvellement du projet nous permettra de lancer des projets à plus long terme et à plus forte valeur ajoutée (thèses de doctorat et contrats post-doctoraux).

La mise en place effective de l'Atlas Intelligent du Vivant ne pourra pas se faire sans un investissement humain pérenne dédié à l'implantation et la maintenance du système sur les infrastructures de calcul (cluster MAGI de Paris 13) et de stockage (salle Broca à Paris Descartes, futur data center de Paris 13). Nous

proposons de recruter un ingénieur de recherche pour la durée du projet. Pour le long terme, nous étudierons la prise de relai par les Directions des Systèmes d'Information.

## Impact pour la formation

Le rapport « Imagerie médicale du futur » du pôle interministériel de prospective et d'anticipation des mutations économiques (PIPAME, octobre 2013) note la rareté des formations en imagerie multimodale en France. Le programme interdisciplinaire « Imageries du Vivant » renforcera les formations existantes, créées sous l'impulsion de l'Axe Thématique Prioritaire « Imagerie du Vivant » de Paris Descartes, en s'appuyant sur nos équipes de recherche, plates-formes d'imagerie et collaborations industrielles ainsi que sur l'atlas du vivant en tant que support de formation.

Sorbonne Paris Cité dispose d'un atout majeur avec la **spécialité BioImaging du Master Biomedical Engineering** cohabilitée Paris Descartes (P5), Paris Diderot (P7) et Paris Tech, créé sous l'impulsion de l'ATP Imagerie du visant. Ce Master est la seule formation multimodale interdisciplinaire d'Imagerie en France associant les compétences d'universités reconnues sur le plan international et d'écoles d'ingénieurs. Pour la formation des étudiants par la recherche et accueillir des doctorants en Imageries du Vivant, un **département Imageries a été créé au sein de l'Ecole Doctorale interdisciplinaire MTCI** (Médicament Toxicologie Chimie Imageries, cohabilité P5/P7/P13). Ce département accueille un **PhD Program School européen « European Molecular Imaging Doctoral School »** depuis décembre 2012.

À Paris Diderot, la **spécialité Ingénierie de Plate-forme en Biologie (IPFB) du master Biologie Cellulaire Physiologie Pathologies (BCPP)** forme des spécialistes des plates-formes technologiques de pointe indispensables aux projets de recherche de grande envergure, complexes et transdisciplinaires dans les secteurs privés et publics. Cette spécialité, unique au niveau national, allie une formation théorique translationnelle dans différents domaines de l'imagerie, de la cytométrie et des -omiques (génomique, protéomique, métabolomique...) et une expérience en entreprise.

En 2012, l'université Paris Descartes s'est doté d'une **console de radiologie virtuelle** comportant une base d'une centaine de cas cliniques virtuels pour former les étudiants de médecine à la revue d'exams complets d'imagerie, et les préparer à l'examen classant national, qui se déroulera sur tablette numérique dès 2016. Ce système est en cours de développement en partenariat avec la société TRIBVN-Imagerie Médicale et un partenariat avec Paris Diderot est envisagé. Indépendamment, Paris 13 s'est doté d'un système similaire. Dans les deux cas, le nombre d'exams disponibles est fortement limité par l'architecture logicielle déployée et par les problèmes éthiques et juridiques liés aux images médicales.

L'atlas intelligent du vivant développé pour les besoins de la recherche sera réinvesti pour toutes ces formations sous la forme d'une base d'exemples de taille conséquente, mutualisée au sein de SPC. Nous nous appuyons notamment sur le Service d'Accompagnement aux Pédagogies Innovantes et à l'Enseignement Numérique de Sorbonne Paris Cité (SAPIENS) créé début janvier 2014. En particulier, la participation des étudiants au crowdsourcing pourra être prise en compte dans leur formation par exemple en tant que stage ou de projet tutoré. Le développement de cours en ligne permettra d'ouvrir nos cursus à la formation continue des biologistes et médecins, ainsi qu'à l'ensemble de la société civile.

## Impact pour le monde socio-économique

En parallèle des questions juridiques et d'éthique médicale, la production, la manipulation, l'échange et l'exploitation de données d'imagerie soulèvent plusieurs problématiques d'ordre socio-économique.

Les enjeux économiques directs de l'imagerie médicale sont importants. Les industriels sont très demandeurs en matière d'accès aux plates-formes et instruments novateurs en imagerie, ainsi qu'aux installations de radio-marquage ou de synthèses spécifiques. Des sous-traitances et prestations de service sont échangées, de façon bidirectionnelle, entre équipes de Sorbonne Paris Cité et industriels, par exemple avec *Super Sonic Imagine* (imagerie ultrasonore), *Biospace Labs* (imagerie optique), *Horiba Scientific* (spectroscopie), *Thalès Electron Devices* (développements instrumentaux), *Trixiell* (détecteurs), *Guerbet* (agents de contraste pour l'imagerie), *Unither*, *Sanofi* (pharmacie), *Nano-H* (synthèse d'hybrides nano-particulaires), *INTRASENSE* (développement logiciels).

Les perspectives de développement ultérieur peuvent s'avérer très importantes sur le plan commercial, en particulier pour toutes les innovations touchant à l'émergence des biomarqueurs et au développement de nouveaux médicaments. C'est le cas, par exemple, de la validation de ligands de la phosphatidylsérine pour le ciblage de l'apoptose dans le diagnostic et le suivi thérapeutique des cancers et des pathologies cardiovasculaires. En développant de tels outils, l'imagerie médicale va *de facto* se trouver au cœur de marchés en construction où les acteurs, les normes, les modalités d'échange et l'éthique économique restent à définir.

Les besoins mondiaux en imagerie médicale sont croissants compte tenu du vieillissement des populations et de la circulation accélérée des maladies à l'échelle mondiale. La connaissance améliorée des phénomènes biologiques et médicaux contribue certes à la prévention et à une meilleure prise en charge en matière de santé publique, mais il est également opportun de s'intéresser à l'organisation et la régulation des acteurs économiques du domaine.

En effet, les coûts d'élaboration et de fonctionnement des Big Data sont particulièrement sensibles à l'impact du mode de collecte des images, de coordination et d'organisation des centres de production. Sur ces trois points, le projet « Imageries du Vivant » souhaite contribuer à la réflexion en s'appuyant sur des expériences comparables en collaboration avec les économistes de la santé du Centre d'Economie de Paris Nord (CEPN Paris 13). Il s'agit par exemple de s'appuyer sur l'analyse des différentes expériences réalisées dans le monde autour du don d'organe pour analyser les modes de collecte, de coordination et d'organisation adéquates, dans une optique d'efficacité économique et d'équité géographique.

Dans une vision plus socio-économique, le développement et la mise à disposition de grandes masses d'images médicales impactent nécessairement l'organisation même du système de santé en développant des normes, des routines et des pratiques nouvelles. La médecine personnalisée ou la télésanté ont ainsi, par exemple, des effets attendus sur l'organisation médico-sociale, les habitudes et les pratiques médicales. L'analyse de ces impacts et la mesure des écarts entre effets espérés et effets observés pourraient alors déboucher sur des éclairages et des recommandations de politique de santé, applicables à l'échelon national et international.

## Gouvernance et organisation du programme

Afin d'assurer une mise en œuvre efficace des actions proposées, le projet interdisciplinaire « Imageries du Vivant » sera piloté par un **bureau**, composé d'un directeur (Pr. C.-A. Cuenod, Radiologie, Paris Descartes), de deux directeurs adjoints (Pr. F. Dibos, Analyse d'images, Paris 13 et Pr. D. Le Guludec, Imagerie Nucléaire, Paris Diderot) et d'un secrétaire (S. Li-Thiao-Té, Analyse d'images, Paris 13) et d'un trésorier, pour la gestion administrative au quotidien.

Ce bureau formera un **comité de direction** avec les responsables des cinq axes thématiques identifiés et se réunira six fois par an.

Un **comité de pilotage** comprenant le comité de direction, les correspondants des équipes participant au projet, ainsi que des représentants de Sorbonne Paris Cité sera réuni deux fois par an pour encadrer les décisions prises par le comité de direction et définir les axes stratégiques de développement du projet.

Chaque réunion du comité de direction donnera lieu à un compte-rendu détaillé présenté au comité de pilotage et à l'ensemble des participants. En cas de vacance au sein du bureau, le comité de direction désignera un remplaçant au sein de ses membres ou des équipes du projet.

## Calendrier des actions envisagées

Nous avons mis à profit cette **première année** (2013-2014) et le financement initial accordé pour mener les actions suivantes :

- la finalisation du projet de recherche IDV et le lancement de modules du projet par le biais de stages de master 2 (cf. Annexe),
- la poursuite de la structuration des équipes, plates-formes et services hospitaliers (structuration commencée avec l'ATP Imagerie Paris Descartes),
- l'élargissement des finalités de l'ATP par l'intégration de questionnements sociétaux et des problématiques « Big Data » du projet COSMOS,

- la mise en place d'outils de communication : mailing-liste, site web (<http://idv.parisdescartes.fr>),
- un séminaire mensuel (Animé par P Dalko).

### Temps forts du calendrier des quatre prochaines années.

#### Année 1 :

- mise en place d'un premier prototype de fédération de bases de données avec la base d'imagerie cellulaire de l'Institut Cochin et de la plateforme ImagoSeine, les données d'imagerie du petit animal de l'IPMA/Bichat et celles de la plate-forme PIPA/Descartes,
- mise en place du comité d'éthique.

#### Année 2 :

- mise en place de la plate-forme de crowdsourcing,
- discussion avec l'AP-HP -sur la base des conclusions rendues par le comité d'éthique- sur l'utilisation des images médicales afin d'accéder à des images des PACS et déclaration CNIL,
- développement de nouveaux biomarqueurs en imagerie pour le petit animal.

#### Année 3 :

- validation des algorithmes de traitement d'images pour l'aide au diagnostic et au suivi évolutif,
- développement de nouveaux biomarqueurs en imagerie pour l'homme (incluant une translation de l'animal à l'homme).

#### Année 4 :

- validation à grande échelle, création de l'Atlas AIME,
- valorisation industrielle,
- ouverture partielle de l'atlas AIME sur le web (Projet Linken Open Image).

Par ailleurs, nous prévoyons de proposer un MOOC (*massive open online course*) sur les Imageries du Vivant, et d'organiser alternativement un colloque d'une journée et une école d'été de 3 jours, soit sur les 4 ans du projet : 2 colloques et 2 écoles d'été.

La dernière année, nous organiserons colloque international pour la présentation de nos résultats

Tout au long de ses 4 ans, nous attacherons une importance particulière au transfert technologique de nos innovations méthodologiques, en lien notamment avec la SATT Ile de France.

## Budget

Les actions de recherche prévues dans le cadre de ce projet nécessitent un fort soutien, pour le développement des infrastructures de stockage et de calcul, ainsi que pour les besoins en instrumentation et fonctionnement.

Pour assurer les actions prévues dans le cadre du programme interdisciplinaire Imageries du Vivant et assurer l'infrastructure et le fonctionnement de la fédération de bases de données images, nous avons établi le budget ci-dessous, sur la base d'un financement par année.

- 50k euros annuels pour le recrutement d'un **ingénieur de recherche** dédié à la mise en place de l'infrastructure logicielle de l'atlas intelligent du vivant en lien avec la Direction des Systèmes d'Information, la réalisation des interfaces utilisateur ainsi que l'appui à la recherche.
- 184k euros annuels pour le **financement de projets de recherche interdisciplinaires sur appel d'offre** sur des **thématiques transversales et réunissant plusieurs laboratoires**. Ces financements correspondent à
  - 20k euros annuels pour 10 bourses de stage de **Master 2** de 5 mois,
  - 64k euros annuels pour 2 **allocations doctorales**,
  - 100k euros annuels pour 2 **contrats post-doctoraux**
- 31k euros annuels pour l'organisation de **manifestations scientifiques** :
  - 12k euros annuels pour un **colloque interne sur 3 jours**, organisé en alternance avec une **école d'été (Imageries-Bases de données et Biomarqueurs)**
  - 4k euros annuels pour l'organisation du séminaire mensuel (déjà mis en place)
  - 12k euros annuels pour le financement de 6 **missions ou invitations**

- 3k euros annuels pour l'organisation d'un **symposium annuel**
- 25k euros annuels pour le **financement d'actions** en direction de la société civile, pour la recherche de partenariats industriels et incitations interdisciplinaires diverses.
- 10k euros annuels pour le **fonctionnement du projet**, fournitures diverses, secrétariat et petit matériel soit 3 % du budget alloué.

## Conclusion

Sorbonne-Paris-Cité dispose d'atouts d'exception pour devenir un acteur majeur dans le domaine des Imageries du Vivant au niveau national et international. Elle peut s'appuyer sur la richesse et la diversité de ses chercheurs en sciences exactes, ses plateaux techniques disposant d'un parc remarquable d'appareils, innovants et coûteux, un réseau d'hôpitaux impliqués dans la recherche, mais également sur ses compétences en sciences humaines et sociales.

La création d'un Programme Interdisciplinaire en Imageries du Vivant favorisera cette synergie en recherche et formation. Grâce au développement et à l'exploitation de l'Atlas Intelligent d'Imagerie, il augmentera la compétitivité, la visibilité, l'attractivité de Sorbonne-Paris-Cité renforçant les collaborations industrielles et académiques, notamment au niveau de l'espace Européen de recherche et constituera un appui à la diffusion et la réflexion sociétale dans ce champ thématique en expansion rapide, impactant de façon majeure la vie des personnes et la société.

## ANNEXE

### Liste des stages de master en cours financés cette 1<sup>ère</sup> année, dans le cadre du programme interdisciplinaire 'Imageries Du Vivant'

*Le projet "Imageries du Vivant" a financé grâce à la dotation de SPC les 10 stages de Master 2 interdisciplinaires suivants :*

- IDOUX Paul-André, du 17/03/2014 au 19/09/2014 soit 6 mois, sous la direction de Camille Kurtz et Florence Cloppet (LIPADE), Large scale content based medical image retrieval with semantics
- BOUANANI Zahra, à partir du 17/04/2014 pour 5 mois, sous la direction de Salima Benbernou (LIPADE), Enrichissement et curation de masses d'images médicales via le crowdsourcing.
- LAHMAR Abdelhakim, du 15/05/2014 au 15/09/2014 soit 4 mois, sous la direction de Salima Benbernou (LIPADE), Elaboration d'une plateforme de crowdsourcing pour l'imagerie médicale.
- TRAN Dai Viet, 01/04/2014 à début septembre soit 5 mois, sous la direction de Sébastien Li-Thiao-Té (LAGA) et Marie Luong (L2T1). Multimodal denoising and super-resolution for CT and PET scanner images.
- TRAN Nghia, 01/06/2014 à début novembre soit 5 mois, sous la direction de Sébastien Li-Thiao-Té (LAGA) et Yves Frapart-Jannaud (Paris 5), Measurement accuracy and precision in Electronic Paramagnetic Resonance Imaging
- BECK Gael, 01/05/2014 à début août soit 3 mois, sous la direction de Mustapha Lebbah (LIPN), Visualisation interactive de données massives
- RAGOT Maxime, du 01/04/2014 au 29/08/2014 soit 5 mois, sous la direction de Bich-Thuy DOAN (UTCBS) et Laurence Motte (CSPBAT), Élaboration et caractérisation des nanoparticules d'oxyde de fer et évaluation IRM des agents de contraste.
- HALLI Anis, du 31/02/2014 au 31/07/2014 soit 4 mois, sous la direction de Peter Dalko, Image guided drug delivery in deep tissues
- CHICHE Benjamin, du 31/02/2014 au 31/07/2014 soit 4 mois, sous la direction de Laure Fournier, Clustering de profils de réponse et de progression pour des patients porteurs de cancers métastatiques du rein traités par thérapies ciblées
- KHALED Wassef, du 10/02/2014 au 8/08/2014 soit 26 semaines, sous la direction de Bernard Van Beers (IPMA), Distinction des macrophages hépatiques pro- et anti-fibrosants en imagerie optique et IRM au moyen de liposomes fluorescents et paramagnétiques.