

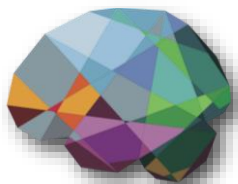


Institut de
Neurosciences
des Systèmes



NEUROTECHNOLOGIE ET MODÉLISATION DU CERVEAU DES PATIENTS

VIKTOR JIRSA

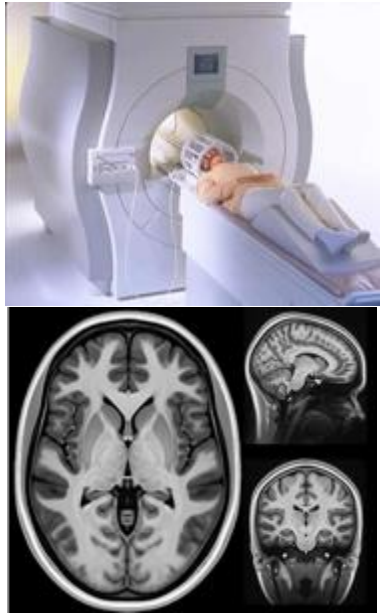


EBRAINS



VB TECH
VIRTUAL BRAIN TECHNOLOGY

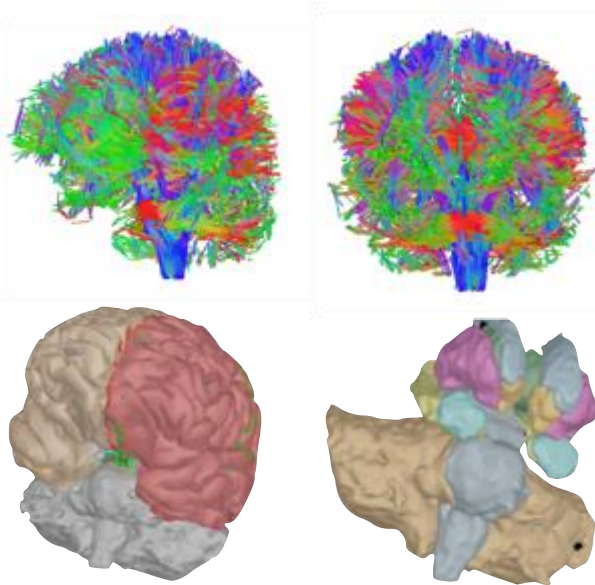
La technologie d'imagerie cérébrale permet de développer des modèles de cerveau



Imagerie non invasive

1990s

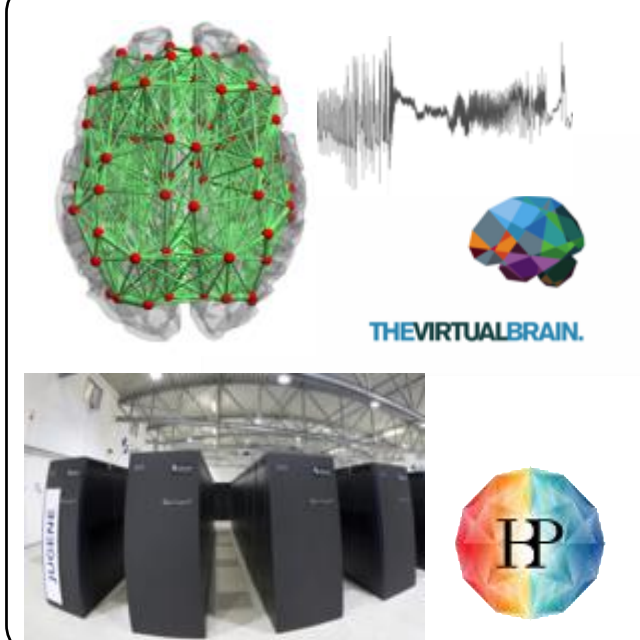
Spectrographie par
résonance magnétique
Imagerie de diffusion



Réseaux et Connectomique

2000s

Théorie des réseaux et des graphes
Connectome



Cerveaux multi-échelles in-silico

2010s

Modélisation du réseau cérébral à
grande échelle
Multiéchelle
Calcul haute performance



Modèles de cerveau
personnalisés

2020s

Essai clinique EPINOV
Médecine personnalisée
Calcul bio-inspiré



Le cerveau virtuel

Vision

Les cerveaux virtuels sont des modèles personnalisés de réseaux cérébraux informés par les données d'imagerie cérébrale structurelle individuelle (IRM, connectome).

Jumeaux numériques

Les modèles de réseaux cérébraux servent de plateformes de simulation in silico capables de générer des signaux cérébraux spécifiques au patient (EEG, MEG, IRMf).

Translation clinique

Les interventions diagnostiques et thérapeutiques (chirurgie, stimulation) sont optimisées dans des simulations de cerveau virtuel adaptées à chaque patient.

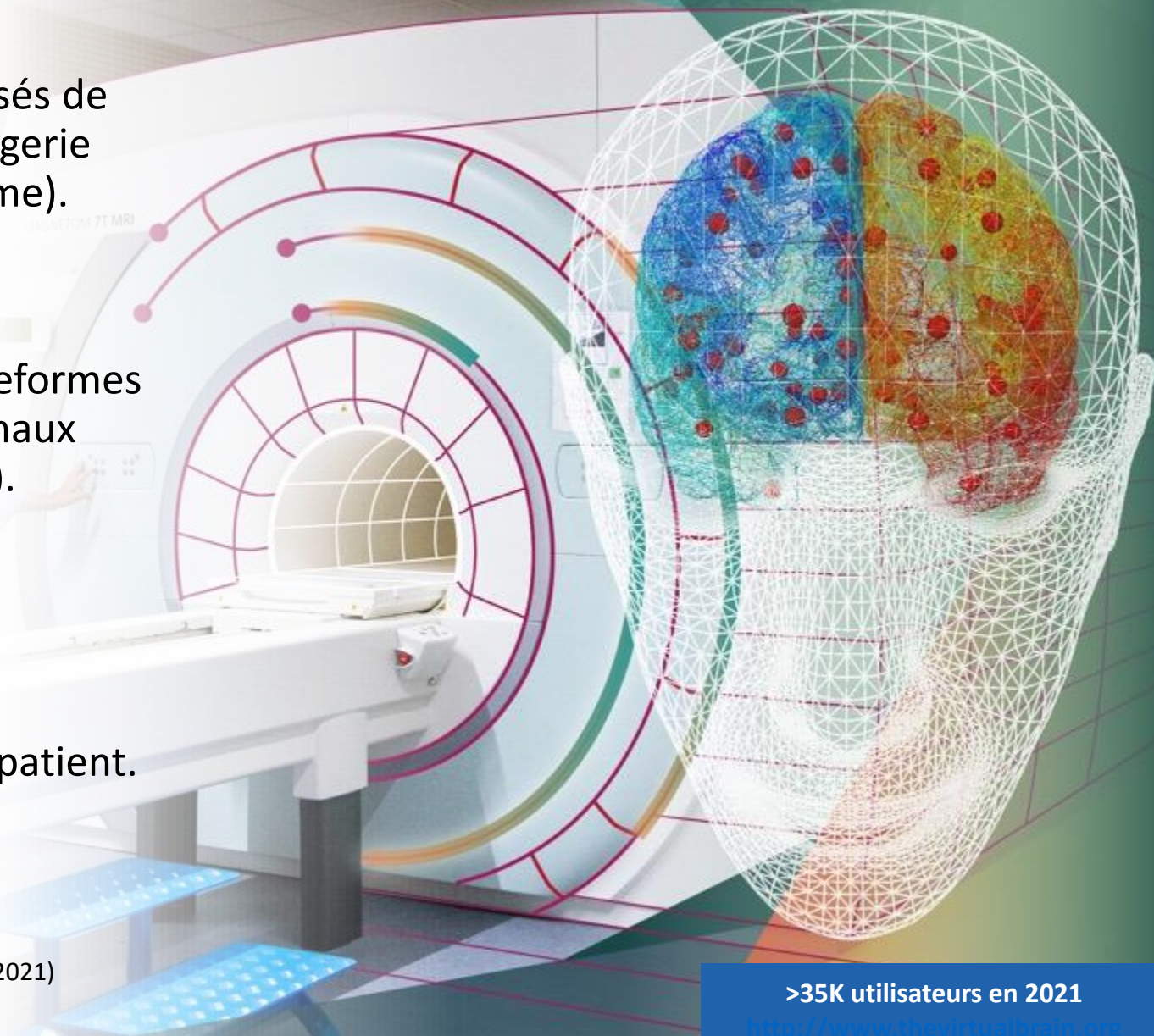
Modèle : Ghosh et al PLoS CB 2007, Jirsa et al Brain (2014)

Plate-forme : Sanz-Leon et al Front Neuroinf (2013), Schirner et al (2021)

Personnalisation : Jirsa et al Neuroimage (2016) ; Hashemi et al NI (2020), PLoS CB (2021)

Epilepsie : Proix et al Brain (2017), Nature Comm (2018)

Approches alternatives : Hutchings et al (2015) ; Goodfellow et al 2016 ; Sinha et al (2017) ; Taylor et al (2017)



>35K utilisateurs en 2021

<http://www.thevirtualbrain.org>

Épilepsie focale résistante aux médicaments

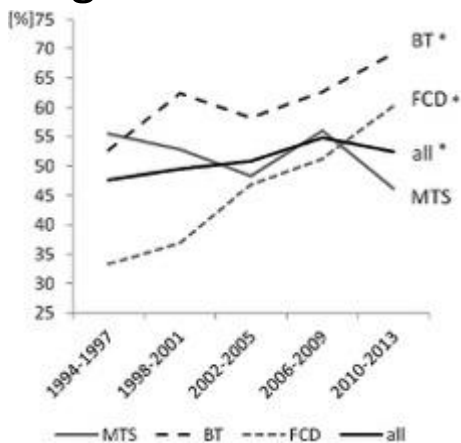
Les **épilepsies focales résistantes aux médicaments** sont des maladies graves qui touchent les jeunes (1% de la population mondiale, morbidité et mortalité élevées).

La **chirurgie de l'épilepsie** est le seul traitement curatif potentiel et consiste en l'ablation des régions du cerveau les plus épileptogènes (zone épileptogène (ZE)).

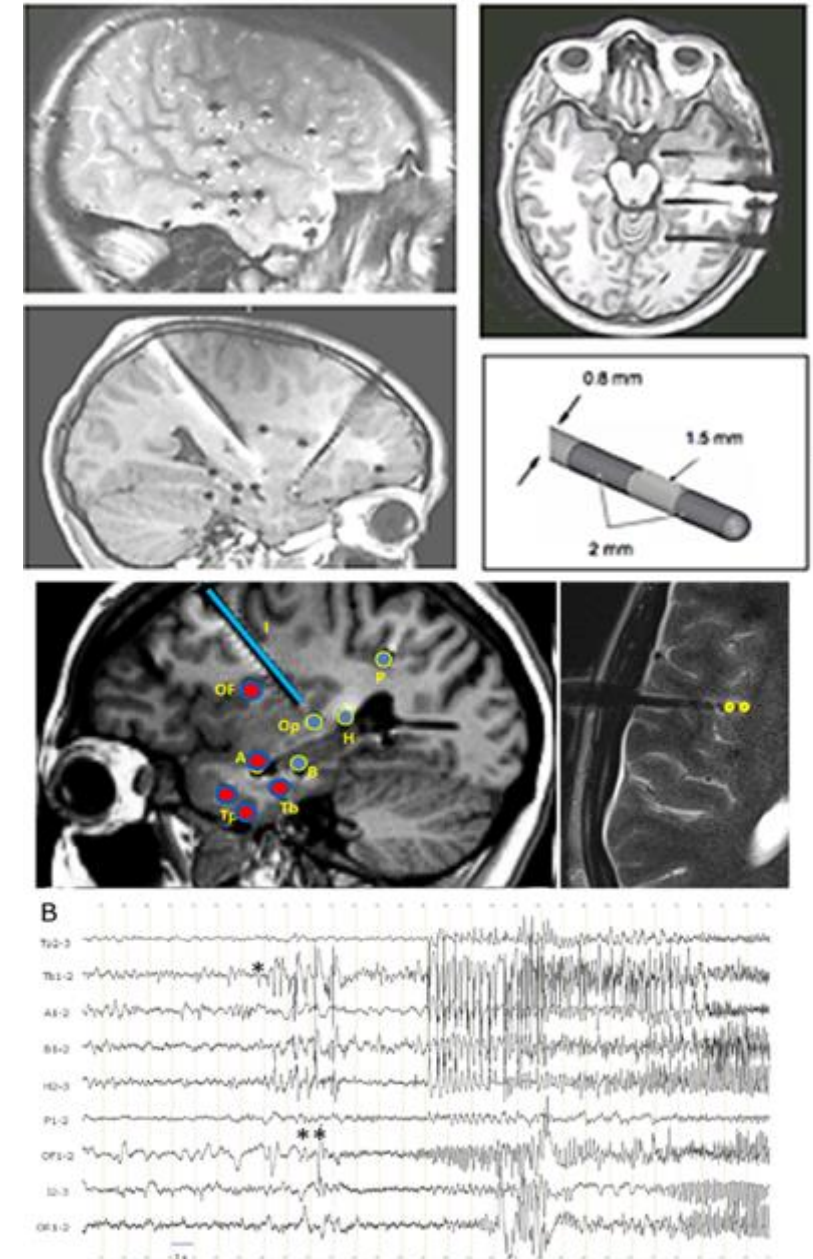
Des électrodes de profondeur enregistrent les signaux EEG intracérébraux (stéréoélectroencéphalographie, **SEEG**).

Des échecs (complets ou partiels) existent dans environ 40 % des cas (en particulier dans l'épilepsie du lobe extra temporal).

Aucune amélioration significative du taux de réussite de la chirurgie en 50 ans.



Jean Bancaud,
Jean Talairach
Paris dans les
années 1960



Construire le patient épileptique virtuel (Virtual Epileptic Patient - VEP)

Dynamique

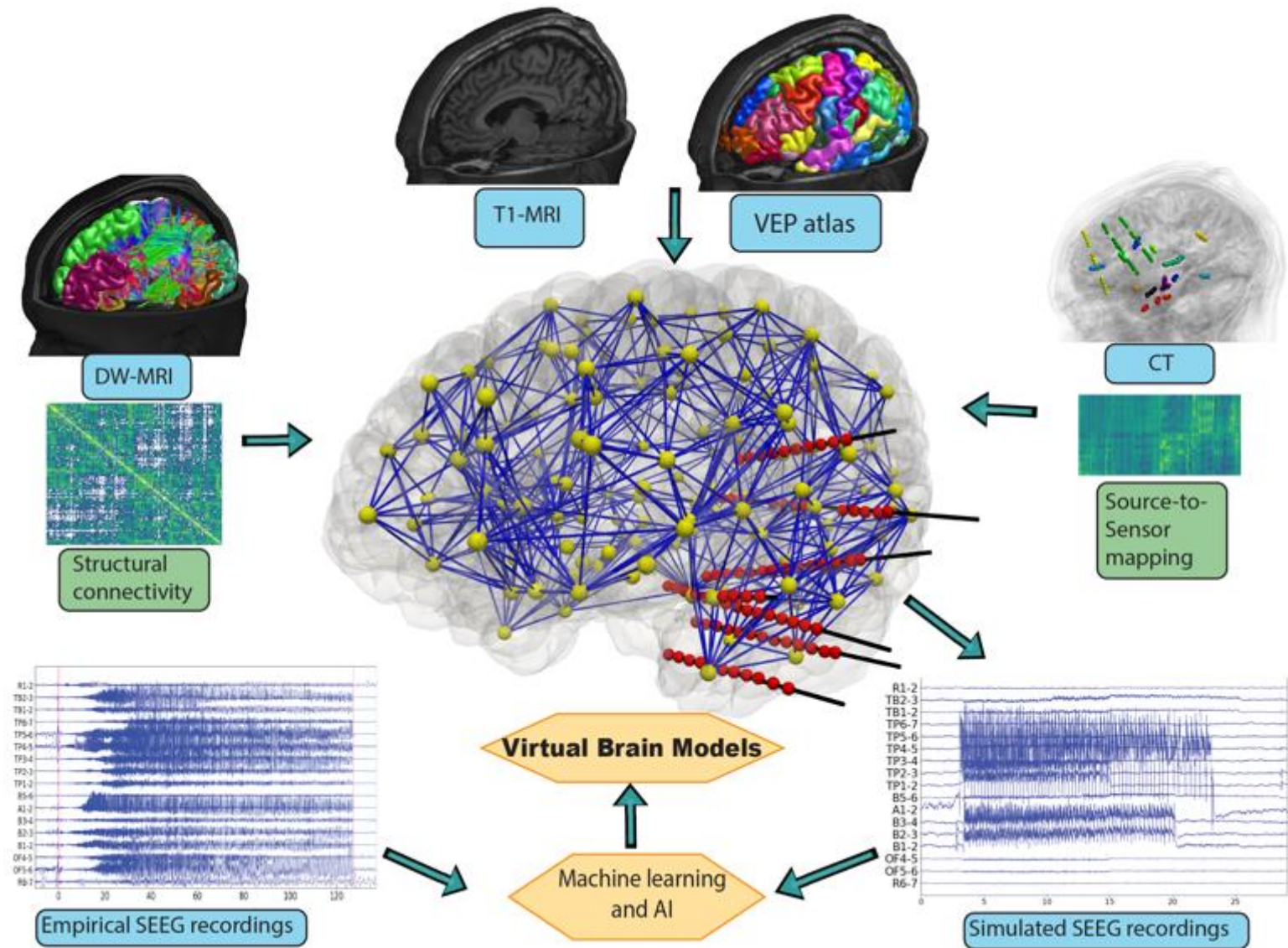
Les modèles de tissus actifs (région du cerveau) sont dérivés à l'aide de méthodes statistiques (théorie des champs moyens) pour mettre à l'échelle la dynamique des neurones aux populations neuronales.

Spécificité du patient

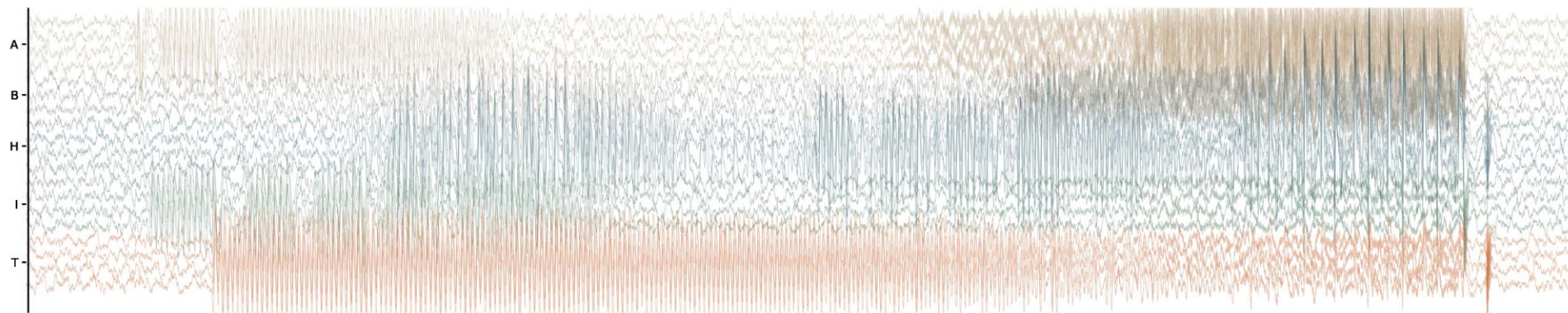
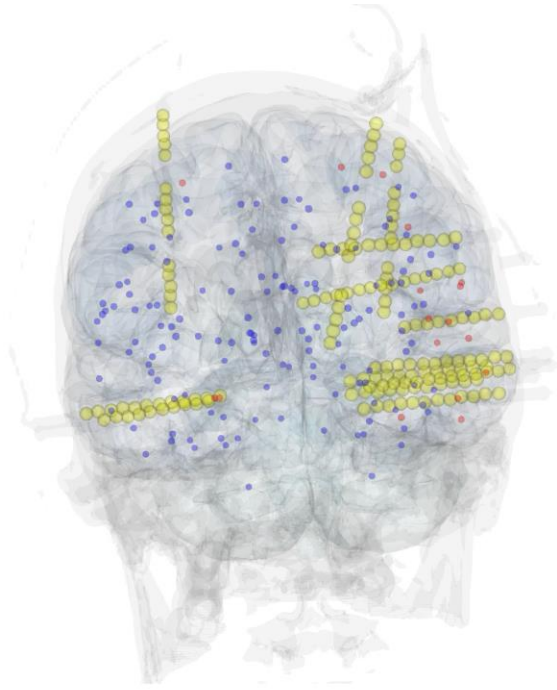
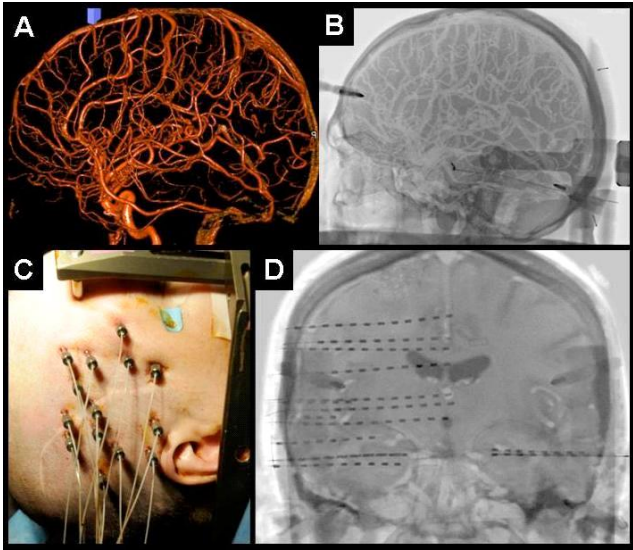
Les données individuelles d'imagerie cérébrale fonctionnelle (SEEG, EEG, IRMf) contraignent les modèles cérébraux individuels par Deep Learning et inférence Bayésienne.

Diagnostic

La zone épileptogène est la cible de l'estimation des paramètres individuels. La non-identifiabilité et la dégénérescence sont des défis techniques et une partie essentielle du diagnostic.



Simuler le patient épileptique virtuel (Virtual Epileptic Patient - VEP)



Patient épileptique virtuel (VEP) dans l'essai clinique EPINOV

Essai clinique :

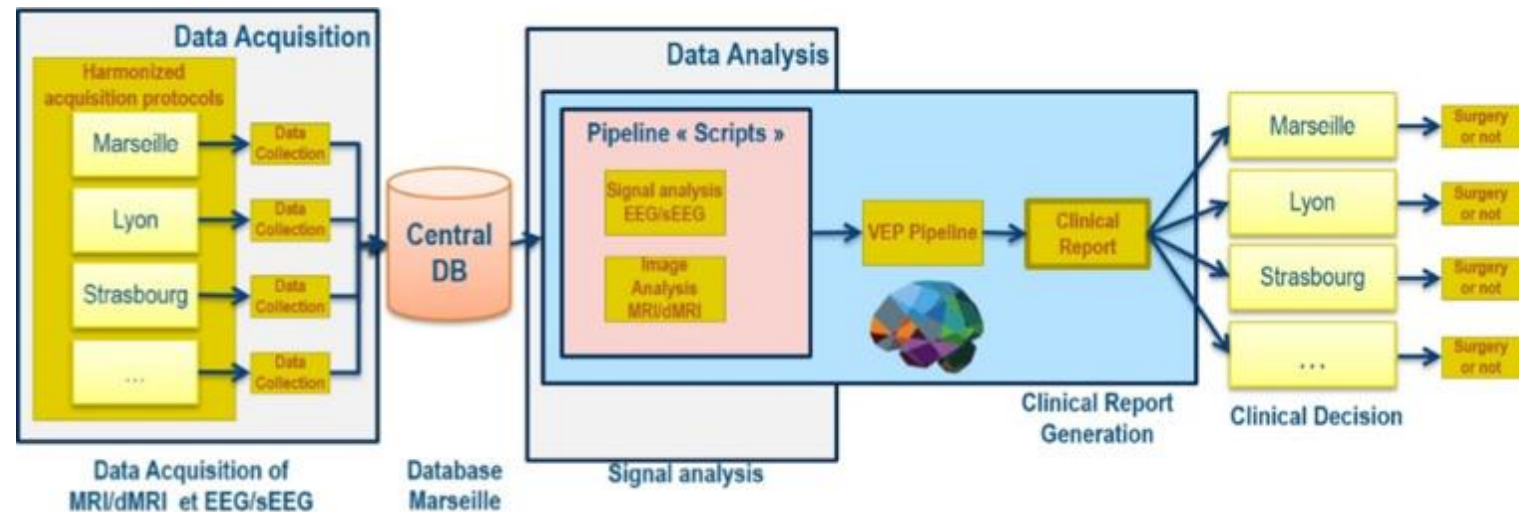
Étude randomisée en groupes parallèles
(Coordinateur F. Bartolomei ; Directeur scientifique V. Jirsa)

Objectif :

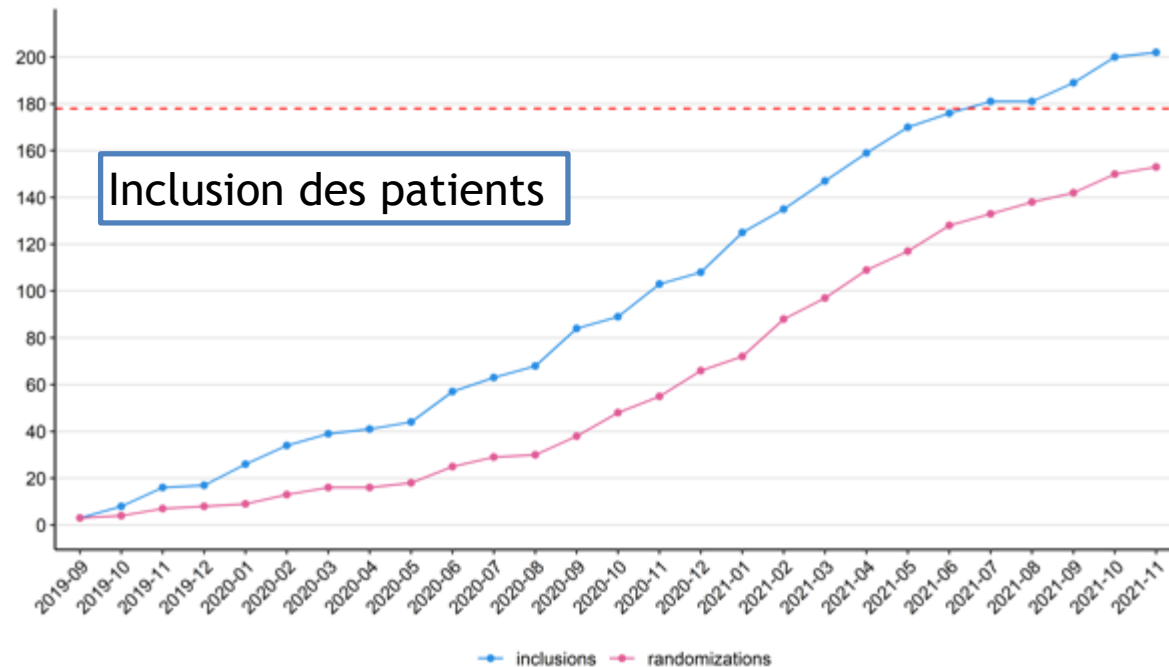
Évaluer le rôle des modèles cérébraux personnalisés de patients épileptiques virtuels pour la planification et les résultats de la chirurgie.

13 centres cliniques français

400 patients potentiels au cours de la période 2019 - 2022



Evolution of the number of inclusions and randomizations





Patient épileptique virtuel (VEP) dans l'essai clinique EPINOV

Études de cohorte actuelles

Une cohorte de 53 patients rétrospectifs a comparé la norme de soins cliniques au VEP.

La liberté de crises est définie par l'absence de crises pendant les 12 mois suivant l'opération.

25 patients étaient disponibles avec une IRM post-opératoire (12 sans crise, 13 pas libre de crises).

Performance

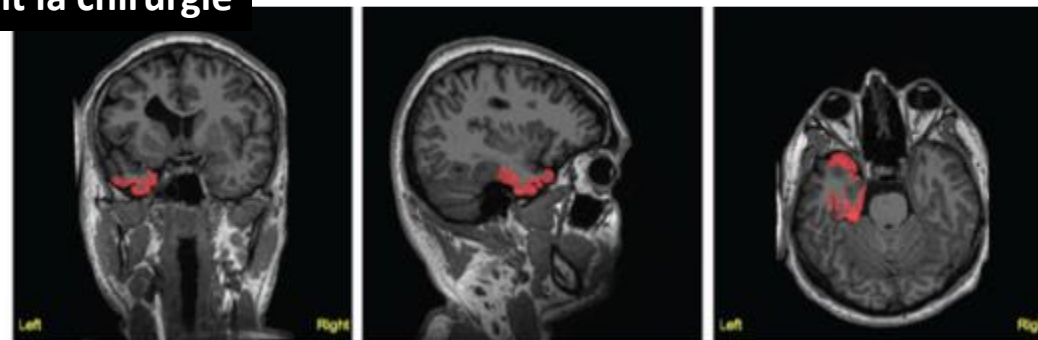
La baisse des performances du VEP est significativement liée à un résultat négatif de la chirurgie.

AUC 0.761

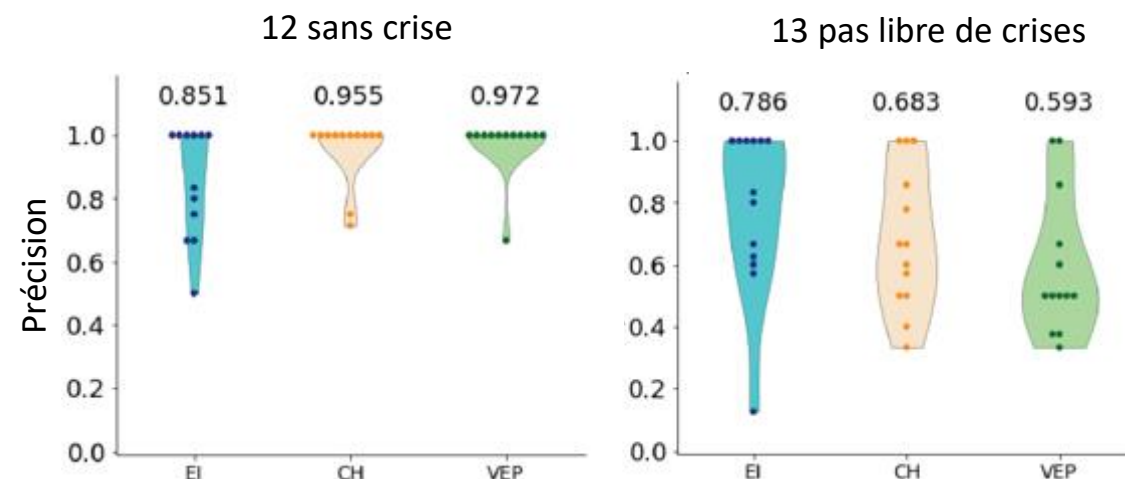
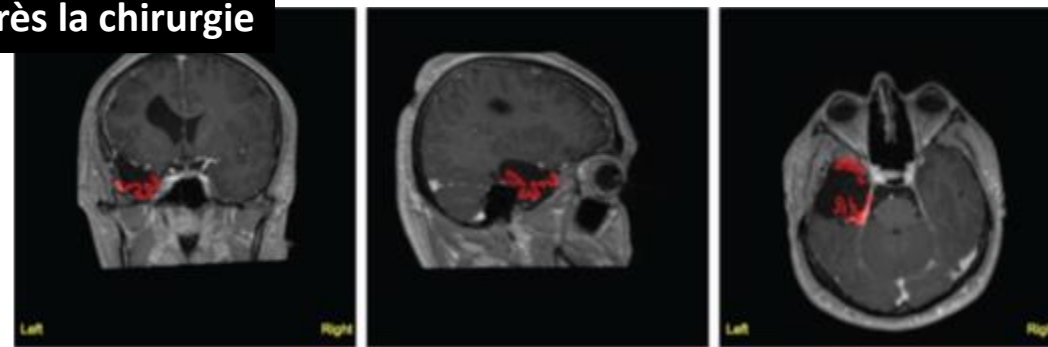
Spécificité 0,631

Wang et al (en préparation) ; Proix et al Brain 2017, Nat Comm 2018 ; Jirsa et al. Neuroimage 2016

Avant la chirurgie



Après la chirurgie



Le cerveau virtuel : qu'est-ce qui compte le plus ?

Variabilité intra-sujet

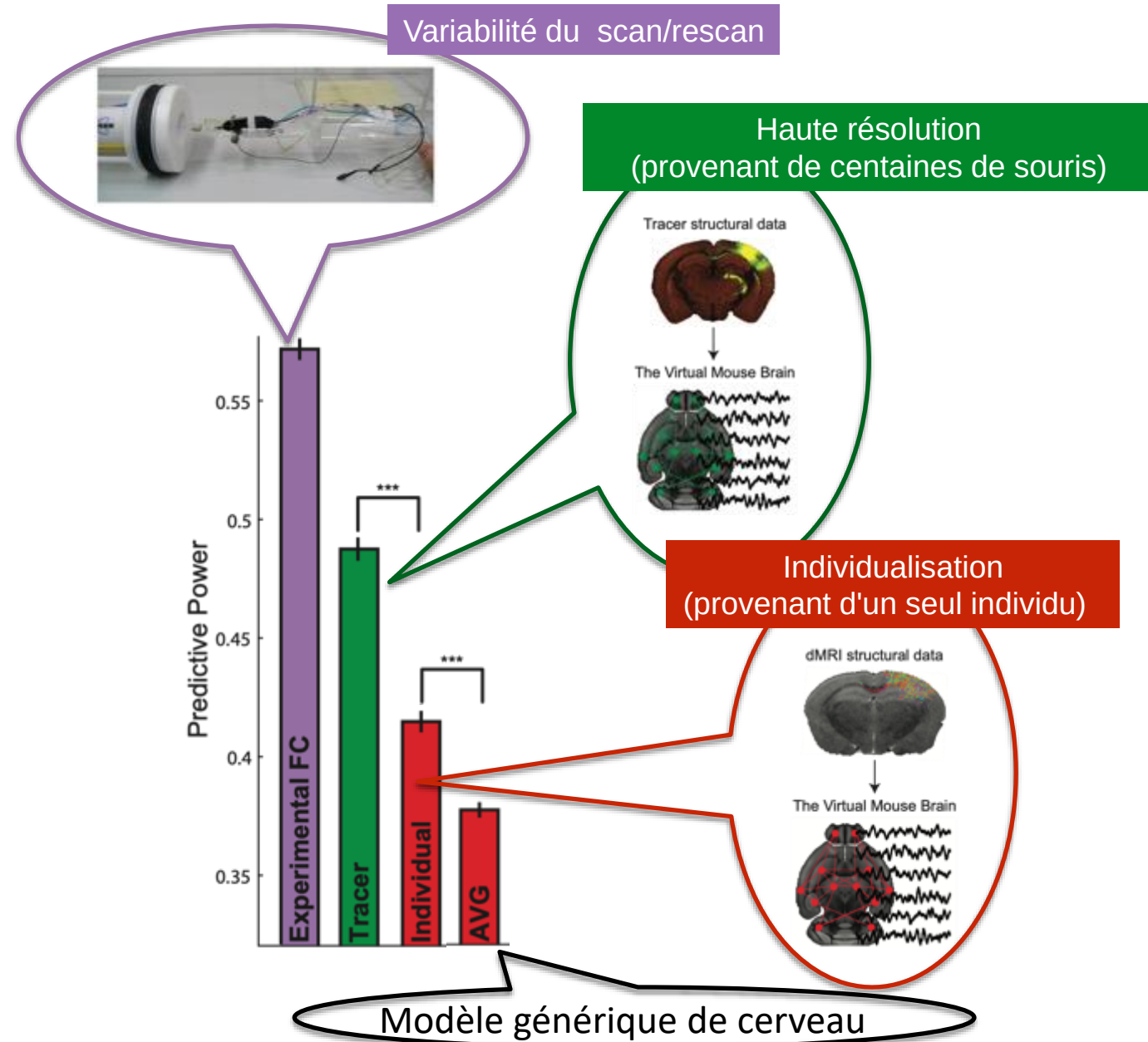
Les scans répétitifs du cerveau d'un même individu montrent une variabilité scan-rescan de 60 %.

Haute résolution

Les modèles de cerveau virtuel contraints par des données à haute résolution (Allen Institute) offrent le meilleur pouvoir prédictif.

Individualisation

Les modèles de cerveau virtuel contraints par les données de connectivité cérébrale propres à un individu surpassent les prédictions d'activité cérébrale basées sur des modèles génériques de connectivité cérébrale.





Nouvelle génération - Patient épileptique virtuel (VEP) à haute résolution

Taille du réseau :

basse résolution : 100-200 noeuds

haute résolution : 260 000 noeuds

Connectivité :

- Haute résolution intracorticale
- Corticocortical haute résolution
- connectome personnalisé à partir du DTI

Taille moyenne des régions :

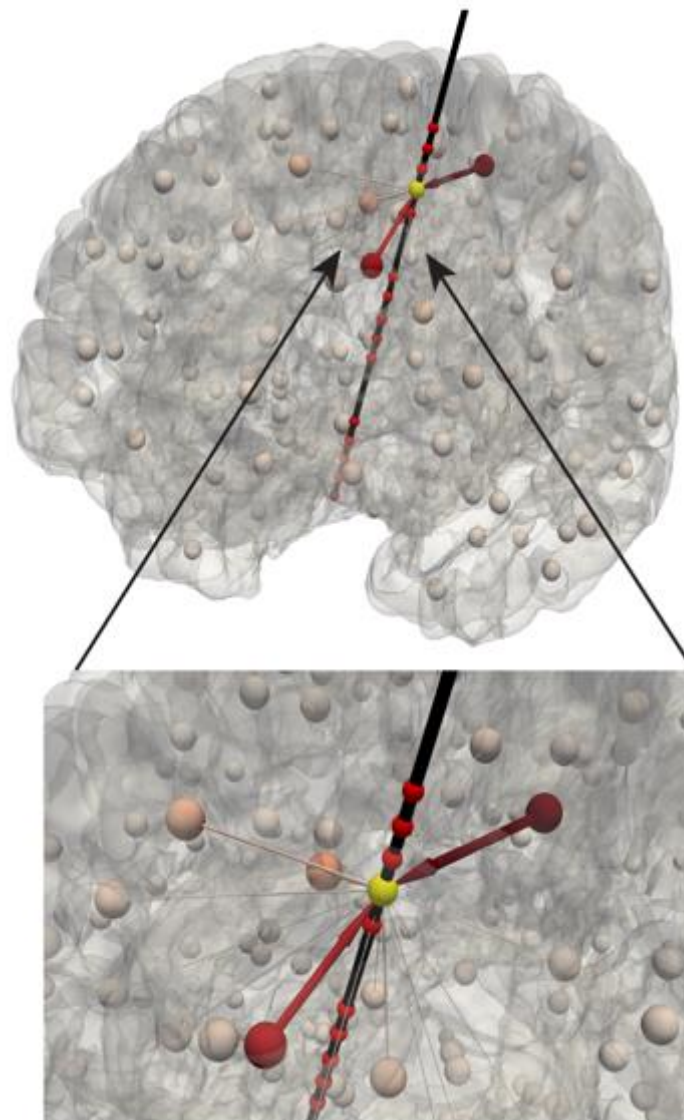
10-20 cm² (basse résolution)

2-3 mm² (haute résolution)

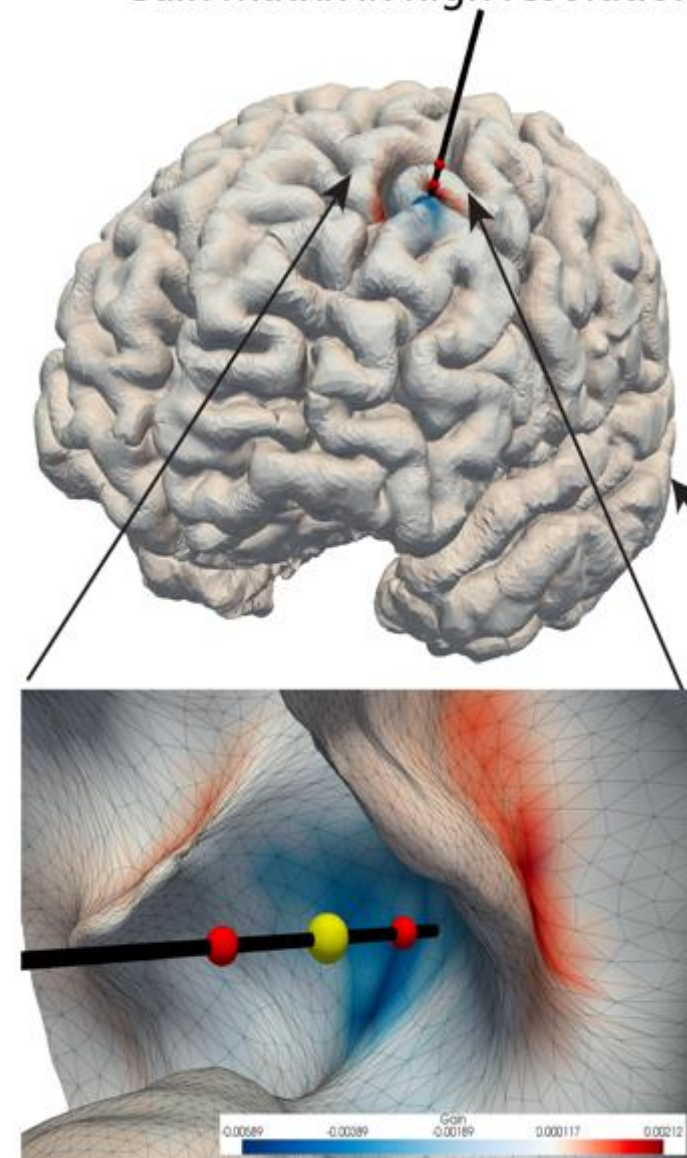
Longueurs minimales des fibres :

1mm

Gain matrix in low resolution



Gain matrix in high resolution

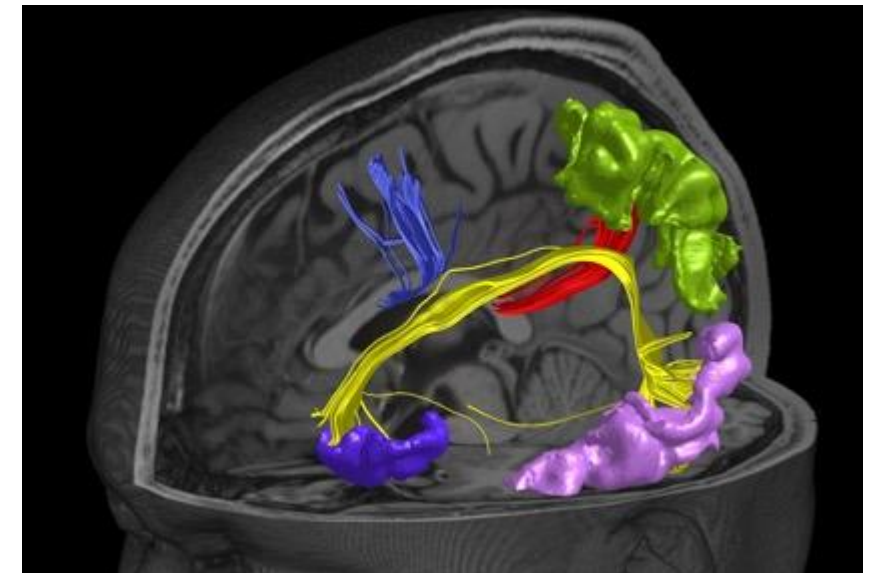
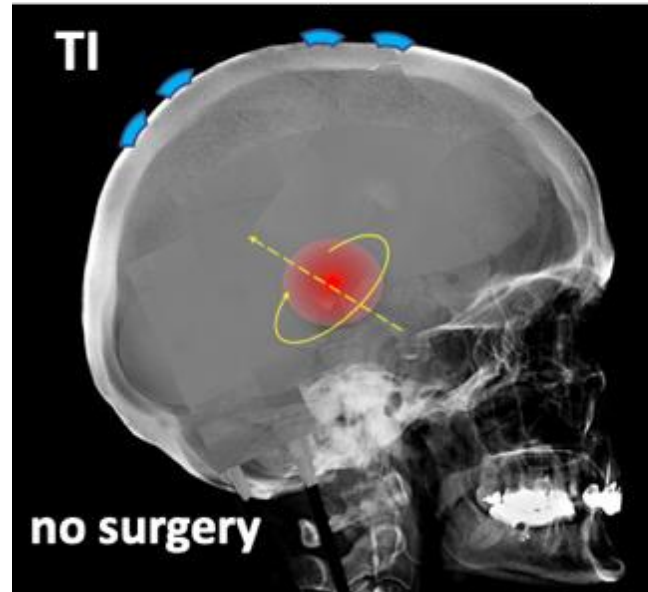
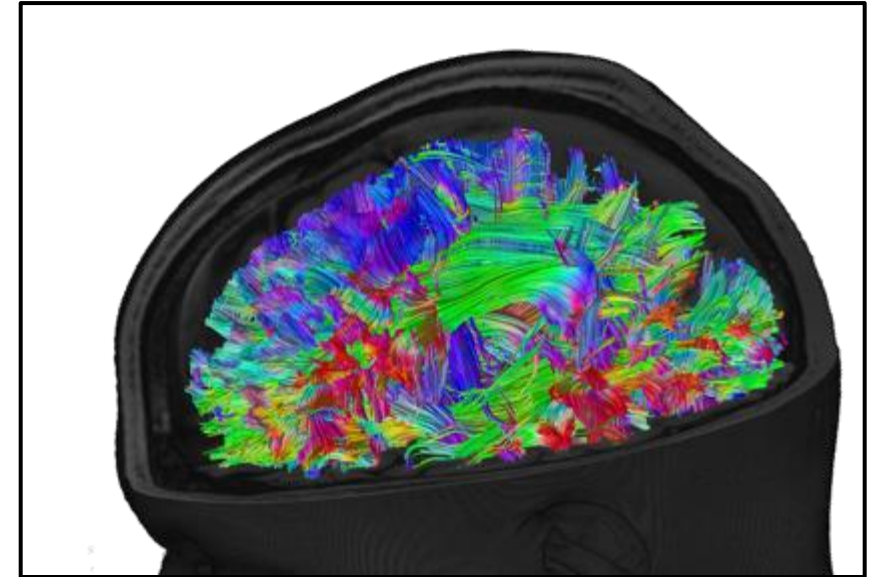
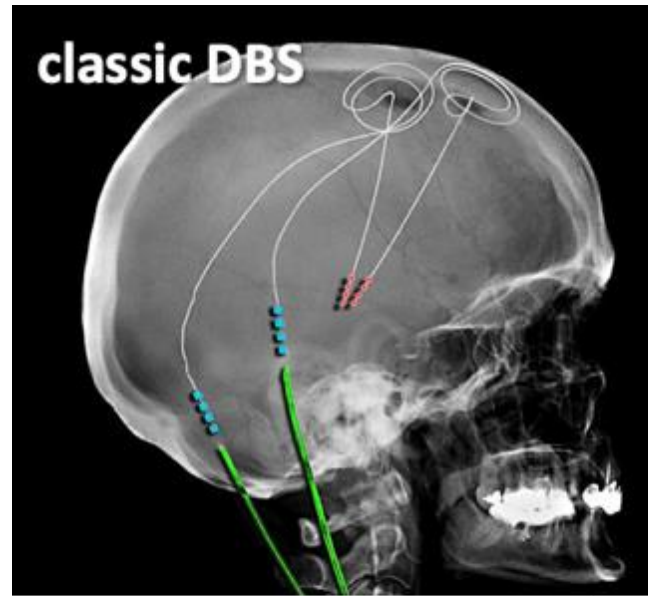


Nouvelle génération - Patient épileptique virtuel (VEP) à haute résolution

La **connectivité haute résolution** et les **surfaces haute résolution** sont obtenus à partir de scans de cerveaux post-mortem (ex-vivo).

La **fusion des données** ex-vivo à haute résolution avec les données in-vivo à basse résolution des patients optimise le pouvoir prédictif des modèles individuels de cerveau virtuel.

Les **champs électriques de la stimulation cérébrale** sont fidèlement représentés sur les structures corticales individuelles et peuvent être réglés de manière optimale pour une stimulation diagnostique et thérapeutique pour chaque patient.



Apporter l'innovation aux patients

MISSION VB-TECH

- (i) Soutenir et mettre l'accent sur le développement du concept de cerveau virtuel
- (ii) aider le cerveau virtuel à évoluer de l'invention au produit en passant par l'innovation

OBJECTIF VB-TECH

Atteindre les patients le plus rapidement possible, de manière aussi étendue que possible

- (i) Industrialisation dans un environnement de gestion de la qualité (SGQ)
- (ii) Stratégie de réglementation et d'accès au marché, y compris la validation clinique
- (iii) Commercialisation des solutions qui seront développées
- (iv) Financement du projet à forte intensité de capital

APPROCHE VB-TECH

Intégrer sa stratégie dans une dynamique vertueuse

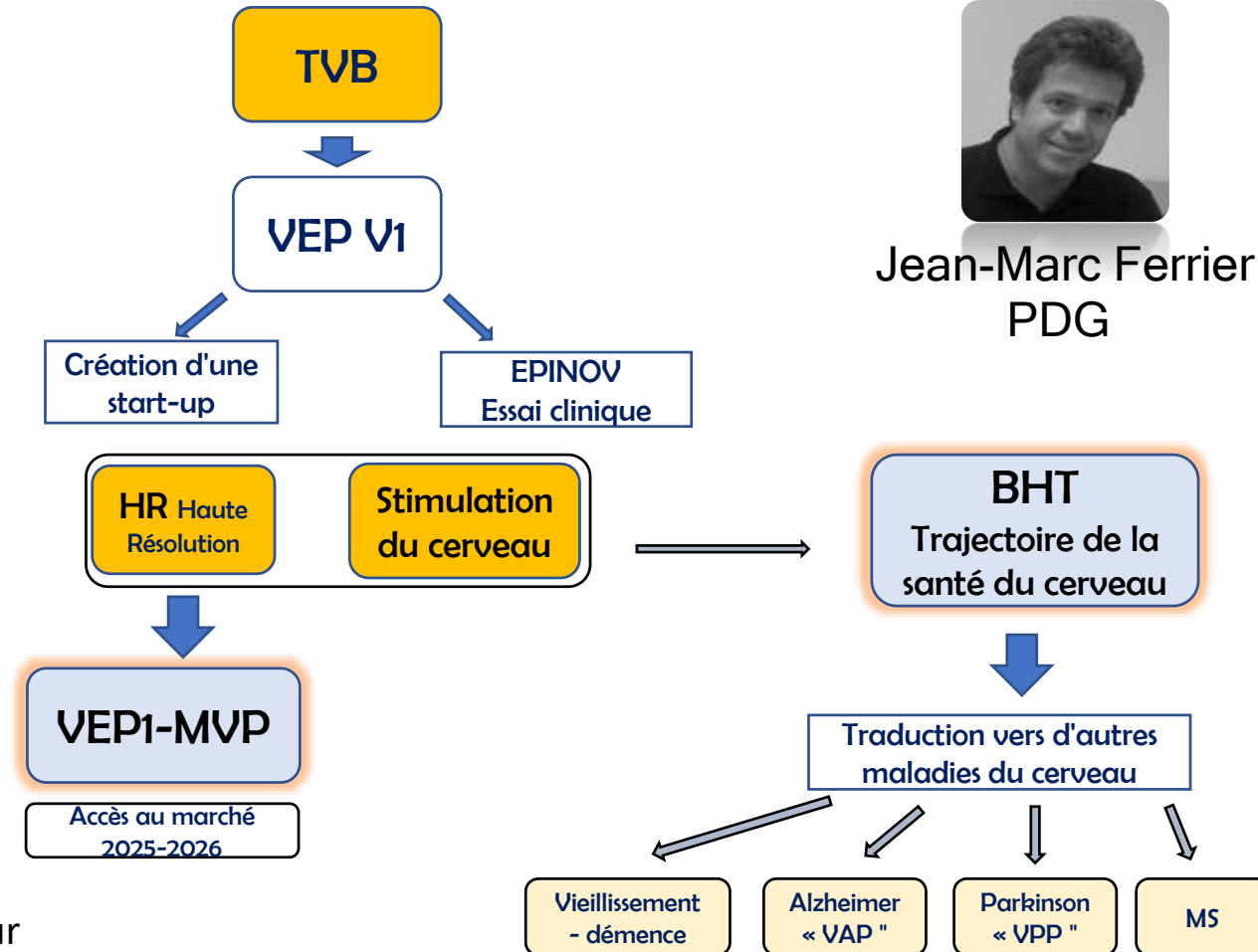
- (i) Objectif et orientation de l'éducation médical
- (ii) L'innovation ouverte en tant que philosophie
- (iii) RSE (Responsabilité sociale des entreprises) comme principe fondateur



VB TECH
VIRTUAL BRAIN TECHNOLOGY



Jean-Marc Ferrier
PDG



Apporter l'innovation aux patients



VB TECH
VIRTUAL BRAIN TECHNOLOGY

Clinical Platform vision



MRI

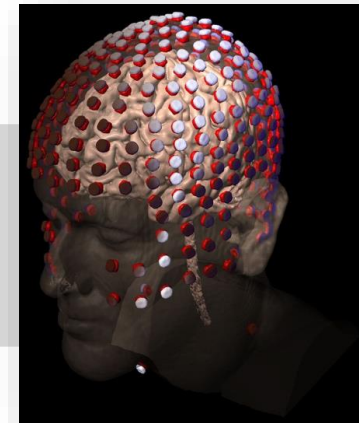


MEG

Patient's imaging data



**The Virtual Brain's
Platform**



**non-invasive
neurostimulation headset**



Jean-Marc Ferrier
CEO

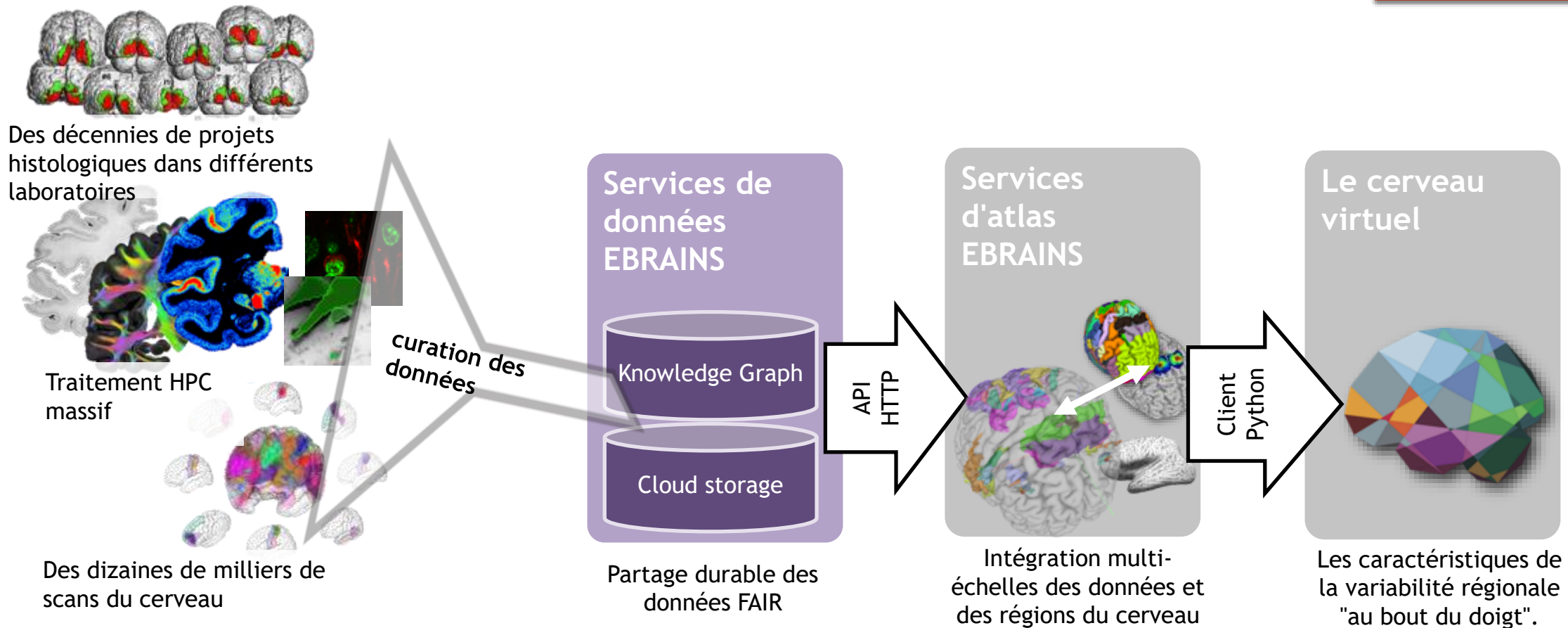
Intégration des connaissances en neurosciences dans EBRAINS



EBRAINS

EBRAINS aspire à devenir la première infrastructure mondiale pour organiser numériquement les connaissances en neurosciences, les faire progresser et les rendre utiles.

<https://ebrains.eu>

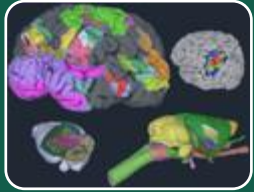


Intégration des connaissances en neurosciences dans EBRAINS



Données et connaissances

- Des solutions en ligne pour faciliter le partage et l'accès aux données de recherche, aux modèles de calcul et aux logiciels.



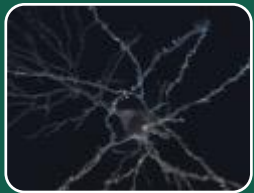
Atlas

- Naviguer, caractériser et analyser les informations sur la base de la localisation anatomique



Simulation

- Des solutions pour que les chercheurs du cerveau puissent mener des études de simulation durable et partager leurs résultats



Technologies inspirées du cerveau

- Comprendre et exploiter les capacités de calcul des réseaux de neurones à pointes



Analyse des données médicales

- Le service d'analyse des données médicales fournit deux plateformes EBRAINS uniques, couvrant les domaines clés de la recherche clinique en neurosciences

Interconnecté et
interopérable

Services
co-développé avec des
chercheurs



EBRAINS

<https://ebrains.eu>



Institut de
Neurosciences
des Systèmes



Meysam Hashemi



Jan Paul Triebkorn



Jean-Didier Lemarechal



Viktor Jirsa



Borana Dollomaja



Julia Scholly



Fabrice Bartolomei



Maxime Guye



Huifang Wang



Marmaduke Woodman



Christian Benar



Anirudh Vattikonda



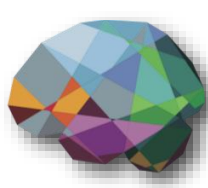
Vikor Sip



Jayant Jha

VEP TEAM

and 25 postdocs, engineers and
PhD students



VB TECH
VIRTUAL BRAIN TECHNOLOGY



EBRAINS



Institut de
Neurosciences
des Systèmes



A*Midex
Initiative d'excellence Aix-Marseille
.....



Agence Nationale de la Recherche

ANR

SATT
SUD-EST
ACCÉLÉRONS LE TRANSFERT DE TECHNOLOGIES

M E R C I

Randy McIntosh
Petra Ritter
Jochen Mersmann
Gustavo Deco
Alain Destexhe
Michael Breakspear
John Terry

Fabrice Bartolomei
Maxime Guye
Christian Bénar
Julia Scholly
Christophe Bernard
Fabrice Wendling
Jorge Gonzalez-Martinez

Marmaduke Woodman
Huifang Wang
Spase Petkoski
Demian Battaglia
Paul Triebkorn
Jan Fousek
Borana Dollomaja

Meysam Hashemi
Viktor Sip
Jayant Jha
Anirudh Nihalani Vattikonda
Kashyap Gudibanda
Lionel Kusch
Daniele Daini