



cerimed

Centre Européen de Recherche en Imagerie MEDicale



Novembre 2005



cerimed

Centre Européen de Recherche en Imagerie MEDicale



Contributions

Ce document a été rédigé dans le cadre de la structure provisoire du projet de création d'un Centre Européen de Recherche en Imagerie Médicale, Cerimed, sous la responsabilité du comité exécutif et du comité de projets qui ont œuvré de concert à cette occasion en assurant un rôle de pilotage sous la direction du chargé de mission de Cerimed, le Professeur Charles Oliver (Université de la Méditerranée). Ces comités comprennent d'éminents représentants étrangers, en Europe et hors d'Europe, que nous tenons à remercier tout particulièrement pour la portée internationale qu'ils ont su donner à ce projet.

Un comité de rédaction a été mis en place sous la responsabilité de Patrick Le Du (CEA-DAPNIA, Saclay) avec : Charles Oliver, chargé de mission (Université de la Méditerranée), Paul Lecoq, directeur technique (CERN), Olivier Mundler, directeur médical (Université de la Méditerranée), Christian Morel (Université de la Méditerranée), Thierry Pourcher (CEA-TIRO, Nice).

Nous tenons particulièrement à remercier pour leur écoute bienveillante, leur soutien et leur aide :

- ▶ Le Professeur Jean-François Mattéi, ancien Ministre de la Santé, Président de la Croix Rouge Française,
- ▶ Le Professeur Yvon Berland, Président de l'Université de la Méditerranée,
- ▶ Monsieur Guy Vallet, Directeur Général de l'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille (APHM),
- ▶ Madame Pascale Briand, déléguée interministérielle de la Mission pour la lutte contre le cancer,
- ▶ Le Professeur Dominique Maraninchi, coordinateur du cancérpôle Provence-Alpes-Côte d'Azur, membre du comité scientifique de l'Institut National du Cancer.
- ▶ Madame Dominique Guillaume, Conseil du Directeur du développement économique et des Affaires internationales, Ville de Marseille.

Nous sommes reconnaissants au CERN, au CNRS, au CEA, à l'INSERM, à l'INRIA de l'intérêt qu'ils portent à cette initiative.

L'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, les centres de lutte contre le cancer Paoli-Calmettes à Marseille et Antoine Lacassagne à Nice, la Mairie de Marseille, le Conseil Régional Provence-Alpes-Côte d'Azur, le Conseil Général des Bouches du Rhône et le Conseil Général des Alpes Maritimes et, plus généralement, l'ensemble des collectivités locales de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur nous apportent un soutien que nous tenons ici à souligner.

Nous voudrions aussi remercier POP-Sud et OPTITEC pour leur aide logistique en promouvant et facilitant les contacts avec de nombreux acteurs de la région.

Notre gratitude va enfin à Madame Christine Vanoli du CERN pour son travail de mise en page et à Madame Mélanie Joseph-Vilain pour la préparation de la version anglaise.



Résumé

Définition

Ce projet de création d'un Centre Européen de Recherche en Imagerie Médicale (Cerimed) est porté par l'Université de la Méditerranée à Marseille, France, en liaison avec de nombreux laboratoires, institutions et industries nationales et Européennes.

Cerimed propose d'offrir sur un même site un espace de synergies et de discussions entre les différentes disciplines des sciences de l'imagerie médicale, en liaison étroite avec l'industrie. Le but est de créer en Europe d'un pôle d'excellence regroupant les compétences et les infrastructures permettant de mener un programme de recherche et développement ambitieux, pour la conception et la validation des prochaines générations de systèmes d'imagerie, dont on sait qu'ils contribueront de manière décisive à la solution des grands problèmes de santé publique.

Objectifs

L'ambition affichée est de donner à l'Europe une position dominante sur le marché de l'imagerie médicale en renforçant la synergie entre tous les acteurs concernés, institutionnels et industriels. Ce Centre, à vocation fortement Européenne, s'appuie sur six pôles :

- Développements technologiques en imagerie ;
- Transfert vers les applications cliniques (diagnostic, suivi thérapeutique et recherche clinique),
- Transfert vers la recherche préclinique (études chez l'animal) ;
- Validation de nouveaux radiotraceurs spécifiques ;
- Enseignement/formation ;
- Industrie.

La mission de Cerimed s'articule en particulier autour des axes suivants :

- répondre à une demande en très forte croissance des cliniciens et des biologistes pour de nouvelles techniques d'imagerie chez l'homme et pour les besoins de l'imagerie moléculaire dans les études précliniques chez l'animal ;
- créer une véritable communauté d'intérêts à l'échelle européenne entre médecins, biologistes, physiciens et industriels autour du thème de l'imagerie médicale ;
- faire bénéficier l'imagerie médicale d'importantes avancées technologiques, notamment dans le domaine des détecteurs de particules, des technologies de l'information et des micro et nanotechnologies par une approche transversale, pluridisciplinaire et fédératrice ;
- développer une culture d'interface à la rencontre des différentes disciplines concernées (physique, biologie, médecine) et de l'industrie, en associant au programme Cerimed une ambition de haute priorité dans les domaines de l'éducation et de la formation ;
- assurer un transfert efficace vers l'industrie en multipliant les partenariats de recherche et en assurant une rotation des équipes entre les milieux académiques et industriels ;
- créer un « leadership » européen en imagerie par la mise en synergie dans un cadre structurant des nombreuses compétences existant en France et en Europe et qui sont actuellement fortement drainées vers les États-Unis.

Structuration matérielle de Cerimed

Pour atteindre ces objectifs, Cerimed intégrera sur un même site les infrastructures permettant de :

- construire des prototypes avancés sur la base de technologies innovantes et variées ;
- valider ces prototypes tant sur le plan de l'expérimentation animale que clinique.



Pour répondre en outre à sa mission d'éducation et de formation et entretenir des relations étroites avec les industriels avec un souci permanent de valorisation et de veille technologique, Cerimed devra s'implanter à proximité immédiate du milieu hospitalo-universitaire, de grandes structures d'enseignement (universités, écoles d'ingénieurs) et d'un parc scientifique industriel.

Le site de l'hôpital universitaire de la Timone, en liaison étroite avec le technopôle de Château-Gombert est proposé à Marseille. Cette implantation se justifie par le pôle d'attraction que représente Marseille au niveau européen, ainsi que par l'excellence de nombreuses infrastructures médicales, d'institutions de recherche, de grands centres d'enseignement et d'industries en région Provence-Alpes-Côte d'Azur, ainsi qu'en région Rhône-Alpes toute proche.

La construction d'un bâtiment d'une superficie totale de 2500 m², pour un coût estimé de 7.5 M€ permettra de rassembler l'ensemble des équipements et des infrastructures en un lieu unique où interagiront étroitement médecins, physiciens, ingénieurs, biologistes et industriels.

L'ensemble des équipements et infrastructures techniques, incluant 1 (et dans une deuxième phase 2) cyclotron est estimé à 12 M€ (15 M€ avec le deuxième cyclotron).

Cerimed prévoit de fonctionner dans un premier temps sur une base de 35 personnes (15 ingénieurs/techniciens, 15 chercheurs physiciens, médecins et biologistes, et 5 agents administratifs) augmentée d'une dizaine d'étudiants. Dans une deuxième phase le nombre de chercheurs et d'étudiants devrait progressivement doubler.

Les coûts d'opération, incluant les salaires, se monteront à 9 M€/an durant la première phase et 15.5 M€ dans la seconde phase.

Structuration institutionnelle du projet

Il est proposé que Cerimed bénéficie d'un statut propre, de type supra-institutionnel, afin de :

- gérer la dimension européenne du programme sous la tutelle directe des ministères concernés ;
- rassembler avec un maximum de flexibilité et d'indépendance les différents partenaires institutionnels et privés au niveau européen.

À ce jour, Cerimed peut déjà s'appuyer sur plusieurs réseaux européens dans les domaines de l'instrumentation (collaborations Crystal Clear, Siam, Cima et EuroMedIm initiées au CERN ou dans la communauté de physique des hautes énergies, GDR MI2B de l'IN2P3/CNRS et du CEA-DAPNIA), de la biologie (réseau des génopôles) et de la médecine (réseau des cancéropôles, association européenne de médecine nucléaire (EANM), instituts du cancer (OECI)). Ces réseaux trouveront à Cerimed un lieu de synergie et d'action à l'échelle européenne offrant soutien logistique et masse critique à l'image des grandes infrastructures de recherche européennes dédiées à la recherche fondamentale (CERN, ESRF, . . .), qui devraient permettre le déploiement d'un réseau industriel encore trop peu actif dans ce domaine actuellement en Europe :

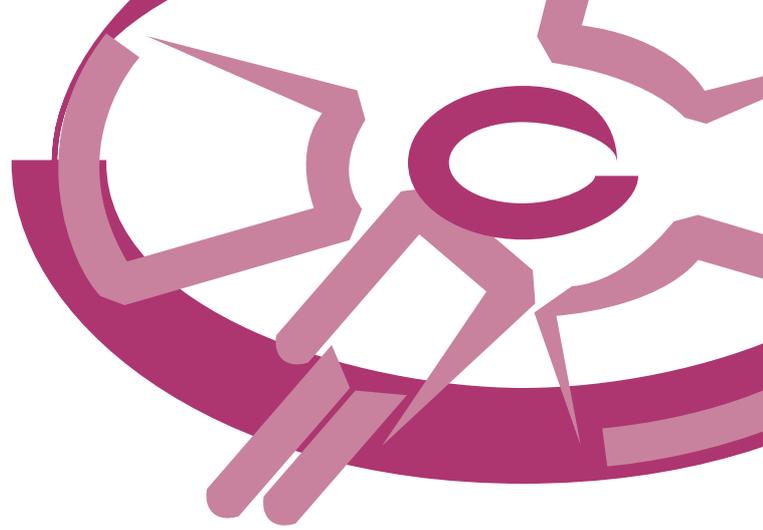
Il est proposé de regrouper les partenaires de Cerimed dans un Groupement Européen d'Intérêt Scientifique (GIS) régi par une convention qui définira les modalités de leur participation, de la gestion de la propriété industrielle, de la propriété mobilière et de l'accueil des chercheurs et des enseignants-chercheurs.

L'organisation du financement reflétera la finalité du transfert technologique et la synergie recherche-innovation-industrie. Un cadre adéquat pourrait être celui d'une fondation public-privé, ou de son équivalent à l'échelle européenne : la société coopérative européenne.



Sommaire

Introduction	1
A-État des lieux et perspectives	5
1- Utilisation de l'imagerie moléculaire en milieu hospitalier	5
2- Utilisation de l'imagerie moléculaire en expérimentation animale	11
3- Utilisation de l'imagerie moléculaire pour l'industrie pharmaceutique	17
4- Potentiel d'évolutions techniques de l'imagerie moléculaire	20
5- Réseaux existant en Europe	44
6- Contexte économique et industriel	55
B-Le programme Cerimed	65
1- Objectifs	65
2- Un centre articulé autour de 6 pôles	74
3- Description du site	86
4- Intégration du Centre	100
5- Structure et gouvernance	108
Lexique	111



Introduction

L'imagerie médicale est une discipline vieille d'un siècle, dont les développements spectaculaires ont plusieurs fois révolutionné la pratique médicale depuis que Wilhelm Roentgen a radiographé la squelette de la main de son épouse exposée à un faisceau de rayons X. Depuis cette découverte (dont il est bon de rappeler qu'elle fut accidentelle) d'autres approches diagnostiques des tissus vivants ont vu le jour, telles que l'imagerie isotopique, la tomographie assistée par ordinateur (CT), les ultrasons, la fluoroscopie, la résonance magnétique.

Aujourd'hui, l'imagerie permet non seulement de visualiser chaque organe avec luxe de détails, mais elle donne aussi accès au mode d'action des principales maladies. Elle nous montre de façon saisissante, en trois dimensions et en couleur, les contractions du myocarde ou des coupes de l'abdomen ou du cerveau. On peut suivre le débit d'eau le long des fibres nerveuses ou du sang dans les artères, visualiser des cellules en train de naître ou de mourir au sein d'une tumeur ou des anticorps combattant une infection, pratiquer une coloscopie virtuelle, ou même voir comment s'expriment nos émotions, telles que la peur ou l'amour, à l'intérieur même du cerveau.

Parallèlement les progrès de la biologie, avec entre autres le décryptage du génome humain, ouvrent de formidables perspectives de diagnostic et de thérapie, et motivent la demande pour une technique : **l'imagerie moléculaire multimodale**. Celle-ci repose à ce jour sur l'imagerie isotopique couplée à l'imagerie X ou par résonance magnétique qui doit fournir des images de plus en plus précises, et aussi permettre d'analyser et de quantifier les principales fonctions métaboliques au niveau de la cellule. En effet il faut non seulement détecter mais identifier les maladies, estimer leur agressivité, quantifier leur réponse à une thérapie afin de l'optimiser. Il faut aussi assister les chirurgiens, leur permettre de mettre au point leur stratégie opératoire sur des représentations virtuelles du patient et suivre ensuite en temps réel le mouvement de leurs instruments dans l'environnement complexe du corps humain.

Tous ces progrès ne peuvent se développer sans une action volontariste, pluridisciplinaire et coordonnée. La nouvelle génération d'instruments repose sur des percées significatives résultant de sauts technologiques en physique, sciences des matériaux, optique, électronique, sciences de l'information, tout autant que dans le domaine de la biologie moléculaire et des sciences médicales.

L'objectif de Cerimed est d'offrir un espace de synergies et de discussions entre les différentes disciplines des sciences de l'imagerie médicale, en liaison étroite avec l'industrie. Le but est de disposer en Europe d'un pôle de compétences et d'infrastructures capable de mener un programme de recherche et développement ambitieux, concernant les futures générations de systèmes d'imagerie, dont on sait qu'ils contribueront de manière décisive à la solution des grands problèmes de santé publique.

Cette approche doit être aussi dynamique et interactive que possible entre les développeurs de systèmes d'imagerie, physiciens, ingénieurs, informaticiens, chimistes et les utilisateurs, qu'ils soient cliniciens ou biologistes, et ce en partenariat étroit avec les industriels.

L'accent sera mis en particulier sur une nouvelle génération de systèmes d'imagerie moléculaire de haute sensibilité et de très bonne résolution spatiale et temporelle, avec de vraies capacités multimodales, qui

permettront d'associer lors d'un même examen : imagerie moléculaire, fonctionnelle et morphologique. Le but est d'accéder de façon précise, rapide et quantitative à une caractérisation de pathologies majeures qui pourra être individuelle par des approches non invasives et à moindre doses. Ceci doit permettre **une meilleure prise en charge des patients, tant au niveau du dépistage, du diagnostic que du traitement**, avec un impact évident sur leur confort et le coût de ces pathologies pour la société.

Ainsi la mission de Cerimed s'oriente autour de trois thèmes :

- 1- répondre à une demande en très forte croissance des cliniciens et des biologistes pour de nouvelles techniques d'imagerie, en particulier moléculaire, chez l'homme et chez l'animal ;
- 2- créer une véritable communauté d'intérêts à l'échelle européenne entre médecins, biologistes, physiciens et industriels autour du thème de l'imagerie médicale ;
- 3- créer un « leadership » européen en imagerie par la mise en synergie dans un cadre structurant des nombreuses compétences existant en France et en Europe, qui sont actuellement fortement drainées vers les États-Unis.

Afin de réaliser ces objectifs, le Centre Européen de Recherche en Imagerie Médicale Cerimed, avec un caractère très pluridisciplinaire, fédérateur et transversal fera progresser de façon coordonnée les techniques d'imagerie par l'introduction de nouvelles technologies et facilitera le développement, l'intégration et la validation clinique de nouveaux prototypes grâce à des **interactions fortes sur le même site entre Physiciens et Ingénieurs, Médecins, Biologistes et Industriels.**



Ce Centre d'Excellence en Imagerie Isotopique et Multimodale, à vocation européenne, s'appuiera sur six pôles.

- 1- Développements technologiques en imagerie
- 2- Transfert vers les applications cliniques (diagnostic, suivi thérapeutique et recherche clinique)
- 3- Transfert vers la recherche préclinique (études chez l'animal)
- 4- Développement / validation de nouveaux radiotraceurs spécifiques
- 5- Enseignement / formation
- 6- Relations et valorisation industrielles

En s'appuyant sur plusieurs réseaux européens déjà actifs dans ce domaine, le centre Cerimed propose de leur offrir un point de convergence pour leurs efforts, en assurant une coordination de l'action, une masse critique suffisante et une logistique pour la réalisation et la validation de prototypes complexes et fortement intégrés. Un appui solide sur des structures d'enseignement à vocation généraliste renforcera la notion de transversalité interdisciplinaire et favorisera le déploiement d'un réseau industriel qui fait actuellement cruellement défaut en Europe dans ce domaine.



A-État des lieux et perspectives

1- Utilisation de l'imagerie moléculaire en milieu hospitalier

L'imagerie moléculaire repose actuellement essentiellement sur l'imagerie isotopique. La Médecine Nucléaire est une spécialité médicale qui englobe toutes les utilisations des sources de rayonnements ionisants non scellées c'est à dire injectables ou buvables. Ces substances radioactives (ou radiopharmaceutiques) peuvent être utilisées dans un but diagnostique, thérapeutique ou de recherche biomédicale. L'imagerie Isotopique est, dans la grande majorité des cas, une exploration morpho-fonctionnelle du corps entier (exploration de la tête aux pieds en un seul examen) utilisant des radiopharmaceutiques dont la répartition dans l'organisme, après administration au patient, est mise en évidence par des détecteurs de type caméra à scintillation (cristal) d'où le terme généralement utilisé de scintigraphie. Les radiopharmaceutiques doivent être le plus spécifique possible pour pouvoir renseigner sur la fonction et/ou le métabolisme de l'organe ou des tumeurs étudiés. Ils sont constitués d'un radioélément artificiel, produit dans un accélérateur (cyclotron), fixé ou non à une molécule vectrice. La majorité des scintigraphies est réalisée par marquage au Technétium-99m émetteur gamma pur qui permet l'imagerie TEMP : Tomographie d'Emission Mono Photonique, connue aussi sous le nom de SPECT (Single Photon Emission Tomography).

La grande évolution de ces dernières années est la possibilité d'utiliser des isotopes émetteurs de positrons (appelés aussi rayons β^+), ceci grâce d'une part aux développements des cyclotrons et de la radiochimie, d'autre part aux progrès technologiques sur les détecteurs. Des molécules biologiques impliquées dans des fonctions métaboliques de l'homme ou de l'animal peuvent être synthétisées en incorporant ces isotopes. Leur courte période physique (temps au bout duquel leur activité a diminué de moitié), le plus souvent inférieure à 2 heures, permet de limiter l'exposition du patient aux rayonnements ionisants, mais implique la proximité de leurs lieux de production et d'utilisation. Ils permettent de réaliser l'imagerie TEP : Tomographie d'Emission de Positron, désignée aussi par l'acronyme

6

A-État des lieux et perspectives

anglais PET (Positron Emission Tomography). Le radiotracer le plus largement utilisé à ce jour est le Fluor-18, qui en se substituant au groupe hydroxyle (OH) en position 2 du glucose donne le 2-[¹⁸F]fluoro-2-déoxy-D-glucose ou FDG (Fig-A1). Par exemple en cancérologie et de manière schématique, les tumeurs malignes ont un métabolisme accéléré, et pour la plupart une consommation très importante de glucose. Ce radiotracer se concentre donc dans ces tumeurs et leurs éventuelles métastases qui pourront ainsi être détectées lors d'un même examen, l'exploration étant corps entier (Fig-A2).

Fig-A1
Molécule de ¹⁸F FDG

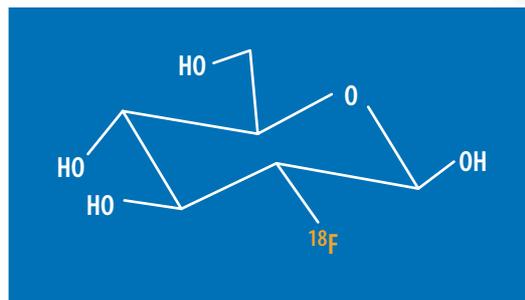
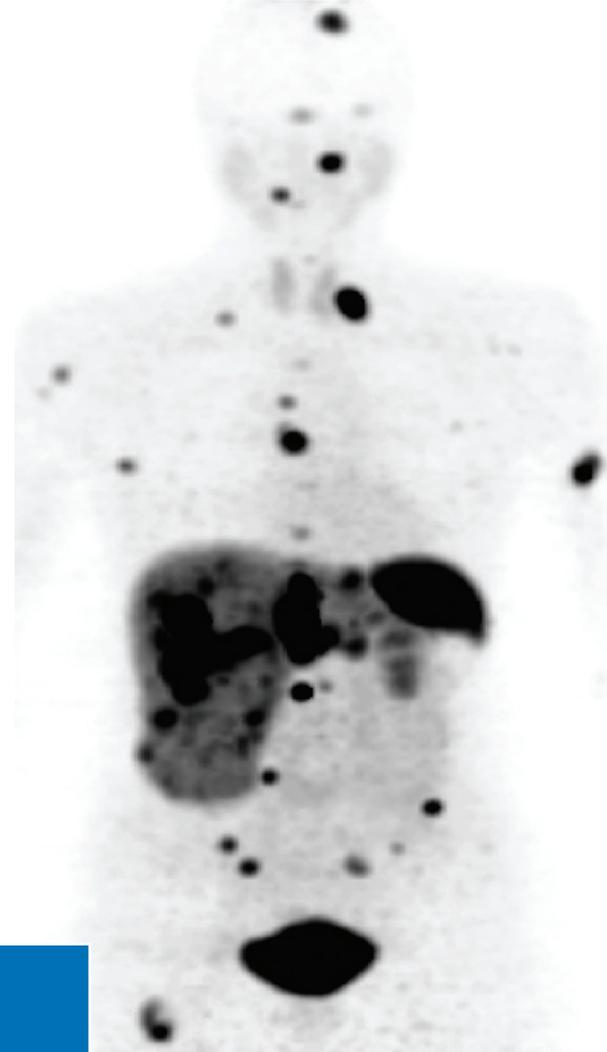


Fig-A2
Image TEP d'un patient cancéreux
avec de multiples métastases



1-1 Positionnement/complémentarité des examens isotopiques avec les autres modalités d'imagerie

Les explorations isotopiques représentent 10 % environ de l'ensemble des examens d'imagerie réalisés annuellement. Mais leur nombre ne cesse d'augmenter, en particulier en cancérologie.

Les imageries par rayons X, par résonance magnétique, ou par échographie sont des techniques morphologiques permettant de localiser, d'apprécier les formes, structures et tailles d'organes ou de tumeurs. Seule l'imagerie isotopique renseigne sur le métabolisme d'un organe ou d'une tumeur en routine clinique. Imagerie moléculaire par excellence, elle peut préciser, en cancérologie par exemple, si une lésion qui persiste après traitement est une « cicatrice » (ne captant pas le radiopharmaceutique) ou un tissu tumoral encore actif (qui le captera), alors que l'imagerie morphologique est identique dans les deux cas.

Mais l'imagerie isotopique manque à ce jour de résolution spatiale, ce qui limite les possibilités de détection de lésions infracentimétriques ainsi que la précision de leur localisation, contrairement aux examens tomодensitométriques (appelés aussi TDM, CT ou scanner à rayons X) avec administration de produit de contraste.

La technologie a cependant évolué avec les TEP-CT, couplant détecteurs scintigraphiques et scanner à rayons X, ce dernier permettant un repérage anatomique et des corrections dites d'atténuation pour obtenir de meilleures images scintigraphiques (Fig-A3).

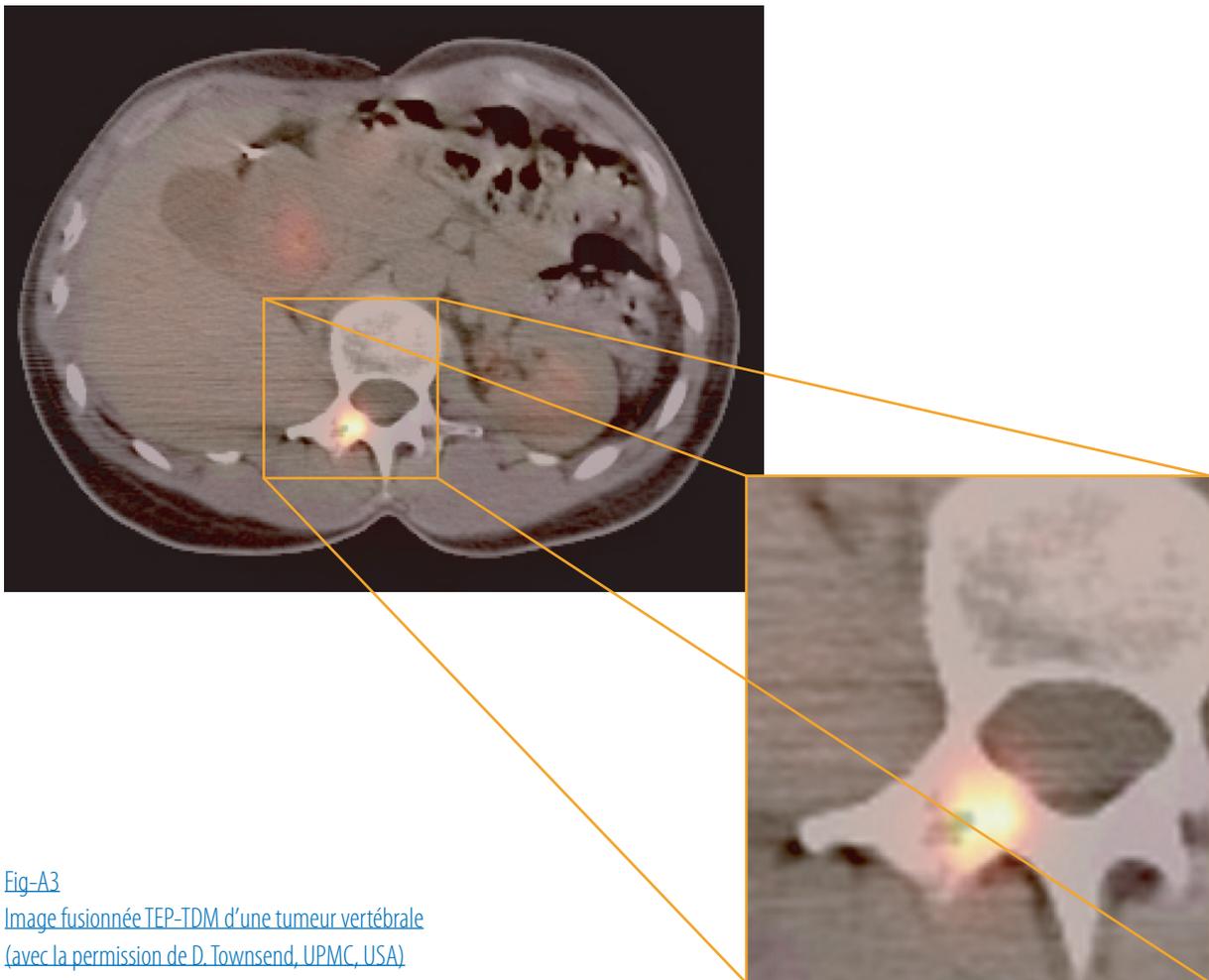


Fig-A3
Image fusionnée TEP-TDM d'une tumeur vertébrale
(avec la permission de D. Townsend, UPMC, USA)

1-2 Limites actuelles

Elles portent à la fois sur les radiopharmaceutiques et sur les détecteurs.

Radiopharmaceutiques

Les isotopes en devenir sont les émetteurs de positrons. Une des premières limites est donc la nécessité de la proximité d'un cyclotron. Les radiopharmaceutiques marqués par positron sont les produits d'une synthèse délicate avec pour conséquence un faible rendement de marquage et un coût élevé. De plus, le ^{18}F FDG actuellement utilisé n'est pas spécifique, il renseigne uniquement sur le métabolisme tissulaire. Ceci sous-tend que tout processus à l'origine d'une hyperconsommation de glucose (infection par exemple), pourra être à tort pris pour une lésion tumorale. Il est donc nécessaire de développer de nouveaux radiopharmaceutiques spécifiques de la prolifération cellulaire ou de l'inhibition des mécanismes de mort programmée des cellules (apoptose).

Détecteurs

Les caméras à scintillation utilisent toujours le principe de détection mis au point par Anger il y a plus de 50 ans sur la base de cristaux scintillateurs. Même si la numérisation et les progrès de l'électronique ont bien amélioré l'efficacité de collection des rayons gammas issus de l'émission β^+ , seuls quelques pour cents d'entre eux, dans le meilleur des cas, sont détectés. Ceci a deux incidences :

- la nécessité d'administrer des activités encore relativement élevées de radiopharmaceutiques avec des conséquences non négligeables sur la radioprotection des malades et du personnel et sur le coût des examens ;
- l'allongement de la durée d'examen : une exploration scintigraphique corps entier dure 20 à 25 minutes, alors que l'imagerie scanner dure 25 à 30 secondes. En dehors de l'inconfort pour le patient, cette durée d'examen est aussi à l'origine d'artefacts liés aux mouvements involontaires et naturels (respiratoires, cardiaques et liés au tractus digestif).



1-3 Perspectives en fonction d'avancées techniques et de la disponibilité de nouveaux traceurs

Les progrès doivent porter sur :

- **La recherche de nouveaux radiopharmaceutiques.** Celle-ci est déjà en cours dans au moins 4 centres d'excellence en France, et plusieurs autres en Europe. Elle porte sur le développement de nouveaux vecteurs mais également sur l'optimisation des techniques de synthèse et marquage. Il s'agit d'un travail très difficile et coûteux, pour lequel il ne faut certainement pas « éparpiller » les compétences.
- **L'installation de cyclotrons** au sein des grands Centres Hospitalo-Universitaires (CHU), afin de livrer le ^{18}F FDG (ou d'autres radiopharmaceutiques) dans les meilleures conditions pour l'utilisation chez l'homme et en recherche fondamentale.
- **La recherche sur les détecteurs.** Les détecteurs ont un rôle fondamental dans l'imagerie. L'effort doit porter sur les détecteurs des rayonnements gammas en améliorant leur sensibilité afin d'obtenir un détecteur mixte permettant en une seule acquisition d'obtenir les informations liées à l'absorption des rayons X (TDM) et à l'émission des rayonnements gammas (TEP ou TEMP). Il en résultera :
 - une acquisition rapide, permettant de réduire le plus possible les artefacts liés aux mouvements et ainsi d'avoir une localisation plus précise des lésions ;
 - une meilleure résolution spatiale permettant la détection de lésions infracentimétriques ;
 - une diminution des doses tant en rayons X que Gamma.

Cette recherche doit se faire en partenariat entre physiciens, ingénieurs, mathématiciens, biologistes et médecins. Elle fait appel à des technologies multiples, impliquant une grande interdisciplinarité : matériaux, optique, électronique fortement intégrée et à bas bruit, architectures d'acquisition intelligente hautement parallélisée, grilles de calcul, logiciels de simulation, de reconstruction et de traitement d'images.

Toutes ces améliorations tant sur les détecteurs que sur les radiopharmaceutiques ont pour but d'améliorer la prise en charge diagnostique, thérapeutique et pronostique des patients.

Un des axes qui doit en particulier mobiliser toutes les attentions concerne la prise en charge thérapeutique des malades. À ce jour nous ne disposons pratiquement que de l'évolution à plus ou moins brève échéance morphologique et clinique de la pathologie pour apprécier l'efficacité d'un traitement. Ceci en pathologie cancéreuse en particulier est notoirement insuffisant car le délai d'évaluation est long et des stratégies thérapeutiques inefficaces et lourdes peuvent ainsi être poursuivies de façon inutile, facteur d'inconfort pour le patient et de surcoûts.

Or l'imagerie moléculaire couplée à l'imagerie fonctionnelle et morphologique commence à répondre à ces questions, grâce au FDG dès aujourd'hui, mais de façon beaucoup plus spécifique demain grâce aux marqueurs de la prolifération cellulaire et de l'apoptose. Ces progrès techniques nous permettront, en fonction du comportement métabolique de la tumeur initiale évalué par ce type d'imagerie, de connaître l'utilité ou non d'administrer une thérapie néoadjuvante dans certains cancers du sein par exemple et si oui de juger de son efficacité.

Mais l'avenir de l'imagerie moléculaire est bien plus vaste que le seul champ, déjà grand, du cancer. Son utilité s'imposera aussi dans les pathologies cardio-vasculaires, neurologiques, infectieuses, ainsi qu'en recherche fondamentale, en sciences cognitives par exemple.



2- Utilisation de l'imagerie moléculaire en expérimentation animale

2-1 Indications, définition des domaines d'intérêt

Malgré le développement de tests *in vitro* sur des cellules en culture dans des contextes de plus en plus physiologiques et la pression de l'opinion publique pour la protection des animaux, l'expérimentation animale reste un moyen incontournable pour valider certaines études fondamentales (en physiologie, biologie du développement...), l'effet de nouveaux médicaments ou de nouvelles stratégies thérapeutiques (comme la thérapie génique ou cellulaire). Les modèles cellulaires *in vitro* permettent généralement d'effectuer les études initiales. Toutefois, il est indispensable de réaliser des expériences dans le contexte d'un organisme vivant.

En recherche plus fondamentale, les animaux sont des modèles indispensables pour étudier par exemple des phénomènes physiologiques, de différenciation des cellules ou de mise en place d'organes lors du développement. La possibilité d'élaborer des animaux (en particulier des souris) génétiquement modifiés a ouvert un très large éventail de nouvelles perspectives à l'expérimentation animale. Pour suivre l'expression d'un gène, il est notamment possible de mettre sous contrôle du promoteur du gène étudié un autre gène codant pour un rapporteur en imagerie. Ce rapporteur peut être une protéine fluorescente (GFP et ses dérivés) ou une enzyme catalysant une réaction lumineuse par exemple. Des appareils d'imagerie permettent déjà de réaliser des expériences sur les petits animaux. L'utilisation de rapporteur en imagerie isotopique est également envisageable : la thymidine kinase du virus de l'herpès associée essentiellement à de l'imagerie deux photons TEP ou le transporteur actif d'iode à de l'imagerie mono-photonique TEMP (SPECT) par exemple. D'autres rapporteurs ont été utilisés (comme les récepteurs à somatostatine ou à dopamine) ou sont actuellement développés pour ces approches *in vivo*.

Les mêmes techniques d'imagerie isotopique permettent également d'analyser de nombreux phénomènes ou activités physiologiques, de suivre le fonctionnement de certaines cellules spécialisées ou d'organes. Les exemples d'application actuelle de l'imagerie isotopique sont nombreux comme le suivi du métabolisme des cellules tumorales (Sestamibi-^{99m}Tc par imagerie SPECT ou FDG-¹⁸F par imagerie TEP), de celui de l'iode (¹²³I ou ^{99m}TcO₄ par imagerie SPECT ou ¹²⁴I par imagerie TEP), de neurotransmetteurs (FP-CIT-¹²³I par imagerie SPECT ou Dopa-¹⁸F par imagerie TEP) ou des os (Bisphosphonate-^{99m}Tc par imagerie SPECT) ou de la perfusion cérébrale (HMPAO-^{99m}Tc par imagerie SPECT) ou cardiaque (Sestamibi-^{99m}Tc ou ²⁰¹Tl par imagerie SPECT)...

Ces mesures d'activité ont été généralement mises au point initialement sur des modèles animaux, elles sont maintenant souvent utilisées en routine dans les services de médecine nucléaire pour des applications cliniques mais elles commencent seulement à être exploitées en recherche sur des modèles animaux. Il existe encore bien d'autres applications possibles à l'imagerie isotopique comme la détection et la localisation de récepteurs ou antigènes membranaires, comme l'analyse de phénomènes comme l'apoptose, l'angiogenèse, la prolifération cellulaire, l'expression de gène, etc.

En pharmacologie expérimentale et dans des essais pré-cliniques, l'expérimentation animale est avant tout indispensable pour analyser l'effet global d'une stratégie thérapeutique. Elle est également incontournable pour établir l'effet toxique global d'une drogue. Il faut également considérer que de plus en plus d'animaux génétiquement modifiés constituent d'excellents modèles correspondant à des pathologies humaines liées à des déterminants génétiques (souris invalidées pour des gènes impliqués dans des maladies). Les modèles animaux sont de plus en plus sophistiqués et puissants. Par contre, seules des analyses sur des séries d'animaux supposés synchrones sont le plus souvent utilisées à ce jour. Cette stratégie d'étude des animaux montre clairement ses limites. En effet, les études statistiques sur des séries d'animaux à différents stades d'évolution d'une pathologie et/ou des effets d'un traitement associés se révèlent souvent difficilement interprétables : les phénomènes biologiques étudiés ne sont pas forcément synchrones ou évoluent de façon divergente d'un individu à l'autre. Un suivi individuel sur le même animal par des techniques non invasives d'imagerie permet de surmonter ce problème et d'analyser ces variations. De plus, les données obtenues en imagerie isotopique permettent de faire une étude comparative avec des séries de cas cliniques (voir § A2-2). En outre, les règles éthiques incitent à limiter au maximum le sacrifice de nombreux animaux afin d'effectuer une cinétique dans le temps. Une analyse fonctionnelle par imagerie non invasive permet d'effectuer plusieurs mesures sur le même animal.

Pour des applications en thérapie génique, l'opération consiste typiquement à transférer un ou plusieurs gènes (exemples : gène rétablissant une fonction perdue pour les maladies génétiques ou induisant la mort des cellules en cancérologie) souvent à l'aide de vecteurs viraux dans des cellules cibles. Si un gène codant pour des rapporteurs en imagerie est également transféré sur le même vecteur, il est possible de suivre toutes les étapes de transfert de gène (ciblage des cellules et efficacité de la vectorisation), de survie ou d'élimination des cellules ciblées. Pour des applications en thérapie cellulaire, les cellules sont modifiées afin d'exprimer un gène rapporteur avant d'être introduites dans les animaux : l'activité de ce rapporteur permet de suivre le devenir des cellules introduites dans l'organisme par des techniques d'imagerie non invasive. Là encore le suivi individuel est important pour une bonne interprétation des résultats.

2-2 Positionnement/complémentarité avec les autres techniques

Les applications de l'imagerie isotopique sont très nombreuses avec la possibilité de suivre des fonctions biologiques diverses ou l'expression de rapporteurs en utilisant des marqueurs isotopiques. Il apparaît très clairement que l'imagerie isotopique offre un éventail d'applications incomparable dans le domaine de la recherche en biologie et pharmacologie. Cette imagerie non invasive bénéficie de plus dans le domaine médical d'une longue expérience acquise avec les examens et les études réalisés dans les nombreux services de médecine nucléaire. Le développement de quelques structures adaptées à l'expérimentation animale permet déjà d'apprécier les besoins importants dans ce domaine. Des laboratoires de recherche participent également au développement de radiotraceurs afin d'ouvrir de nouveaux champs d'application.

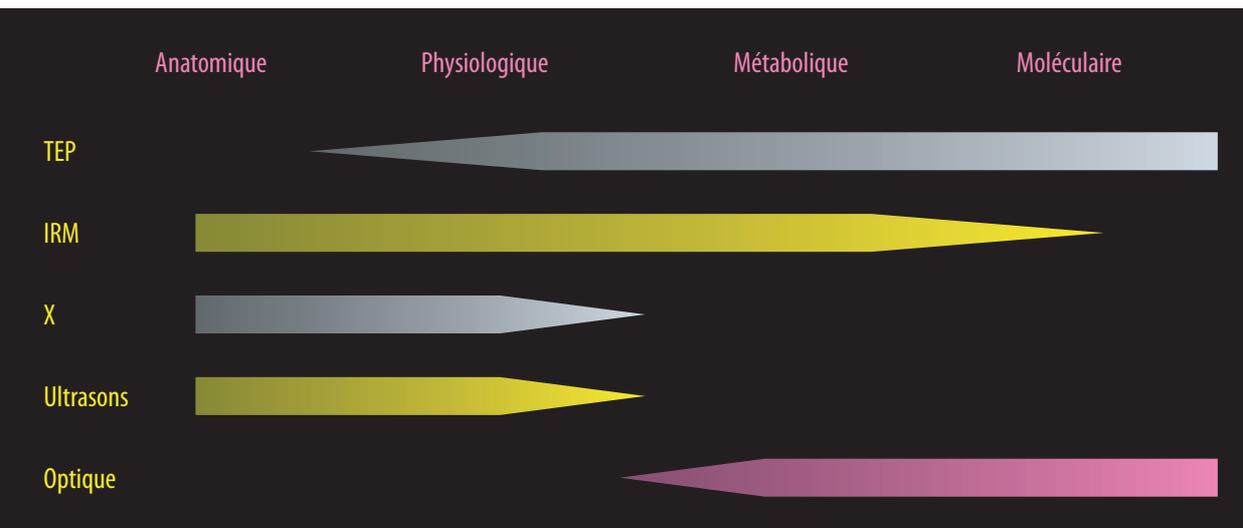


Fig-A4
Différents types
d'imagerie non invasive

Il existe d'autres types d'imagerie non-invasive sur des modèles animaux comme l'imagerie optique par chimio-luminescence ou fluorescence (Fig-A4). Ces approches sont actuellement complémentaires des techniques isotopiques avec des possibilités de suivre l'expression de gènes rapporteurs et exogènes dans des petits animaux en s'affranchissant de l'utilisation de radio-isotopes. Toutefois, les activités observées sont limitées à l'expression de protéines spécifiques exogènes. De plus, il paraît actuellement difficile de développer ces approches chez l'homme pour essentiellement deux raisons. La première concerne l'absorbance de la lumière par les tissus ; cette limite est déjà ressentie pour des organes profonds de la souris. Elle sera évidemment plus importante chez l'homme. Cette contrainte devrait affecter de façon importante la sensibilité, la résolution et la quantification de ce type d'imagerie. La faible absorbance des rayonnements gamma par les tissus n'entraîne pas les mêmes restrictions.

La deuxième raison est liée au confinement de l'approche par luminescence à des transferts de gènes ou de cellules. Cette approche reste très marginale en clinique et le développement d'un imageur dédié à l'homme représenterait un investissement important pour un appareil très ciblé. Par contre, l'imagerie isotopique permet de suivre l'expression de certains gènes en utilisant des rapporteurs spécifiques et peut de plus coupler ces observations à des mesures fonctionnelles. Les structures et pratiques sont déjà existantes dans les services de médecine nucléaire. Des gènes rapporteurs pour suivre le transfert de gènes ou de cellules ont déjà été testés chez le petit animal, le passage à l'humain peut se faire dans bien des cas immédiatement.

Il est très important de considérer que la même approche peut permettre de réaliser des observations parallèles chez le modèle expérimental animal et l'homme. Cette technique commune devrait faciliter le transfert des recherches pré-cliniques vers les essais cliniques. Mais il est également possible de distinguer chez l'animal les différentes formes ou stades d'évolution d'une maladie détectés chez l'homme par imagerie fonctionnelle. Il serait alors possible, par exemple, d'étudier les effets sur des rongeurs de différents traitements en fonction d'un diagnostic proche de celui obtenu en clinique. Dans le cas d'essais d'implantation de cellules dans un cœur après un infarctus, le modèle animal consiste à utiliser des rongeurs dont on a ligaturé l'artère coronaire. Les cœurs de ces animaux réagissent toutefois de façon très variable. L'imagerie de la perfusion cardiaque permet, d'une part, de visualiser ces différences correspondant à différents tableaux cliniques. D'autre part, l'imagerie isotopique permet ensuite de suivre des cellules implantées (en induisant préalablement l'expression d'un rapporteur) et l'effet thérapeutique sur la fonction cardiaque.

2-3 Limites actuelles

Il est souhaitable de distinguer dans ce chapitre l'imagerie SPECT (Tomographie à un photon) et TEP (Tomographie à deux photons). Ces deux approches complémentaires en imagerie isotopique présentent chacune des avantages et des limites.

En imagerie SPECT, la résolution des caméras cliniques est de plusieurs millimètres. En considérant la taille moyenne des différents organes chez l'homme, cette résolution est souvent suffisante. Avec une résolution en dessous du millimètre atteinte avec les appareils dédiés aux rongeurs ou des caméras cliniques modifiées utilisant des collimateurs « pinhole », il est déjà possible de réaliser de nombreuses études. Toutefois, il est souvent assez difficile de distinguer clairement certains organes d'une souris. Il serait donc souhaitable d'augmenter la résolution pour posséder des performances correspondant à l'échelle de petits animaux. Parallèlement au développement de caméras de haute résolution, il est impératif d'assurer également un traitement performant de l'image afin de la corriger en fonction des distorsions obtenues lors de l'acquisition.

La sensibilité des caméras SPECT est également importante. Chez l'animal, il est toujours possible d'augmenter les doses de radioactivité en estimant le risque de potentiels effets indésirables provoqués par les radio-isotopes. Théoriquement sur la base de la collimation classique, plus la résolution est augmentée plus la sensibilité diminue. Seules des stratégies innovantes permettront d'améliorer simultanément ces deux paramètres.

Toujours en imagerie SPECT, il est essentiel de pouvoir quantifier les signaux obtenus pour pouvoir réaliser des études en biologie. Pour cela différentes corrections doivent être effectuées sur le signal obtenu et la recherche dans ce domaine doit être associée au développement d'appareils plus performants.

En imagerie TEP, la sensibilité est beaucoup plus importante, la résolution des appareils de l'ordre de quelques millimètres et les signaux sont analysables quantitativement plus facilement par les programmes de traitement de l'image. Toutefois, plusieurs limites sont à considérer. D'une part, la résolution est limitée physiquement par le parcours moyen (2,6 mm pour le ^{18}F , 4,1 mm pour le ^{11}C , 8,2 mm ^{15}O ...) de la particule β^+ dans la matière avant d'émettre les deux rayonnements gamma de 511 keV enregistrés. De plus, cette distance est modulée de façon non négligeable suivant la consistance du tissu (par exemple, pour le Fluor-18, cette distance augmente environ d'un facteur 3 en passant de l'os au tissu pulmonaire). Avec une meilleure résolution, ces différences devraient entraîner une distorsion de l'image obtenue. Toutefois, un traitement de l'image intégrant les informations obtenues par un tomodensitomètre X permettrait peut-être de compenser ce phénomène. Enfin, une imprécision supplémentaire résulte d'une dispersion d'environ $\pm 0,5^\circ$ de l'angle des rayonnements gamma émis autour de la valeur centrale de 180° . D'autre part, les isotopes utilisés possèdent des temps de demi-vie très courts et doivent être synthétisés à proximité par un cyclotron. Pour des molécules marquées, leur synthèse doit être réalisée dans des conditions compatibles avec le temps de demi-vie de l'isotope. Cela entraîne un coût très important du radioélément qui est peu compatible avec les budgets de la majorité des projets de recherche en biologie.

La combinaison de l'imagerie isotopique (SPECT ou TEP) avec celle de tomodensitomètres X commence à se développer. En effet, l'acquisition simultanée des images isotopiques et des images de transmission X a plusieurs avantages. Elle permet de mieux localiser anatomiquement les zones identifiées par imagerie isotopique. Elle rend possible une correction précise des phénomènes d'atténuation et facilite d'autres corrections notamment celle d'effet de volume partiel. Ces corrections sont fondamentales pour réaliser des analyses quantitatives de la distribution du radiotracer. Les informations fournies par la tomodensitométrie devraient également faciliter les corrections de mouvements liés à la respiration ou à l'activité cardiaque de l'animal et d'améliorer ainsi la résolution spatiale.

Un appareil tri-modal dédié au petit animal est maintenant commercialisé (Gammamedica), toutefois, cet instrument est constitué de la juxtaposition de trois appareils indépendants (SPECT, TEP et un scanner à rayons X). Un imageur utilisant le même détecteur pour plusieurs modalités serait un développement important. Un tel capteur pourrait permettre un alignement plus précis qui pourrait se révéler particulièrement important si la résolution de l'imagerie isotopique augmente. Par ailleurs,

une caméra capable de combiner SPECT et TEP permettrait de couvrir l'ensemble des applications en imagerie isotopique qui sont souvent complémentaires. Enfin, il serait sans doute intéressant de combiner sur ces appareils d'autres techniques d'imagerie comme l'échographie haute résolution ou l'imagerie optique.

2-4 Outil d'investigation de nouveaux radiopharmaceutiques

Le développement d'une imagerie performante pour le petit animal devrait permettre de franchir une étape pour la recherche de nouveaux radiopharmaceutiques en permettant de généraliser les essais sur des rongeurs. Il serait ainsi possible d'éviter de travailler sur des grands mammifères plus contraignants. Cette perspective devrait notamment rendre envisageable l'expérimentation en imagerie sur les nombreux modèles de pathologie ou de thérapie développés chez les petits animaux. Toutefois, l'investigation de nouveaux radiopharmaceutiques est complexe et nécessite d'autres moyens et compétences comme la production des radio-isotopes ou la synthèse des molécules organiques actives incorporant ces isotopes.

2-5 Perspectives en fonction d'avancées techniques à quantifier

Les perspectives sont nombreuses, difficiles à lister et en partie présentées dans les paragraphes précédents. Seuls quelques exemples seront rapidement décrits ci-dessous.

Dans les essais fonctionnels réalisés sur les petits animaux, l'imagerie isotopique est peu utilisée certainement à cause des limites décrites précédemment. Paradoxalement cet outil est très utilisé en clinique pour des applications chez l'homme. Des avancées techniques dans le domaine de l'imagerie du petit animal rendront possible la comparaison des résultats expérimentaux chez l'animal à ceux obtenus pour les différents cas cliniques. L'utilisation de l'imagerie isotopique devrait donc se généraliser en recherche fondamentale.

Dans les essais pré-cliniques dirigés contre des tumeurs ou des métastases, il existe de nombreux modèles chez le rongeur (xénogreffes, souris génétiquement modifiées...). Il est pour l'instant très difficile de détecter des foyers de petite taille. Une imagerie isotopique plus performante devrait ouvrir de larges possibilités d'investigation dans ce domaine.

Dans l'utilisation de l'imagerie isotopique associée à l'expression de gènes rapporteurs, l'amélioration de la résolution et la quantification permettront de suivre un petit nombre de cellules cibles. L'imagerie pourra donc être utilisée pour suivre l'expression d'un gène sur un petit nombre de cellules dans l'animal. L'imagerie deviendrait dans ce cas un outil nécessaire et incomparable dans le développement d'applications de thérapie cellulaire ou génique.

3- Utilisation de l'imagerie moléculaire pour l'industrie pharmaceutique

3-1 Situation actuelle

L'industrie pharmaceutique est une très grande consommatrice d'expérimentation animale pour tester de nouveaux agents thérapeutiques sur des modèles animaux. Les techniques d'élaboration de nouvelles combinaisons moléculaires par voie de simulation numérique, ainsi que les coûts extrêmement élevés, de l'ordre de 800 M€ pour le développement d'un nouveau médicament, exigent notamment d'identifier le plus en amont possible les candidats présentant une toxicité, une spécificité et des caractéristiques de biodistribution et de pharmacocinétique non adéquates. Une approche classique

repose sur des analyses d'autoradiographie qui consistent à injecter la molécule à étudier, préalablement marquée radioactivement ou par un réactif chimique. L'animal est ensuite sacrifié, congelé, puis découpé en tranches fines qui seront ensuite analysées, par exemple au contact d'un film radiosensible. Outre le fait que cette approche est très coûteuse, elle se heurte à une opposition d'ordre éthique de plus en plus active sous la pression du public, à cause du nombre considérable d'animaux sacrifiés. Par ailleurs les variations morphologiques et physiologiques, même sur des cohortes dites synchrones, introduisent des biais qui limitent la précision des études.

C'est pourquoi l'industrie pharmaceutique montre un intérêt grandissant pour les approches non invasives, et en particulier pour l'imagerie isotopique. L'imagerie TEP en particulier, du fait de sa très grande sensibilité, peut mesurer le taux d'occupation d'un récepteur moléculaire en fonction du temps et des quantités

de médicament administrées. C'est ainsi qu'en marquant au ^{11}C de la temozolomide, on a pu mesurer la fixation de cette molécule anti-cancéreuse sur des tumeurs du cerveau. Par une mesure en parallèle de sa concentration dans le plasma sanguin, il a été possible d'établir, comme facteur pharmacocinétique, la distribution volumique du médicament dans la tumeur, relativement à celle dans le sang.



Fig-A5

[Image TEP-CT d'une tumeur du poumon partiellement nécrosée après traitement \(avec la permission de D. Townsend, UPMC, USA\)](#)

L'imagerie isotopique permet aussi d'évaluer la réponse fonctionnelle à la thérapie. Ces mesures de pharmacodynamique sont un outil précieux, notamment en oncologie, pour l'optimisation de traitements par chimiothérapie. La Figure A5 montre l'image fusionnée TEP-CT d'une tumeur du poumon partiellement nécrosée dans sa partie centrale à la suite de la réponse du patient au traitement.

Il faut aussi noter que ces approches sont très utiles pour définir, à partir des modèles animaux, les protocoles d'utilisation et les procédures analytiques destinés à l'usage humain.

Malgré toutes les contraintes des appareils actuels, de grands laboratoires pharmaceutiques ont déjà commencé à équiper leurs instituts de recherche et à travailler avec ces outils d'investigation, avec comme objectifs principaux d'évaluer :

- l'expression de cibles moléculaires pour la thérapie
- le taux d'occupation de ces cibles moléculaires par le médicament
- sa concentration sur la cible et son évolution dans le temps
- les mécanismes de l'action thérapeutique
- la réponse fonctionnelle à la thérapie.

3-2 Perspectives en fonction d'avancées techniques à quantifier

Les impressionnants progrès de la recherche postgénomique laissent présager un bouleversement en profondeur de la stratégie thérapeutique dans de nombreux domaines (thérapie génique ou cellulaire par exemple). Il semble qu'une approche beaucoup plus individualisée doive et puisse être envisagée. Puisque l'imagerie fonctionnelle permet d'identifier les modes d'action des processus biochimiques, elle constitue un outil précis et de plus en plus incontournable de la recherche pharmaceutique expérimentale.

De façon similaire à la recherche fondamentale, un appareillage plus performant ouvrira de nouvelles perspectives pour les industriels en permettant de nouvelles applications en recherche pharmaceutique. Ainsi, l'amélioration de la sensibilité de l'imagerie isotopique ouvre la voie de la tomographie par émission de positrons quantitative dans le petit animal. Cela est essentiel pour des études précises de pharmacocinétique ainsi que pour le contrôle du ciblage des tissus à traiter.



Une résolution spatiale accrue va permettre de suivre des processus biologiques sur des souris ou des rats, avec la même précision morphologique que celle obtenue sur des animaux plus gros, tels que chats, singes ou cochons. Cela permettra entre autres d'accéder à moindre coût à des cohortes d'animaux plus importantes, et de travailler sur les nombreux modèles de pathologie ou de thérapie développés chez les petits animaux. Pour ce qui est des stratégies de thérapie génique ou cellulaire, l'amélioration de la résolution, de la sensibilité et la quantification permet de suivre l'expression d'un gène sur un plus petit nombre de cellules cibles.

Par ailleurs la combinaison de l'imagerie fonctionnelle avec la haute résolution de modalités anatomiques, comme la résonance magnétique (IRM) ou la tomographie par rayons X, va considérablement augmenter les possibilités de déterminer l'action à long terme d'une drogue sur des processus pathologiques tels que l'inflammation, le débit sanguin, etc.

En conclusion, les progrès sur la sensibilité et la résolution spatiale et temporelle, couplés à de vrais possibilités multimodales, permettront d'explorer par des méthodes non invasives et en sacrifiant le minimum d'animaux l'activité de nouveaux médicaments ou de processus physio-pathologiques de nombreuses maladies.

4- Potentiel d'évolutions techniques de l'imagerie moléculaire

4-1 Rappel des objectifs

L'imagerie isotopique, et en particulier la tomographie par émission de positrons (TEP) connaît actuellement un développement spectaculaire. Le principe de l'imagerie isotopique est d'injecter au patient une molécule impliquée dans une fonction métabolique précise, qui va donc se fixer préférentiellement sur les organes ou les tumeurs où cette fonction s'exprime. Cette molécule est préalablement marquée avec un isotope radioactif émetteur de photons gamma (scintigraphie à photon unique ou SPECT, appelée aussi TEMP), ou suffisamment appauvri en neutrons pour émettre des positrons (ou anti-électrons) dans le cas de la tomographie par émission de positrons (TEP). Dans ce dernier cas, le positron s'annihile très vite au contact de la matière ordinaire en émettant deux photons gamma alignés sur un même axe, appelé ligne de réponse (LOR), mais en direction opposée, avec une énergie de 511 keV chacun. L'analyse d'une quantité suffisamment importante de ces photons gamma uniques (SPECT) ou par paires et détectés en coïncidence (TEP) permet de reconstruire l'image des zones (organes, tumeurs) où le traceur s'est concentré (Fig-A6). Il est à noter que les atomes émetteurs de positrons les plus couramment utilisés sont ^{18}F , ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N . ^{18}F est un isotope du Fluor qui est habituellement utilisé pour remplacer un groupe hydroxyle d'une molécule organique, comme par exemple dans le desoxyglucose. Les trois autres sont des isotopes du Carbone, de l'Oxygène et de l'Azote, les atomes les plus répandus dans les molécules organiques.

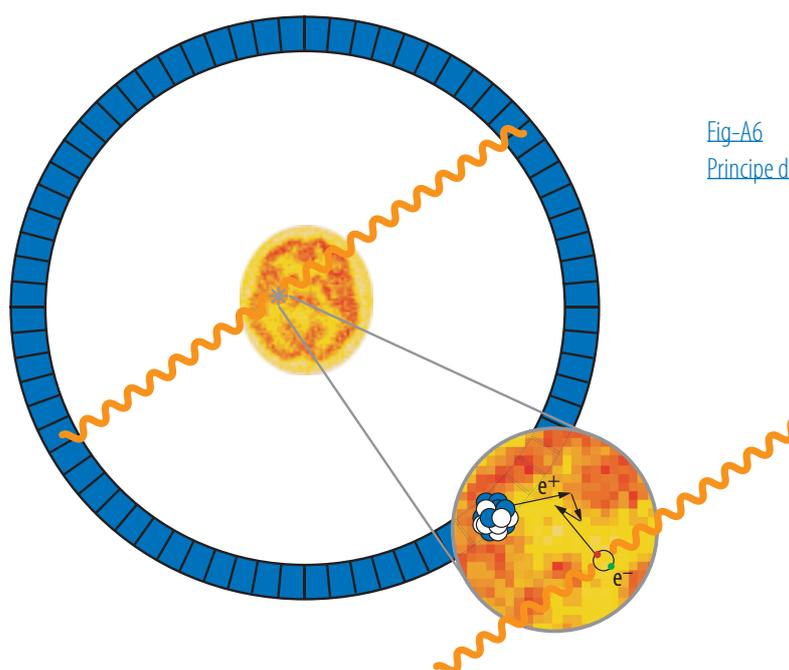


Fig-A6
Principe de l'imagerie TEP

Une étude de l'impact de l'imagerie isotopique et de son positionnement par rapport aux autres modalités d'imagerie non invasive permet de constater que si sa sensibilité fonctionnelle au niveau picomolaire est de plusieurs ordres de grandeur supérieure à la résonance magnétique fonctionnelle, ouvrant par là même des perspectives uniques dans le domaine de l'imagerie cellulaire et moléculaire, et par exemple de l'expression génique, l'efficacité de détection par rapport à la dose injectée au patient (appelée aussi sensibilité) est fortement limitée par des contraintes techniques, et la résolution spatiale est encore insuffisante (Tableau 4-1).

Tableau 4-1
Comparaison des performances de 4 modalités d'imagerie

Modalité d'imagerie	Type d'imagerie	Durée d'examen	Résolution spatiale
TEP	Fonctionnelle (sensibilité picomolaire)	30-45'	4-6 mm
SPECT ou TEMP	Fonctionnelle	30'	6-8 mm
IRM	Anatomique Fonctionnelle (sensibilité millimolaire)	10'	0,5 mm
Tomodensitométrie	Anatomique	1'	0,5 mm

Par ailleurs les progrès de la médecine et de la biologie font naître des besoins nouveaux qui impliquent de pousser toujours plus avant les performances des systèmes d'imagerie. Il est clair que pour satisfaire aux besoins de l'imagerie cellulaire et moléculaire quantitative, d'études dynamiques dans le temps, de traitements individualisés et ciblés sur le génotype du patient, une forte demande d'améliorations techniques s'exprimera pour répondre à des problèmes tout à fait similaires à ceux qui se posent actuellement sur les grands détecteurs de particules, à savoir :

- l'intégration d'un très grand nombre de canaux de mesure de plus en plus compacts (plusieurs centaines de milliers)
- des taux d'acquisition extrêmement élevés, pouvant atteindre ou dépasser 10 Mhz
- des bandes passantes qui devront s'accommoder de taux de données de plusieurs dizaines de Gigabytes/seconde
- un nombre d'évènements considérable (plusieurs dizaines de millions) pour reconstruire une image
- un volume de données par image énorme, de l'ordre de 1000 Gigabytes, nécessitant une grande puissance de calcul pour la reconstruction

- l'intégration de technologies faisant appel à des compétences pluridisciplinaires dans des systèmes complexes, compacts et fiables.

La réponse à ces défis passe par l'introduction dans le domaine de l'imagerie de technologies innovantes dont certaines sont déjà en cours de développement pour d'autres secteurs d'instrumentation, dans des domaines aussi variés que :

- nouveaux cristaux scintillateurs très denses et très rapides ou matériaux de conversion directe
- photodétecteurs hautement segmentés et compacts
- électronique à bas bruit fortement intégrée
- systèmes d'acquisition de données basés sur une architecture à haut degré de parallélisme
- algorithmes performants de filtrage des données
- logiciels de simulation modernes et modulaires basés sur des standards reconnus universellement
- algorithmes performants de reconstruction et d'analyse d'images.

Des améliorations sensibles ont été réalisées ces dernières années sur les appareils commerciaux d'imagerie, en particulier avec l'apparition de machines TEP-CT combinant l'information anatomique et fonctionnelle. Mais la courbe de progression est certainement loin d'avoir atteint la saturation si l'on considère que l'imagerie médicale en général, mais plus particulièrement l'imagerie isotopique n'ont que partiellement profité des importantes avancées technologiques venues d'autres domaines, comme les télécommunications ou les détecteurs de physique des particules. Toutefois la recherche du juste équilibre entre de nombreuses contraintes et incompatibilités, ainsi que l'impératif d'une maîtrise des coûts, nécessitera de trouver des compromis construits à partir d'une solide expertise dans des domaines multiples et très variés.

Le défi de l'imagerie isotopique fonctionnelle consiste à pouvoir mesurer de manière quantitative une grandeur métabolique. Pour cela, l'objectif constant du développement méthodologique en instrumentation vise à augmenter la résolution des systèmes d'imagerie. Ce terme comprend à la fois la résolution spatiale, c'est à dire la capacité à séparer deux objets distants l'un de l'autre, mais aussi le rapport signal sur bruit de la mesure, c'est-à-dire la précision avec laquelle la concentration d'un agent métabolique va pouvoir être déterminée dans une région du corps.

Cette précision dépend principalement, mais pas uniquement, de la sensibilité du système d'imagerie, c'est-à-dire de sa capacité à détecter efficacement la radioactivité émise depuis le corps du patient, donc à accumuler la statistique nécessaire à la reconstruction tomographique de la distribution du traceur radio-pharmaceutique. Les grands objectifs de l'imagerie isotopique pour les années à venir s'articulent donc autour de trois grands thèmes :

- amélioration de la sensibilité
- amélioration de la résolution spatiale et temporelle
- multimodalité réellement intégrée et multifonctionnalité.

4-1-1 Amélioration de la sensibilité

La sensibilité, définie comme le rapport du nombre de désintégrations radioactives détectées comparé à l'activité injectée au patient et fixée sur l'organe à étudier, atteint au mieux 2 à 3 % pour des TEP petits animaux, et moins de 1 % pour des TEP corps entier. Il faut noter ici que l'on appelle TEP corps entier des machines dont le champ axial ne couvre le plus souvent que le thorax, ce qui est parfois un facteur limitant, par exemple en oncologie dans l'étude de métastases osseuses dans les membres. Un objectif d'environ 10 % pour les TEP petits animaux et quelques % pour les machines corps entier paraît tout à fait réaliste à moyen terme.

Améliorer la sensibilité est une nécessité absolue pour de nombreuses raisons. Il est tout d'abord important de diminuer les durées d'examen. Actuellement d'environ 30 minutes, un examen corps entier devrait pouvoir être réalisé en quelques minutes seulement. Cela permettrait d'améliorer sensiblement le confort des patients sans compter l'impact économique évident, résultant d'une meilleure productivité de machines et d'infrastructures coûteuses. Des temps d'acquisition plus courts auraient aussi une incidence sur la qualité des images, en réduisant de façon sensible l'impact des mouvements naturels du patient (mouvements respiratoires, cardiaques, tractus digestif, etc.). Ils permettraient aussi d'avoir accès à des processus métaboliques plus rapides, ce qui est particulièrement important pour les études de pharmaco-cinétique.

Une meilleure sensibilité offrirait aussi la possibilité de réduire de façon significative les doses injectées dans certains cas, ouvrant d'intéressantes perspectives en particulier pour de jeunes femmes, des femmes enceintes ou des enfants.

Il convient aussi de noter que la qualité des images est déterminée tout autant par la sensibilité que par la résolution spatiale. C'est en effet le rapport signal/bruit par voxel qui définit cette qualité. Une amélioration de la résolution spatiale linéaire d'un facteur deux, nécessite une statistique équivalente

bruit 16 fois supérieure pour maintenir la même qualité statistique de l'image. La capacité d'acquérir celle-ci durant une acquisition de durée raisonnable (c'est à dire aussi courte que possible) dépend d'une multitude de facteurs contribuant de concert aux performances de comptage équivalent bruit du système d'imagerie et de la quantité d'activité administrée au patient. Pour en citer quelques uns, mentionnons l'acceptance géométrique du système d'imagerie, l'efficacité des détecteurs, leur résolution en énergie (qui permet d'améliorer la sélection en énergie des événements, c'est-à-dire dans le cas d'un système à coïncidences de discriminer les coïncidences diffusées plus efficacement), la résolution en temps des détecteurs (qui permet de réduire la largeur de la fenêtre de coïncidence dans un système à coïncidences, c'est-à-dire de rejeter plus efficacement les coïncidences fortuites), et le temps-mort des détecteurs.

Il est d'autre part évident que la recherche d'une signature moléculaire de plus en plus précise des principales maladies en vue d'un ciblage personnalisé du traitement, adapté au génotype du patient, renforce la demande d'une sensibilité accrue des machines actuelles. L'analyse des tissus néoplasmiques et des cellules tumorales par exemple est pour l'instant surtout basée sur des méthodes de caractérisation morphologique par rayons X ou par examen microscopique d'échantillons prélevés par biopsie. Une approche non invasive devrait permettre de limiter le nombre de biopsies par une étude en amont du caractère pathologique de certains tissus, par la prise en compte de l'amplitude, de l'extension, de la localisation et du développement temporel de différents processus biochimiques dans leur environnement normal dans le corps humain. La nature de la pathologie pourrait être ainsi établie, au moins partiellement, par imagerie moléculaire en utilisant une batterie radiopharmaceutique donnant des informations sur la prolifération cellulaire (FLT), le métabolisme énergétique (FDG), ou la synthèse d'acides aminés (méthionine) dans les différents tissus. Afin d'établir une analyse multi-marqueurs de différents processus biochimiques ou pathophysiologiques, il faut procéder à des administrations successives de plusieurs marqueurs radioactifs. Afin de rester dans des limites de doses tolérables pour le patient, il faut développer des machines TEP de haute sensibilité.

Par ailleurs les aspects quantitatifs de l'imagerie moléculaire sont d'une grande importance pour la construction d'une nouvelle connaissance biomédicale et dans le développement de nouveaux outils plus performants de diagnostic et de traitement. L'analyse quantitative biochimique *in vivo* devrait ouvrir la voie à de nouvelles méthodes non invasives de détermination de la pathologie et de la pathophysiologie des cellules vivantes avec une précision très supérieure à celle des méthodes courantes. La remarquable sensibilité chimique de l'imagerie moléculaire isotopique pour des concentrations de l'ordre de pmole/g de tissu permet en principe d'accéder à une information pertinente sur la densité moléculaire en termes quantitatifs. Toutefois, les limitations techniques inhérentes aux systèmes d'imagerie actuels, telles qu'une réponse non uniforme du détecteur à la radiation, la multitude de coïncidences fortuites qui génèrent d'importants temps morts, et nombre d'autres facteurs qui tous limitent la sensibilité instrumentale, sont à l'origine d'un manque de précision dans les déterminations quantitatives, qui atteint facilement 50 % d'erreur.

L'amélioration de sensibilité passe par des cristaux scintillateurs ou des matériaux de conversion directe plus denses et plus rapides, des géométries plus compactes et modulables, une électronique d'acquisition à plus bas bruit et plus rapide, une architecture d'acquisition plus parallélisée avec intelligence intégrée, l'utilisation, au moins partielle de l'information contenue dans les événements diffusés dans le patient ou dans le détecteur. Les potentiels de progrès dans ces domaines sont décrits dans les paragraphes suivants.

Dans certains cas, la construction de machines dédiées pourra se révéler une solution pertinente pour approcher de façon plus efficace et optimisée l'organe à étudier (cerveau, sein, prostate).

4-1-2 Amélioration de la résolution spatiale et temporelle

La résolution spatiale atteint 1 mm à 2 mm au centre du champ de vue des TEP petits animaux, mais se dégrade très vite dès que l'on s'éloigne de l'axe. Elle est au mieux de 4 à 5 mm dans les machines corps entier. La résolution temporelle est de l'ordre de 5 nanosecondes dans les deux cas. L'évolution et la maîtrise de technologies modernes devraient permettre d'atteindre l'objectif du millimètre pour les TEP petits animaux ou les machines dédiées à l'étude de certains organes, et de 2 mm pour les machines corps entier. De même la résolution temporelle devrait pouvoir être réduite à quelques centaines de picosecondes.

L'intérêt d'une bonne résolution spatiale est évident dans l'étude du petit animal, mais aussi de l'humain, afin de pouvoir visualiser des structures de plus en plus petites impliquées dans des processus métaboliques déterminés. La localisation anatomique peut aussi être plus précise et la fusion avec une information CT ou IRM de meilleure qualité. Mais c'est surtout dans le domaine de la quantification que le potentiel de gain est probablement le plus important. En concentrant le flux mesuré sur les voxels réellement concernés et en diminuant l'effet de flou introduit par une résolution spatiale insuffisante, on augmente considérablement la sensibilité dynamique de la mesure de concentration du radiotraqueur (SUV).

L'amélioration de résolution temporelle passe essentiellement par des cristaux scintillateurs et une électronique de traitement et d'acquisition plus rapides. Elle a un double impact sur la qualité des images :

- en réduisant la largeur de la fenêtre de coïncidence, elle permet de diminuer linéairement la proportion de coïncidences fortuites et le nombre d'événements isolés, qui augmentent le temps mort du détecteur et introduisent du bruit dans l'image. Le filtrage que l'on est obligé d'appliquer aux images bruitées dégrade la résolution spatiale et atténue les contours de l'image ;

- en limitant la localisation de la zone d'émission probable le long de la corde reliant les deux cristaux en coïncidence par l'utilisation de l'information temps de vol, elle permet aussi d'éliminer nombre de coïncidences fortuites et de réduire sensiblement le bruit de l'image.

Comme il a déjà été dit dans le paragraphe précédent, l'amélioration de sensibilité a un impact direct sur la qualité des images et donc sur la résolution spatiale effective par une diminution des inévitables dégradations dues aux mouvements résiduels du patient (examens plus courts), ainsi que par une amélioration du rapport signal sur bruit par voxel.

Les facteurs limitant la résolution spatiale dans une caméra TEP sont essentiellement au nombre de quatre.

- Le libre parcours du positron : lorsque le ligand s'est fixé sur l'organe ou la tumeur à étudier, l'isotope radioactif pauvre en neutrons avec lequel il est marqué émet des positrons (ou anti-électrons) avec une certaine vitesse qui dépend de l'isotope concerné. La probabilité d'annihilation de ce positron avec un électron de la matière ordinaire environnante étant maximum lorsque le positron a suffisamment ralenti sa course, il en résulte une différence entre le point d'émission du positron que l'on cherche à imager, et son point d'annihilation. Cette différence est de l'ordre de 0.5 mm dans le cas du ^{18}F , mais peut atteindre plusieurs mm pour d'autres isotopes (4,5 mm pour le ^{82}Rb). Cet effet, souvent considéré comme une limite physique intrinsèque à la résolution spatiale des TEP, peut être néanmoins atténué de façon significative par l'utilisation de divers artifices électromagnétiques. La trajectoire du positron s'enroule par exemple autour des lignes d'un champ magnétique (qui est naturellement présent dans le cas d'une caméra combinée TEP-IRM), diminuant ainsi son libre parcours effectif de façon significative si le champ magnétique est suffisamment élevé (supérieur à 7 Tesla). Il faut noter aussi que la fonction de probabilité d'annihilation du positron en fonction de sa vitesse est bien connue mais n'est pas exploitée actuellement dans les algorithmes de reconstruction d'image.
- La non-colinéarité des deux photons gammas issus de l'annihilation du positron : les lois de la cinétique imposent aux deux rayons gamma résultant de l'annihilation d'un positron à l'arrêt d'être émis parfaitement alignés et en sens opposé. Dans la pratique le positron possède souvent une énergie cinétique résiduelle au moment de son annihilation qui se traduit par une acolinéarité des deux photons gammas de l'ordre de 0.25° en moyenne. L'erreur de reconstruction du point d'émission varie comme le carré du rayon du scanner. La construction de machines dédiées à l'étude de certains organes dont les détecteurs peuvent s'approcher au plus près des zones à étudier présente de ce point de vue un avantage certain. Par ailleurs, l'exploitation de l'information statistique sur l'annihilation du positron devrait permettre là encore de réduire l'impact de cette imprécision.

- La taille du cristal de détection (ou pixel) : c'est à ce jour le facteur déterminant de la limitation de résolution spatiale. L'erreur de reconstruction de chaque corde est typiquement donnée par la demi largeur de chaque pixel. C'est essentiellement par l'utilisation de cristaux de plus haute densité et de photodétecteurs fortement segmentés que la résolution spatiale pourra être améliorée. L'augmentation importante du nombre de canaux résultant d'une segmentation plus fine du détecteur implique un gros effort de développement de solutions économiques au niveau des photodétecteurs et de l'électronique de lecture. Des problèmes d'ingénierie délicats doivent être résolus pour l'intégration dans un faible volume de tous ces canaux ainsi que pour maintenir la dissipation thermique de l'électronique à un niveau acceptable.
- L'effet de parallaxe : Une bonne résolution spatiale doit être obtenue non seulement sur l'axe, mais aussi sur un volume suffisamment important du patient. La profondeur des cristaux détecteurs est limitée par la densité des cristaux et ne peut pas être réduite sous peine d'altérer la sensibilité du détecteur. La méconnaissance du point de conversion du photon gamma dans le cristal entraîne une détérioration de la résolution spatiale dès qu'on s'éloigne de l'axe. Cet effet, connu sous le nom d'erreur de parallaxe, est d'autant plus important que le rayon du scanner est plus petit (Fig-A7). Un moyen d'en limiter les effets est de segmenter les cristaux en profondeur dans une géométrie dite « phoswich ». Par un choix judicieux des paramètres de longueur d'onde d'émission et de temps de déclin des cristaux utilisés, l'électronique de lecture peut différencier une conversion dans la partie avant ou arrière du phoswich. La résolution spatiale est ainsi beaucoup plus homogène sur un champ de vue élargi (Fig-A8).

Fig-A7
Erreur de parallaxe

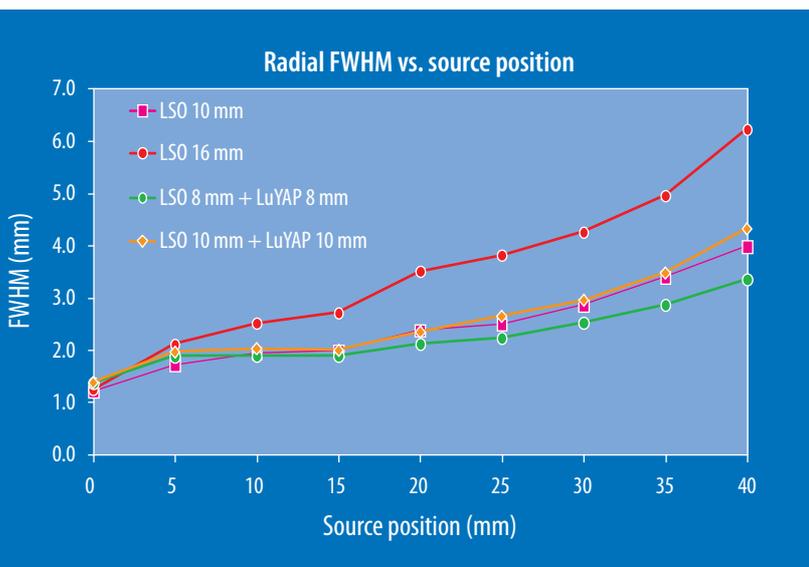
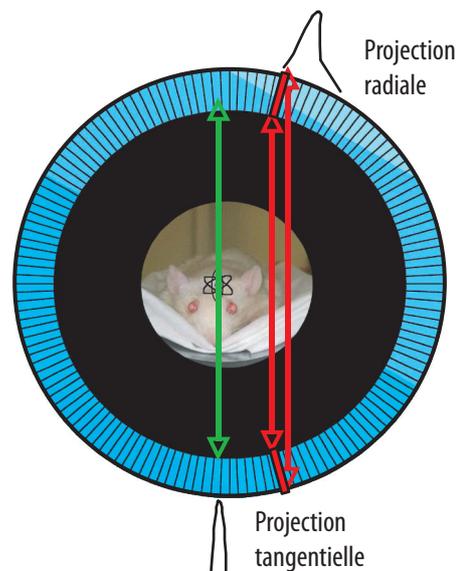


Fig-A8
Résolution spatiale avec ou sans phoswich
(Crystal Clear, UNIL)

4-1-3 Multimodalité et multifonctionnalité

Le développement spectaculaire de systèmes d'acquisitions bi-modales de données métaboliques, fonctionnelles et anatomiques du type TEP-CT, avec environ 700 machines installées à ce jour, est en train de modifier profondément la prise en charge des patients en offrant une précision accrue au diagnostic et à l'interprétation des résultats. Bien qu'à ses débuts, cette approche diminue sensiblement le nombre d'actes et les durées totales d'imagerie par patient, et améliore la qualité des interprétations.

Un bénéfice supplémentaire de l'enregistrement simultané TEP-CT concerne l'établissement du planning de radiothérapie, qui est actuellement une voie prometteuse de recherche et d'applications cliniques. Les traitements par irradiations sont basés sur le concept de modulation de l'intensité en fonction de la distribution spatiale de la région à traiter (IMRT). La fusion d'images TEP donnant une information sur l'extension métabolique et l'hétérogénéité des tissus tumoraux, et CT pour une localisation structurale précise, rend possible l'établissement d'une carte d'irradiation permettant de focaliser le traitement sur les régions où la tumeur est la plus active. Il paraît donc raisonnable dans ces conditions de concevoir les améliorations à apporter aux machines d'imagerie dans cette optique d'intégration des systèmes.

La combinaison la plus courante associe un scanner TEP, et un tomographe à rayons X (CT). Il s'agit en fait d'une fusion d'images acquises sur deux machines différentes (bien que regroupées sous le même capot), à des moments très proches l'un de l'autre mais pas simultanés. Les machines ne sont généralement pas montées sur le même support rotatif. Il en résulte des imprécisions dues au recalage des images et aux mouvements externes et internes du patient. Un enregistrement simultané de l'information anatomique (CT) et fonctionnelle (TEP ou/et SPECT) dans la même tête de lecture n'est pas une utopie si l'on considère par exemple que les progrès de la microélectronique permettent déjà d'intégrer un photodétecteur ou un photoconducteur directement sur une puce CMOS. Par ailleurs la haute sensibilité des puces ASIC modernes rend possible le développement de canaux électroniques de lecture par comptage de chaque événement individuel, ce qui pourrait être tout à fait approprié pour l'acquisition de données CT, TEP et SPECT. Cette perspective est particulièrement intéressante car elle permettrait des corrections plus précises des paramètres d'atténuation et de volume partiel. Les données rayons X (CT) fournissent des informations très importantes qui permettent de corriger l'image TEP des inévitables facteurs d'atténuation dans le corps du patient, et d'améliorer ainsi la qualité des images et de réduire l'influence d'artéfacts. L'effet de volume partiel est dû à la résolution spatiale limitée du TEP, qui dilue l'information de points chauds de petite dimension sur toute l'étendue du ou des voxels concernés. L'information CT, beaucoup plus précise anatomiquement, permet de corriger, au moins partiellement, ces effets néfastes. Mais cette correction est rendue difficile si les deux systèmes d'imagerie acquièrent leur information dans des espaces différents et mal corrélés entre eux. Dans ces deux cas, correction d'atténuation et de volume partiel, un enregistrement aussi simultané que possible des deux informations est essentiel pour garantir une parfaite superposition des images.

En évitant la duplication des fonctions d'acquisition de données et de reconstruction d'image, en diminuant le nombre d'actes d'imagerie et en raccourcissant les durées totales d'examen, une approche intégrée de l'imagerie TEP-CT présente un potentiel d'économies qui s'ajoute à une qualité accrue de l'information recueillie.

Une autre solution pour obtenir des images associant une grande précision anatomique à une information fonctionnelle de grande sensibilité consiste à réaliser la fusion d'images acquises par résonance magnétique (IRM) et par émission de positrons (TEP). Pour les mêmes raisons que dans le cas de la fusion TEP-CT, un enregistrement aussi simultané que possible des deux informations est un impératif, même si un système d'acquisition universel n'est pas ici envisageable du fait de principes d'imagerie très différents entre ces deux modalités. L'approche TEP-IRM semble particulièrement prometteuse pour le cerveau, pour lequel le recalage des images est plus facile, et du fait de l'apport essentiel de l'IRM dans l'étude de cet organe.

Par ailleurs, la méthode BOLD du contraste par variation du niveau d'oxygénation du sang démontre chaque jour d'avantage son potentiel comme marqueur de l'activité neuronale en imagerie IRM fonctionnelle. La combinaison de cette approche avec l'imagerie TEP fonctionnelle utilisant différents ligands (dopamine, sérotonine, acétylcholine, glutamates, opiates, etc.) ouvre des perspectives très attractives pour progresser dans la compréhension des mécanismes fondamentaux de neurotransmission dans le cerveau.

L'enregistrement quasi-simultané d'images IRM et TEP pose toutefois un certain nombre de problèmes technologiques importants qui résultent essentiellement de la présence de champs magnétiques forts en IRM avec une forte contrainte d'homogénéité. La compatibilité entre les deux systèmes requiert l'utilisation de technologies innovantes. C'est en particulier le cas pour les photodétecteurs utilisés dans la machine TEP, les photomultiplicateurs classiques ne fonctionnant pas dans un champ magnétique. Un important effort de développement, initié par la demande de la physique des particules, est en cours pour la mise au point de matrices de photodiodes à avalanches qui devraient répondre à ce besoin, ces nouveaux détecteurs présentant en outre l'avantage d'être extrêmement compacts et de ne nécessiter des tensions d'alimentation que de quelques centaines de volts, au lieu de kilovolts pour les photomultiplicateurs. Par ailleurs il faut éviter soigneusement l'utilisation de matériaux conducteurs ou ferromagnétiques qui pourraient altérer l'homogénéité du champ magnétique de l'IRM. D'autres difficultés techniques à résoudre sont reliées aux bobines de gradient et aux champs de radiofréquence de l'IRM qui impliquent de se prémunir contre les courants de Foucault et le bruit électromagnétique.

Signalons enfin qu'une combinaison des modalités TEP et SPECT et une utilisation intelligente du marquage de différents ligands utilisés en imagerie TEP permettent d'envisager une approche réellement multifonctionnelle de l'imagerie qui pourrait s'avérer très utile dans d'autres domaines que les sciences cognitives et notamment en oncologie, en permettant non seulement de détecter mais simultanément d'identifier les tissus tumoraux.

4-2 Nouveaux matériaux de conversion

4-2-1 Cristaux scintillateurs

Les scintillateurs utilisés dans les scanners TEP doivent être denses et avec un nombre atomique élevé pour optimiser l'efficacité de détection, rapides pour réduire le temps mort et la largeur de la fenêtre de coïncidence et rejeter ainsi le maximum de coïncidences fortuites, ainsi que pour permettre d'utiliser l'information temps de vol et d'augmenter le contenu d'information pertinente dans les données afin de reconstruire une image moins bruitée. Ils doivent en outre avoir une résolution en énergie suffisante pour différencier les bons événements de ceux qui ont subi des diffusions dans le corps du patient ou certaines parties du détecteur, afin de les éliminer ou de les corriger.

La très grande majorité des machines TEP vendue jusqu'ici était basée sur des blocs détecteur de cristaux de BGO (Germanate de Bismuth), qui présentent l'avantage d'une grande densité ($7,1 \text{ g/cm}^3$) et du nombre atomique le plus élevé connu à ce jour pour un scintillateur (75) et donc d'une sensibilité de détection élevée, mais qui ont par contre l'inconvénient d'être assez lents (300 ns pour la constante de temps de déclin de la lumière de scintillation). En conséquence ces scanners opèrent avec une sensibilité de l'ordre de $1000 \text{ kcps}/\mu\text{Ci/ml}$ avec une fenêtre de coïncidence d'environ 10 ns, et une fraction d'événements diffusés supérieure à 30 %. Une nouvelle génération de scanners qui sont actuellement développés sur la base de cristaux environ 10 fois plus rapides que le BGO, et qui intègrent les possibilités de détermination de la profondeur d'interaction dans les cristaux par la technologie phoswich (voir § A4-1-2) devrait améliorer la sensibilité d'un ordre de grandeur et la résolution spatiale d'un facteur 2 ou 3, à condition qu'une électronique de lecture adaptée à ces nouvelles performances soit développée en parallèle.

De nombreux groupes, et en particulier la collaboration Crystal Clear, ont engagé depuis une dizaine d'années un grand effort de collaboration pluridisciplinaire, impliquant des experts dans différents aspects des sciences des matériaux (cristallographie, physique du solide, luminescence, photonique, défauts dans les solides) ainsi que des industriels, pour développer de nouveaux matériaux scintillateurs adaptés aux demandes de performances accrues des détecteurs pour la physique et pour l'imagerie médicale. Des cristaux innovants, tels que la famille des pérovskites de Lutetium (LuAP), ont été développés et sont maintenant produits industriellement, qui ont des propriétés similaires et complémentaires à celles du LSO (orthosilicate de Lutetium) équipant certains des scanners de nouvelle génération. Le LuAP peut être utilisé seul ou en combinaison particulièrement optimale avec du LSO pour résoudre le difficile problème de la détermination de la profondeur d'interaction. Le LuAP est particulièrement attractif pour les applications TEP du fait de sa très haute densité de $8,34 \text{ g/cm}^3$ (inégalée à ce jour) et de son temps de réponse (17 ns) vingt fois plus rapide que celui du BGO, et même deux fois plus rapide que celui du LSO. Bien qu'ayant un rendement lumineux environ

deux fois plus faible que celui du LSO, la linéarité de sa réponse en fonction de l'énergie est bien supérieure, ce qui lui confère une résolution en énergie au moins équivalente, si ce n'est meilleure que celle du LSO. Tout indique par ailleurs que des progrès technologiques dans la production industrielle de ce cristal devrait sensiblement augmenter son rendement lumineux, et par là même améliorer encore sa résolution en énergie. Ce cristal présente aussi la propriété intéressante d'exister en différentes variantes qui ont des paramètres optiques variables en fonction de la quantité d'atomes d'Yttrium que l'on peut substituer aux atomes de Lutetium, ce qui permet d'optimiser ses performances en fonction de l'application (Fig-A9).

Les principaux cristaux scintillateurs actuellement disponibles ou en cours de développement sont présentés dans le Tableau 4-2, avec leurs principales caractéristiques.

Mais de gros efforts restent à accomplir, en particulier dans les domaines suivants :

- améliorer les performances des matériaux existants, en particulier dans le domaine des perovskites de Lutetium, de Gadolinium et d'Yttrium, ainsi que pour les silicates de ces mêmes composants ;
- développer des stratégies pour identifier les principaux éléments constitutifs du coût de production de ces cristaux et tenter d'en réduire l'impact ;

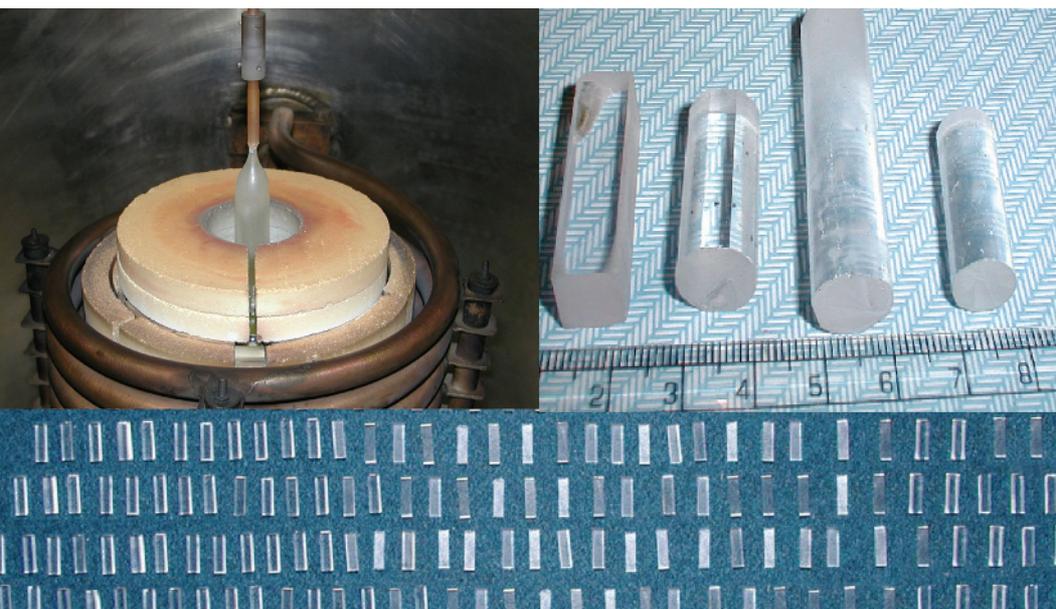


Fig-A9
Cristaux de LuYAP produits
à Bogoroditsk, en Russie
(Crystal Clear, CFRN)

- explorer de nouveaux matériaux prometteurs, en particulier à base d'Hafnium, de Scandium et de Zirconium, qui offrent d'excellentes perspectives en termes de densité, de rapidité et de rendement lumineux ;
- développer des géométries innovantes qui prennent en compte les progrès dans le domaine des photodétecteurs et de l'électronique d'acquisition et permettent de s'affranchir d'une approche basée sur des pixels de plus en plus fins, en offrant des possibilités intéressantes dans le domaine de la multimodalité intégrée, des économies sur les coût d'usage des pixels et une meilleure herméticité du détecteur, entraînant un gain en sensibilité.

Tableau 4-2

Scintillateurs utilisés en imagerie médicale ou en développement.

Les valeurs particulièrement intéressantes sont notées en rouge

Scintillateur	Type	Densité (g/cm ³)	Rendement lumineux (Ph/MeV)	Pic d'émission (nm)	Temps de déclin (ns)	Hygroscopie	Application
Nal:TI	cristal	3,67	38000	415	230	Oui	SPECT
CsI:TI	cristal	4,51	54000	550	1000	Légèrement	SPECT, CT
CWO	cristal	7,9	28000	470/540	20000/5000	Non	CT
(Y,Gd)2O3:Eu	céramique	5,9	19000	610	1000	Non	CT
Gd2O2S:Pr,Ce,F	céramique	7,34	21000	520	3000	Non	CT
BGO	cristal	7,13	9000	480	300	Non	TEP
GSO:Ce	cristal	6,7	12500	440	60	Non	TEP
LSO:Ce	cristal	7,4	27000	420	40	Non	TEP
LuAP:Ce	cristal	8,34	10000	365	17	Non	TEP
LaBr3:Ce	cristal	5,29	61000	358	35	Très	TEP

4-2-2 Matériaux photoconducteurs

Du fait de la demande d'une très grande densité pour augmenter l'efficacité de détection du convertisseur de rayons gamma, l'application de la technologie des semiconducteurs, qui permet la conversion directe de l'énergie de ces photons gamma en porteurs de charge électrique (électrons et trous) sans avoir à passer par la lumière de scintillation, n'a pas été encore appliquée à l'imagerie TEP. La plupart des matériaux semiconducteurs connus et utilisés industriellement, comme le Silicium, ont en effet

une densité et un pouvoir d'arrêt trop faible pour des gammas de 511 KeV (densité 2,33 g/cm³ et nombre atomique 14, à comparer par exemple à la densité du BGO de 7,13 g/cm³ et à son nombre atomique moyen de 75). Cette technique est par contre utilisée en imagerie X et permet l'acquisition d'images digitales de haute résolution (Fig-A10).

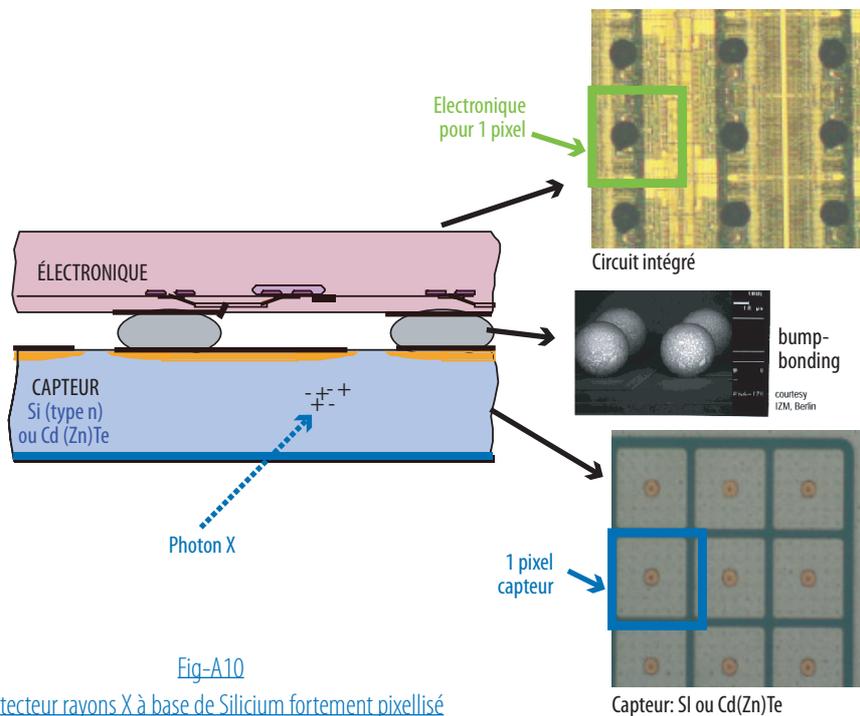


Fig-A10
Détecteur rayons X à base de Silicium fortement pixellisé
(avec la permission de P. Delpierre, CPPM)

Pour utiliser le même principe en imagerie gamma on peut bien sûr envisager d'utiliser des systèmes multi-couches, mais jusqu'à présent le problème de l'intégration dans ces conditions d'un très grand nombre de canaux posait des problèmes insurmontables en termes notamment de connectique. Toutefois les progrès récents sur le couplage des semiconducteurs avec leur électronique de lecture (Fig-A11) ou sur le dépôt direct de matériaux semiconducteurs sur des puces ASIC permettant la lecture rapide et à bas bruit d'un grand nombre de canaux sur une très petite surface, ouvrent des perspectives intéressantes pour résoudre un certain nombre de ces problèmes.

De nouveaux matériaux semiconducteurs beaucoup plus denses que le Silicium sont aussi en cours de développement, comme l'Arséniure de Gallium (GaAs) de densité 5,32 g/cm³ et de nombre atomique moyen de 31, le Tellure de Cadmium (CdTe) de densité 5,85 g/cm³ ou le Tellure de Cadmium et de Zinc (CdZnTe, ou CZT) de densité 5,78 g/cm³, mais avec un nombre atomique plus élevé de 49 au lieu de 32.

Un de ces matériaux est particulièrement attirant du fait de sa haute densité et des atomes lourds qui le constituent. Il s'agit de l'iodure de Mercure (HgI_2) qui, avec une densité de $6,4 \text{ g/cm}^3$ et un nombre atomique moyen de 62, approche le pouvoir d'arrêt des meilleurs cristaux scintillateurs (BGO, LSO et LuAP). Il peut être utilisé avec une tension de polarisation faible à température ambiante et peut être produit par des procédés de dépôt sous vide relativement économiques. La photo présentée dans la Fig-A11 montre un exemple de croissance polycristalline en structure colonnaire par dépôt sous vide en phase vapeur.

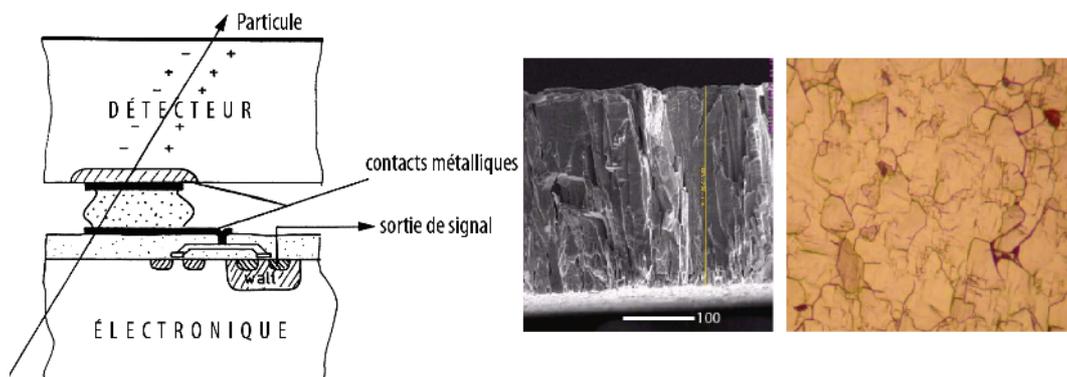


Fig-A11

[Principe d'un photoconducteur couplé à son électronique de lecture et \$HgI_2\$ polycristallin déposé sous vide sur un substrat de verre \(avec la permission de P. Jarron, CFRN\)](#)

Ces matériaux, déposés directement sur une puce intégrant un grand nombre de canaux de lecture et de traitement du signal, permettent d'envisager de réduire de façon significative les coûts de systèmes beaucoup plus compacts et sensibles que ceux d'aujourd'hui. Une telle approche permet d'envisager la construction d'une tête de lecture potentiellement peu coûteuse et finement segmentée dans les 3 dimensions, c'est à dire avec une capacité réellement multimodale. Il faut noter à cette occasion que cette technologie est complètement compatible avec la résonance magnétique. Des dépôts de l'ordre du millimètre d'épaisseur sont dès à présent envisageables, même si de nombreux problèmes restent à résoudre, notamment sur la production industrielle d'un matériau suffisamment homogène, ainsi que sur l'efficacité et le temps de collection des charges électriques produites par la conversion des rayons gamma.

L'exploration de toutes ces techniques, afin de déterminer celles qui pourront être combinées avec succès pour apporter des améliorations significatives à l'imagerie en termes de performance et de coûts, nécessite une approche pluridisciplinaire et la combinaison d'expertises variées pour la conception d'ASIC rapides, à bas bruit et hautement intégrés, des technologies de la micro et de la nanoélectronique, du dépôt des photoconducteurs et photodétecteurs sur des puces CMOS, de la photonique, avec le support de la modélisation par ordinateur.

4-3 Nouveaux photodétecteurs

Tous les TEP commerciaux sont basés sur l'utilisation de capteurs spécifiques convertissant les impulsions lumineuses émises par les cristaux scintillants en signaux électriques.

Quel que soit le domaine de médecine nucléaire ou de radiologie (scintigraphie planaire, TDM ou TEP), la technique de base employée pour détecter les radiations ionisantes utilise les scintillateurs pour convertir les rayonnements X ou gamma en lumière qui est ensuite transformée en signal électrique par un capteur spécifique appelé photodétecteur. Jusqu'à présent les appareils standards proposés par les firmes commerciales sont équipés de tubes photomultiplicateurs (PMT) comme capteur convertisseur de lumière. Ces objets sont très efficaces mais chers et volumineux. Hamamatsu (Japon) et Photonis (France) fournissent à eux deux la quasi totalité du marché. Ces objets, de grande maturité technologique, ont atteint leur limite en dimension, efficacité et coût. Cependant, la diminution de la taille des pixels scintillants associée à l'augmentation de leur nombre pourrait limiter leur utilisation dans le futur.

Récemment, de nouveaux concepts de photodétecteurs en réseaux compacts sont apparus comme les photodétecteurs hybrides (HPD), photodiodes et photodiodes à avalanche qui permettraient d'améliorer d'une façon significative la sensibilité et la résolution spatiale.

Cette approche est déjà utilisée dans certains TDM où les PMT sont remplacés par des photodiodes. Le remplacement des photomultiplicateurs par des capteurs à semiconducteur permet une miniaturisation de chaque appareil dans des systèmes combinés TEP-TDM.

4-3-1 Photomultiplicateurs plats et pixellisés

Les systèmes TEP actuels regroupent plusieurs pixels scintillants dans une seule voie de photomultiplicateur, ce qui peut entraîner des encombrements et par conséquent ambiguïtés et temps mort dans le système aval de lecture. La performance ultime, en terme de résolution spatiale, sensibilité et rapport signal sur bruit, serait de segmenter plus finement les cristaux scintillants et de les coupler si possible directement (un pour un) à des photodétecteurs hautement pixellisés avec une géométrie permettant la reconstruction en 3 dimensions du point d'interaction de l'annihilation. Ce principe est déjà appliqué dans de nombreux micro-TEP pour petits animaux.

4-3-2 Photodiodes à avalanche

Les photodiodes à Avalanche sont des semiconducteurs qui convertissent directement la lumière en impulsion électrique. L'utilisation à grande échelle (120000) des Photodiodes à Avalanche (APD) dans le grand calorimètre à cristaux de CMS au LHC (CERN) permet d'imaginer que cette technique serait dans l'avenir la seule capable de satisfaire les contraintes techniques et économiques d'un TEP « corps entier ».

Les avantages sont nombreux :

- très compacts permettant un très faible encombrement du système électronique de lecture avec un minimum d'espace perdu entre les différents cristaux. Cela permettrait de construire des têtes de détection pour des TEP pouvant détecter, analyser et reconstruire en mode 3D les photons diffusés Compton
- très grande efficacité de conversion de la lumière, typiquement 3 fois celle des photomultiplicateurs.
- les réseaux d'APD comportant de nombreux pixels sont facilement réalisables sans une augmentation significative du coût largement proportionnel à leur surface.
- faible coût pour une très large production.
- un intérêt supplémentaire de ces circuits semiconducteur est leur insensibilité totale aux effets du champ magnétique (permettrait une multimodalité TEP- IRM).

Cependant leur gain est actuellement très inférieur à celui des tubes photomultiplicateurs, ce qui demande une amplification du signal et une faible sensibilité à l'environnement électromagnétique.

Les APD actuelles avec des gains de 100 à 1000 couplées à des scintillateurs lumineux comme le LSO ont démontré leurs applications possibles en tomographie pour petits animaux.

Au vu de leurs nombreux avantages, les APD sont très attractives pour les futures générations de TEP.

Aujourd'hui, pratiquement une seule compagnie (Hamamatsu) est capable de produire ces APD en grande quantité avec les caractéristiques adéquates. D'autres compagnies de semiconducteurs, en particulier en Europe, pourraient aussi développer cette activité.

Depuis peu, d'autres photodétecteurs basés sur les semiconducteurs comme les SiPMT (photomultiplicateurs à base de Silicium) sont en cours de développement pour les besoins de la physique des particules. Il est trop tôt pour savoir s'ils seront applicables au domaine médical, mais leurs caractéristiques conceptuelles intrinsèques sont a priori très attractives (haute pixellisation et grand gain).

4-3-3 Détecteurs hybrides

La subdivision des scintillateurs en petit pixels a comme conséquence l'augmentation importante du nombre de voies de photodétecteurs. Il est donc nécessaire de les coupler avec des capteurs hautement pixellisés possédant un gain suffisant, une excellente linéarité et pas d'effet d'influence (cross talk).

Les photodétecteurs hybrides (Hybrid Photon Detectors-HPD) possèdent de nombreuses caractéristiques dans ce sens qui peuvent en faire un capteur attractif pour l'avenir. Ils peuvent être construits avec des dimensions compactes, avec une segmentation spatiale de l'ordre du millimètre pouvant être ajustée exactement à la taille des pixels scintillants. Une fenêtre ultra fine de saphir permet un couplage excellent entre le photodétecteur et le matériel scintillant.

La plupart des limitations des photomultiplicateurs conventionnels et multi-anodes telles que la variation de gain et les effets de couplage entre cellules sont quasiment résolues par cette technologie.

Depuis quelques années, l'Europe sous l'impulsion du CERN, a construit autour de cette technologie les infrastructures nécessaires pour construire et gagner l'expertise nécessaire à l'optimisation de ce capteur. Les besoins spécifiques de l'imagerie médicale tels que le déclenchement électronique aléatoire sont en cours de développement et d'intégration.

4-4 Électronique fortement intégrée et à bas bruit

Les laboratoires et instituts européens de physique des particules possèdent une expérience dans la conception et la mise en place de circuits de haute performance et fortement intégrés pour le traitement de signaux analogiques à faible bruit et regroupant de nombreux canaux, caractéristiques très similaires à celles nécessaires pour les imageurs TEP.

Le traitement des signaux produits par les capteurs est un élément essentiel de la chaîne électronique. La multiplication des voies de lecture et l'utilisation de capteurs à semiconducteur nécessitent le développement de circuits électroniques à très bas bruit et très haute vitesse. L'évolution des technologies dans ce domaine est impressionnante et permet de réaliser aujourd'hui des avancées fondamentales tant dans le domaine de l'intégration et de la miniaturisation, que du coût. Cette électronique est développée sous forme de circuits intégrés de type VLSI CMOS. L'imagerie médicale devrait aussi pouvoir profiter de spectaculaires avancées dans l'intégration à haute échelle de canaux électroniques réalisant des fonctions complexes avec des capteurs fortement segmentés. La notion de détecteur hybride dans lequel chaque pixel est directement intégré à son électronique de lecture ouvre de toutes nouvelles perspectives dans la conception et l'architecture de nouveaux systèmes d'imagerie.

4-5 Systèmes intelligents et déclenchables d'acquisition de données

La fonction du système d'acquisition est de sélectionner en temps réel et aussi rapidement que possible les événements intéressants détectés par les capteurs. Les impulsions de faible amplitude provenant de diverses sources (thermiques et électriques) devront être ignorées dans le traitement de la chaîne électronique. Le système de déclenchement a une double tâche : d'abord séparer les événements intéressants (provenant des interactions réelles des rayonnements à analyser avec le détecteur), des bruits de fond divers, et ensuite démarrer le processus de transfert d'information depuis les cartes d'électroniques vers le ou les calculateurs où seront traités ces événements pour former l'image finale. Ces informations sont produites d'une manière aléatoire et ne peuvent être cadencées à l'avance. Seule une analyse rapide des signaux « en temps réel » peut permettre de prendre cette décision sans perte d'information. En imagerie médicale, la majorité des déclenchements de « vrais événements » radiatifs est basée sur l'analyse des amplitudes et des informations temporelles produites par chaque capteur. Des circuits spécialement conçus comparent l'amplitude de chacun des signaux analogiques avec une valeur seuil de référence pour déclencher la numérisation de ceux qui dépassent le seuil. En aval, d'autres circuits fabriquent la logique combinatoire topologique et temporelle de tous ces signaux digitaux pour effectuer la sélection finale des événements. Dans le cas d'un TEP, la sélection demande deux signaux topologiquement opposés, de même amplitude et corrélés dans une fenêtre de temps. La largeur de cette fenêtre, définie directement par les signaux des capteurs, détermine le degré de coïncidences accidentelles qui polluent l'image finale (diminution du rapport signal sur bruit).

Finalement, les signaux sélectionnés sont étiquetés et transférés vers le système d'analyse finale composé de mémoires de stockage, d'unités de traitement et de consoles de visualisation. Dans ce système dit d'acquisition, les informations sont sélectionnées, standardisées, ordonnées, manipulées, corrigées, traitées avec des algorithmes plus ou moins complexes et finalement présentées sous forme d'un fichier image.

Dans les systèmes d'acquisition d'architecture conventionnelle, le traitement des informations se fait séquentiellement et le système n'accepte pas d'autre événement tant que celui en cours de traitement n'est pas achevé, évitant ainsi des empilements, mais produisant aussi des temps morts plus ou moins grands à chaque étape du traitement. L'efficacité de la collection des informations est ainsi fortement affectée par ces temps morts provenant essentiellement de trois sources différentes : celle du capteur et de son électronique associée pour créer l'impulsion électrique, celle introduite par la conversion analogique-numérique de ce signal et celle du traitement logique (en général le plus important).

Aujourd'hui d'autres architectures ont été développées minimisant, voire éliminant ces temps morts et augmentant par là même l'efficacité de collection. Elles permettent également un traitement plus approfondi des signaux en y introduisant une analyse de la forme du signal, déterminant ainsi avec une grande précision son amplitude et son temps. Cette architecture est utilisée avec succès dans les expériences de recherche fondamentale en physique de particules. Le principe de base consiste à échan-

tillonner le signal de chacun des capteurs et à traiter immédiatement les informations acquises en temps réel. Une fréquence d'au moins 50 MHz semble raisonnable et compatible avec la longueur des signaux sortant des capteurs associés aux détecteurs (cristaux de LSO par exemple). L'avantage d'un tel concept est d'utiliser toute l'information contenue dans le signal par l'analyse de sa forme en amplitude et en temps sous forme d'un filtre digital, puis de traiter directement ces informations en logique combinatoire à une fréquence équivalente à celle de l'échantillonnage initial, limitant ainsi le nombre de combinaisons à quelques dizaines au maximum. Pendant ce temps les informations élémentaires numérisées sont stockées dans des mémoires tampons, dans l'attente de la décision rapide de garder ou d'éliminer cette configuration appelée « événement ». Ceci permet d'éliminer immédiatement toutes les informations ou événements inutiles comme les coïncidences fortuites ou hors champ humain et ainsi de simplifier considérablement les problèmes de traitement et transfert d'information. Cette technique de traitement en temps réel et sans temps mort appelée « pipeline » est aujourd'hui entièrement maîtrisée et systématiquement appliquée aux logiques de sélection et transfert des données des expériences de physique. Récemment, une sophistication supplémentaire a été nécessaire pour satisfaire les critères extrêmement ambitieux du « Large Hadron Collider » (LHC) du CERN pour lequel les contraintes de temps et de traitement rapide des données sont devenues encore plus sévères. Il semble évident que l'application d'un tel concept d'architecture peut se transposer et s'adapter sans difficulté de principe à l'électronique des TEP et autres imageurs. La seule contrainte supplémentaire est liée à la nature aléatoire des phénomènes de désintégration de la source. Une première analyse des performances actuelles des TEP permet d'estimer un gain possible d'un facteur 3 à 5 en efficacité, ce qui aurait un impact très important pour l'utilisation de ces TEP dans le futur. Côté clinique, cela permettrait de raccourcir la durée d'examen, de diminuer l'activité du traceur, et de réduire sensiblement les coûts d'exploitation. Par ailleurs l'augmentation de la sensibilité, de l'étendue dynamique et une meilleure résolution de l'image amélioreraient la qualité du diagnostic. De plus, cette architecture permet naturellement d'intégrer avec un maximum d'efficacité la technique de mesure de temps de vol de chacun des photons produits réduisant ainsi la fenêtre de coïncidence à son minimum théorique de l'ordre de 500 picosecondes.

Bien que cette technique du pipeline semble plus complexe et plus chère que celle du traitement conventionnel, les progrès de l'électronique de base (ASIC et FPGA) en intégration et coût permettent d'imaginer dans un avenir très proche des TEP médicaux entièrement basés sur ce concept. De même, les progrès en matière de communication et de réseau entre le système électronique et le système d'analyse (calculateur) ne sont plus des facteurs limitants au transfert rapide (1 Gbit/sec) des informations. Enfin la mise en parallèle des processeurs dans des ensembles d'ordinateurs PC bon marché (fermes de processeurs) permet de disposer aujourd'hui d'une puissance de calcul quasi illimitée.

Le système d'acquisition ne doit plus être un facteur limitant dans les performances en imagerie médicale comme c'est le cas aujourd'hui dans de nombreux systèmes commerciaux. Les développements et avancées technologiques en matière de composants électroniques et de calculateurs combinés à de nouvelles architectures devraient permettre d'atteindre les performances nécessaires pour les nouvel-

les générations d'imageurs médicaux tels que les TEP corps entiers. Ce passage de « l'état de l'art » à la réalité clinique demande cependant beaucoup de développements et d'adaptations.

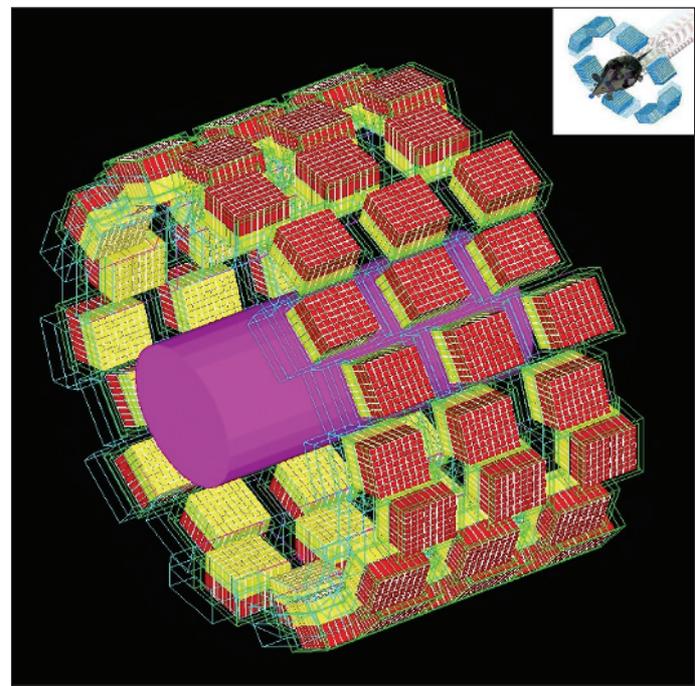
4-6 Programmes de simulation

La simulation par la méthode de Monte Carlo est un outil essentiel pour assister le développement de nouveaux détecteurs utilisés en imagerie médicale. La simulation de différentes configurations de détection est cruciale pour pouvoir prédire et optimiser les performances d'un système d'imagerie, valider de nouveaux algorithmes de reconstruction tomographique ou encore étudier les corrections à appliquer aux données.

De nombreux outils de simulation ont été développés pour aborder les problèmes de l'imagerie médicale avec des succès divers et variés. Par ailleurs, des outils génériques de simulation performants et versatiles ont été développés pour la physique des particules tels que Geant3 au CERN, EGS4 au SLAC, ou encore MCNP au Los Alamos National Laboratory. Plus récemment, le développement de Geant4 basé sur la technologie orienté-objet a permis d'inclure des outils performants de modélisation géométrique et de visualisation. C'est sur cette base qu'a été développée GATE, une plateforme de simulation écrite spécifiquement pour la modélisation de systèmes d'imagerie, qui permet de suivre les phénomènes dépendant du temps tels que mouvements de détecteurs, décroissances radioactives d'isotopes ou phénomènes de temps-mort (Fig-A12). Ce nouvel outil de simulation, développé, validé et documenté par la collaboration OpenGATE, qui regroupe une vingtaine de laboratoires de physique médicale et de physique des particules, est disponible en accès libre sur internet et est utilisé aujourd'hui par une communauté de plus de 200 chercheurs répartis dans le monde (<http://www.opengatecollaboration.org>).

L'avenir de cet outil de simulation dépendra fortement du rôle que jouera la simulation par la méthode de Monte Carlo en imagerie isotopique, et potentiellement dans d'autres disciplines comme la dosimétrie ou la radiothérapie, mais aussi de la faculté que la communauté des chercheurs en imagerie médicale aura à s'organiser pour assurer la maintenance et l'évolution de ce paquet software.

Fig-A12
Simulation du ClearPET® avec GATE
(Crystal Clear, UNIL)



4-7 Nouveaux algorithmes de reconstruction et de visualisation

Les données produites par les tomographes à transmission et à émission permettent essentiellement de construire des projections de l'image à reconstruire. Les images sont ensuite reconstruites à partir de ces projections par des méthodes de reconstruction tomographique. Deux approches différentes sont possibles pour aborder les problèmes de reconstruction tomographique. Une première approche analytique considère les projections mesurées comme des projections mathématiques parfaites. Dans ce cas, il est nécessaire de faire un certain nombre d'hypothèses de linéarité et de continuité que les données, bruitées, souvent incomplètes, auront parfois de la peine à satisfaire et pour lesquelles elles devront être corrigées dans la mesure du possible. Une seconde approche phénoménologique tente de modéliser au plus près le processus de mesure avec une matrice de probabilités qu'il s'agit d'inverser par des techniques algébriques itératives. Dans ce cas, il est également possible de prendre en compte la nature statistique des mesures et d'utiliser pour cela certains outils de la mécanique statistique (Fig-A13).

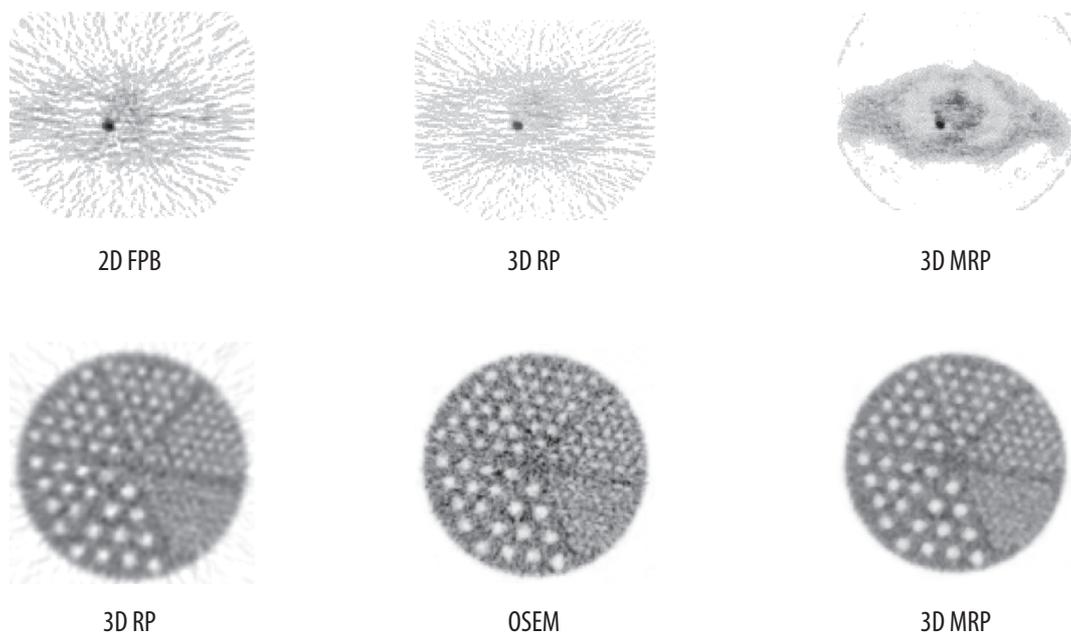


Fig-A13

[Différents méthodes de reconstruction itératives et analytiques
\(projet européen PARAPET\)](#)

Jusqu'à récemment, les reconstructions tomographiques effectuées en routine clinique utilisaient exclusivement des méthodes analytiques parce qu'elles sont généralement rapides et qu'elles jouissent de propriétés intéressantes comme par exemple des propriétés de linéarité qui rendent la compréhension des images et leur caractérisation plus aisée. Pour citer quelques exemples d'algorithmes analytiques exacts ou approximés, mentionnons les méthodes de rétroprojection filtrée (FBP), l'algorithme de reprojection 3D (3DRP) développé pour la reconstruction TEP 3D, l'algorithme redistribution de Fourier (FORE) qui exploite les propriétés des sinogrammes 3D dans l'espace de Fourier, ou encore l'algorithme de Feldkamp (FDK) pour la reconstruction tomographique à partir de projections coniques. Néanmoins, les algorithmes analytiques ont quelques désavantages dont le principal est la qualité médiocre des images à faibles statistiques de comptage, avec en particulier l'apparition d'artéfacts en étoiles qui résultent d'opérations de rétroprojection effectuées sur des projections très bruitées. En outre, l'utilisation de ces méthodes impose des contraintes strictes sur la géométrie des détecteurs qui doivent impérativement couvrir tous les angles de projection azimutaux autour du patient.

Les algorithmes basés sur une approche phénoménologique offrent plus de liberté à cet égard et surtout permettent de modéliser la reconstruction de données disposant de faibles statistiques de comptage. Ces méthodes itèrent un processus visant à optimiser une fonction objective comme par exemple la fonction de vraisemblance qui découle de la nature poissonnienne des données enregistrées par un tomographe. Dans ce registre, mentionnons l'algorithme de l'estimation du maximum de vraisemblance (ML-EM) et sa variante utilisant des sous-ensembles ordonnés (OSEM). Il est également possible d'exploiter le théorème de Bayes afin d'introduire une information a priori sur l'image à reconstruire. Dans ce cas, la fonction objective est pénalisée par une contrainte déterminée selon une propriété souhaitable ou désirable de l'image à reconstruire. Cette contrainte peut prendre par exemple l'expression d'une distribution de Gibbs faisant intervenir une description canonique, au sens de la mécanique statistique, des pixels de l'image. Une conséquence importante du processus d'itération est qu'il nécessite une énorme puissance de calcul. Fort heureusement, le développement de la grille permet à terme d'envisager d'importantes ressources de calcul massivement distribuées à cet effet. Il faut cependant noter qu'il est plus difficile de prédire le résultat d'un processus itératif que d'un processus analytique et que la simulation par la méthode de Monte Carlo est très souvent un élément essentiel pour étudier et optimiser ce type d'approche.

Notons finalement qu'une librairie de reconstruction tomographique est accessible sur internet : STIR (Software for Tomographic Image Reconstruction) (<http://stir.irsl.org>). Cette librairie est le fruit de deux projets européens successifs dédié à la reconstruction tomographique pour la TEP : HARMONY et PARAPET. STIR est écrite en C++ et profite de la modularité de la technologie orienté-objet. Elle permet d'aborder aussi bien les approches analytiques que les approches phénoménologiques (Fig-A14).

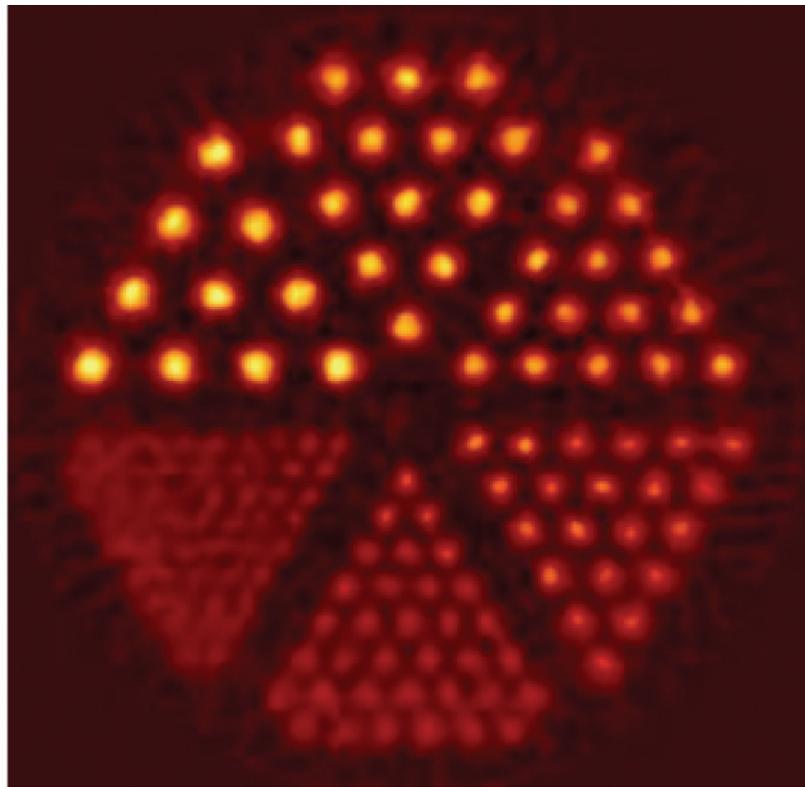
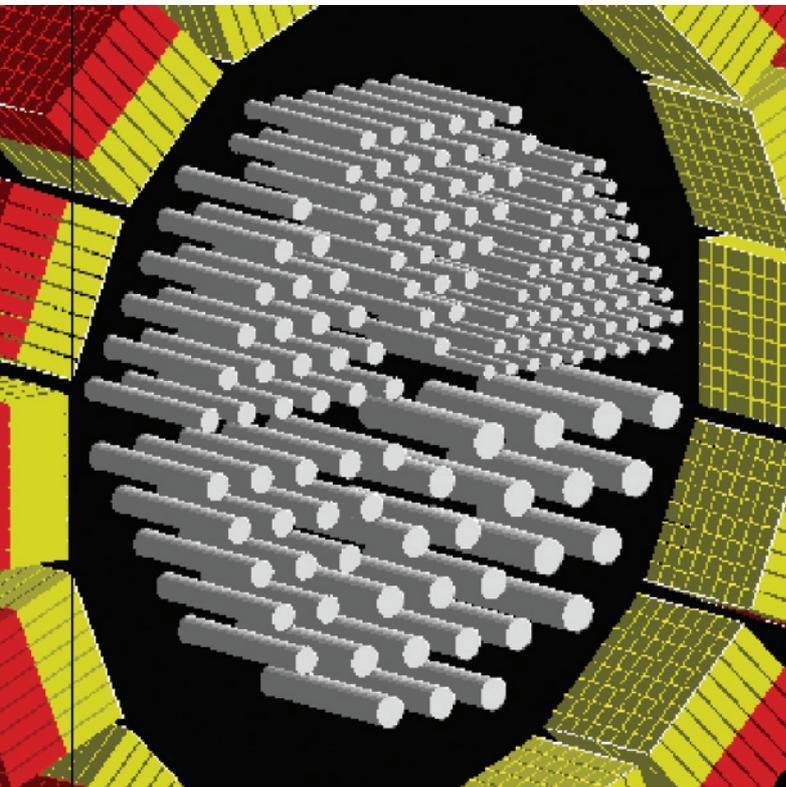


Fig-A14
Simulation d'un mini «phantom» Derenzo par GATE et sa reconstruction
(Crystal Clear, UNIL)

5- Réseaux existant en Europe

5-1 Initiatives ponctuelles

De nombreux organismes de recherche académique au niveau national ou européen se sont engagés, certains depuis longtemps, d'autres plus récemment, dans des politiques de transfert technologique pour valoriser leurs acquis scientifiques et techniques. Le domaine médical est une cible privilégiée de ces politiques du fait de l'impact de plus en plus important des nouvelles technologies dans la pratique médicale (clinique ou recherche) et d'une bonne image vis à vis du public qui a de plus en plus besoin d'être sensibilisé aux retombées sociétales de la recherche fondamentale.

L'industrie, par ailleurs, répond à une compétition toujours plus grande en focalisant ses investissements de recherche sur le moyen terme et a de plus en plus de mal à couvrir par elle-même les technologies émergentes. Pour explorer le potentiel de ces nouveaux domaines du futur elle s'appuie plutôt sur des partenariats public-privé au coup par coup.

On voit ainsi se développer des initiatives ponctuelles, sous la forme de contrats de recherche ou de consultation, impliquant le plus souvent de petites équipes très spécialisées, parfois sous-critiques, ou même des experts à titre individuel, sur des domaines techniquement très ciblés. Il en résulte une grande dispersion d'efforts, de nombreux doublons, une efficacité souvent limitée par la taille réduite des équipes, une absence à peu près totale d'évaluation, et une difficulté de coordination et de ciblage de ces activités à un niveau supérieur.

5-2 Efforts de regroupements nationaux, exemple de la France

5-2-1 Instrumentation

Les activités situées à la frontière entre la Physique, la Biologie et la Médecine connaissent depuis 2000 un véritable essor au sein de l'IN2P3 et du DAPNIA. Cette période aura en effet été marquée d'une part, par une forte implication des laboratoires et de leurs chercheurs pour le domaine et d'autre part, par une structuration progressive de ses thèmes de recherche.

L'IN2P3 et le DAPNIA possèdent de très sérieux atouts pour développer une interface de qualité avec la Biologie et la Médecine. Cela relève bien entendu de leurs compétences en instrumentation, en simulation, en électronique, et de la force de leurs services techniques qui sont autant d'éléments fa-

vorables au développement d'outils originaux et innovants pour les Sciences de la Vie. C'est le cas pour l'imagerie dont la dynamique relève en partie des progrès instrumentaux de la Physique Subatomique et des nouveaux composants développés dans le cadre de ses grands projets.

Les équipes de recherche d'une dizaine de laboratoires de l'IN2P3 ainsi que du DAPNIA se sont associées pour créer un Groupement de Recherche dont le thème principal concerne le développement de nouvelles approches méthodologiques pour l'imagerie biomédicale.

Le noyau dur de l'imagerie se situe autour des problèmes liés à la thérapie et à l'imagerie diagnostique, dans le domaine des pathologies les plus fréquentes : cancer, maladies cardio-vasculaires et neurologiques. Le dépistage précoce de maladies, en particulier dans le domaine du cancer, impose des progrès considérables dans l'imagerie médicale. Il s'agit donc de maîtriser des « systèmes médicaux » permettant d'associer les outils d'imagerie au diagnostic et à ceux de la thérapie pour contribuer à la mise en œuvre de stratégies plus performantes.

Les « systèmes médicaux » actuels sont très souvent issus de l'acquis de la recherche fondamentale en physique, associée à des développements technologiques importants. La radiographie par rayons X est d'invention ancienne mais toujours utilisée avec des instruments de plus en plus performants. Plus récent (1960–80) est le développement de l'IRM, universellement et abondamment utilisé, bel exemple d'application médicale de sciences allant de la physique quantique la plus fondamentale aux technologies de pointe, en passant par la physique nucléaire (RMN), la physique moléculaire et de la matière condensée. Les progrès technologiques considérables réalisés depuis pour le développement de ces disciplines permettent de prédire des avancées très significatives pour les nouvelles générations de « systèmes médicaux » qui concerneront aussi bien l'amélioration des éléments techniques que l'aspect de systèmes complets.

Pour les quatre années à venir, le but de ce Groupement est donc de consolider et de structurer les activités des équipes de recherche du DAPNIA et de l'IN2P3 travaillant à l'interface entre la Physique et les Sciences de la Vie (Biologie, Médecine, Radiothérapie) en faisant émerger des projets de développement communs.

Cette activité était jusqu'à présent essentiellement basée sur des partenariats locaux avec les milieux de la biologie et du médical et/ou parfois dans des programmes européens mais était insuffisamment soutenue par des structures nationales. Le groupement favorise l'ouverture vers des partenaires des Sciences du Vivant pour définir ensemble les priorités en matière d'imagerie (autres départements du CNRS, INSERM, CEA/DRT et DSV...). Il doit en outre constituer un forum pour l'ensemble des jeunes chercheurs de la discipline (en particulier les étudiants en thèse).

Le programme de travail s'appuie sur les compétences des équipes déjà engagées sur le terrain et s'articule autour de trois thèmes principaux :

1-Imagerie en médecine (diagnostic et thérapie)

Autour de ce thème se regroupent les recherches en cours en imagerie pour le diagnostic et la thérapie : l'imagerie TEP (optimisation de l'électronique et évolution vers le corps entier), l'imagerie multi-modale (corrélation de l'image tomographique fonctionnelle à l'image anatomique par combinaison TEP-CT ou SPECT/CT), les caméras TEP pour le contrôle dosimétrique en ligne en hadronthérapie, la scintigraphie (apport des méthodes de reconstruction à des fins quantitatives) et enfin l'imagerie per-opératoire (conception d'instruments exploitables en bloc opératoire).

2-Imagerie en biologie (imagerie métabolique et morphologique)

Ici, les développements pour l'imagerie *in vitro* couvrent différentes échelles allant du tissu animal (radioimageurs pour l'autoradiographie) à la cellule (induction de gènes et localisation subcellulaire par imagerie de fluorescence sous irradiation locale).

L'imagerie *in vivo*, petit animal en particulier, est basée sur le développement de techniques tomographiques à haute résolution spatiale : micro-TEP, micro-CT, micro-SPECT, le tout associé à des modèles animaux. Dans ce domaine également, l'imagerie multi-modale par combinaison micro-TEP/micro-SPECT/scanner à rayons X est en développement. La dynamique de ce thème s'est largement appuyée sur le programme CNRS interdisciplinaire Imagerie du Petit Animal. Enfin, nous pouvons citer les développements liés à la quantification et aux mesures cinétiques des substances radio-marquées utilisées en imagerie fonctionnelle.

3-Dosimétrie (instrumentation et modélisation de l'interaction rayonnement matière vivante)

L'imagerie médicale est étroitement liée au traitement, surtout dans les nouvelles approches en radiothérapie. La dosimétrie concerne alors le contrôle qualité associé aux différents traitements en radio- proton- et hadron-thérapie (dosimétrie ponctuelle et 3D *in situ*, dosimétrie des faisceaux, vérification des traitements en ligne par γ prompts ou production de ^{11}C ...). On peut ajouter la dosimétrie en ligne pour la radiologie interventionnelle (interventions sous contrôle radiologique X).

La modélisation micro- et nano-dosimétrique constitue la deuxième partie de ce thème. En radiothérapie, l'amélioration des techniques de planimétrie fait appel aux compétences en matière de modélisation de la physique nucléaire (sections efficaces, mesures de données biologiques et calcul) pour des modes d'irradiation de plus en plus complexes. Les modèles qui se développent actuellement sont de plus en plus « intégrés » et prennent en compte la structure des tissus ainsi que les différents méca-

nismes de réponse cellulaire à l'irradiation (effets de proximité, réponse adaptative etc.). Cette modélisation est couplée à des méthodes d'irradiation locale permettant la validation à différentes échelles avec l'approche cellulaire (irradiation de cellules en culture) et l'approche moléculaire (irradiation de molécules en phase gazeuse).



Les développements dans ces différents domaines s'appuient sur des techniques instrumentales communes et sur la mise en œuvre de méthodes de simulation Monte-Carlo aussi bien pour la conception de détecteurs que pour la modélisation de leur fonction de réponse nécessaire aux techniques innovantes de reconstruction tomographique. C'est également vrai pour l'expertise dans l'interaction rayonnement-matière qui constitue un lien étroit entre les équipes impliquées dans ce domaine. Les compétences en matière d'instrumentation pour la détection, d'électronique rapide, de systèmes d'acquisition, d'algorithmique de reconstruction et d'informatique médicale sont autant d'atouts pour cette activité comme d'ailleurs toute la méthodologie mise en place pour l'encadrement de projets et le contrôle qualité associé.

5-2-2 Biologie

Depuis 1998, un réseau de génopôles s'est progressivement constitué à l'initiative du gouvernement français, des collectivités territoriales et de l'Association française contre les myopathies. Reposant sur un concept original, ce réseau regroupe en un même lieu des laboratoires de recherche académique et privée, des entreprises de biotechnologies et des unités d'enseignement de haut niveau.

L'objectif des génopôles est de favoriser le développement d'une biologie à grande échelle et la création d'entreprises de biotechnologies afin de positionner la France en bonne place dans la compétition scientifique et industrielle internationale.

5-2-3 Médecine

La France a ouvert un grand chantier national de lutte contre le cancer sous l'impulsion du Président de la République le 14 juillet 2002. Le 16 janvier 2003, le Ministre de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées, le Professeur Jean-François Mattei, et la Ministre déléguée à la Recherche et aux Nouvelles Technologies, Claudie Haigneré ont rendu publiques les propositions élaborées par la commission d'orientation sur le cancer. Le 24 mars 2003, le Président de la République a présenté le Plan cancer, dont les propositions ont pour ambition de répondre aux besoins des patients, de leurs proches et des professionnels qui prennent en charge les personnes atteintes par cette maladie.

Sept cancéropôles ont été créés dans les ensembles régionaux ou inter-régionaux suivants : **Grand-Est, Grand-Ouest, Grand Sud-Ouest, Ile de France, Nord-Ouest, Provence-Alpes-Côtes-d'Azur et Rhône-Alpes. Leur action est coordonnée au niveau national par l'Institut National du Cancer (INCA).**

Les thèmes de recherche s'inscrivent autour des 3 axes mis en exergue dans les orientations du plan national de lutte contre le cancer :

- 1- Biologie et génomique fonctionnelle du cancer
- 2- Recherche clinique : innovations diagnostiques et thérapeutiques
- 3- Épidémiologie, sciences humaines et sociales

Sur le plan instrumental, l'imagerie animale et humaine est un support incontournable de cette recherche, ainsi que l'ont souligné l'ensemble des cancéropôles. C'est ainsi que l'axe numéro 2 : Concevoir de nouveaux outils diagnostiques et pronostiques associés au développement logique du cancer : conduire des essais cliniques originaux destinés à évaluer des stratégies thérapeutiques personnalisées, correspond tout à fait aux ambitions de Cerimed.

Nous avons d'ailleurs soumis un projet libre : Mise au point et évaluation clinique d'un détecteur à positrons dédié à l'imagerie mammaire.

5-3 Réseaux européens

Les constatations énoncées au § A5-1 ainsi que plusieurs incitations à la valorisation et aux transferts technologiques ont amené certains physiciens à s'organiser en réseaux internationaux et pluridisciplinaires et à établir des collaborations avec des équipes biomédicales pour appliquer les technologies développées pour les détecteurs de particules à l'imagerie médicale, construire des prototypes, les valider, et inciter les industriels à les produire commercialement.

5-3-1 Crystal Clear

Cette action de regroupement des efforts a été initiée par la collaboration Crystal Clear du CERN à Genève. Fondée en 1990 pour les besoins de la physique des hautes énergies, en particulier pour de nouveaux cristaux scintillateurs plus denses et plus rapides, cette collaboration internationale et pluridisciplinaire s'est orientée à partir de 1997 vers les applications médicales et s'est enrichie de plusieurs groupes spécialisés en imagerie médicale. Un réseau de contacts et de partenariat avec des groupes de biologistes et de médecins a par ailleurs été établi à l'échelle européenne afin de mieux définir les cahiers des charges et d'assurer une validation adéquate des technologies développées. Il s'agit au



départ d'une collaboration académique dont le fonctionnement et la gestion de la propriété intellectuelle sont régis par un accord de collaboration. Chaque institut membre est représenté dans un comité de gestion qui délègue un pouvoir exécutif à un comité de 6 personnes sous la direction du porte-parole de la collaboration. Les résultats obtenus sont partagés librement par les membres de la collaboration au niveau académique, mais les transferts industriels sont gérés par l'unité de transfert technologique du CERN. La composition de la collaboration est actuellement la suivante :

- CERN, Genève, Suisse
- Université de Lausanne, Suisse
- Université Claude Bernard, Lyon, France (Labos IPNL et LPCML)
- CREATIS, Lyon, France
- Université Libre de Bruxelles, Belgique
- Forschungszentrum Jülich, Allemagne
- LIP Lisbonne, Coimbra et Algarve, Portugal
- Institute for Nuclear Problems, Minsk, Biélorussie
- Institute for Physics Research, Ashtarak, Arménie
- Université Sungkyunkwan Séoul, Corée

Un certain nombre de laboratoires invités participent aussi à l'activité purement académique de la collaboration :

- Université de Sherbrooke, Canada
- Université de Valencia, Espagne
- Université Technique de Delft, Pays Bas
- Université Copernicus, Torun, Pologne
- CEA Saclay/Dapnia, France

Crystal Clear a par ailleurs établi un réseau de partenariat avec les groupes biomédicaux suivants :

- Plateforme « animage » du génopôle Rhône-Alpes
- Cancéropôle Rhône-Alpes-Auvergne
- Cancéropôle Provence-Alpes-Côte d'Azur
- Département de Chirurgie Oncologique, Centre Anti-Cancéreux Léon Bérard, Lyon
- Département de Pharmacologie, Université de Gent, Belgique
- Département de Médecine Nucléaire, Université de Gent, Belgique
- Département de Médecine Nucléaire, Université de Bruxelles, Belgique
- Zentrum für Medizin, Jülich, Allemagne
- Hôpital Garcia Orta, Service de Médecine Nucléaire, Portugal
- IBEB, Centre Universitaire de Biophysique et Engineering Médical, Portugal
- IBILI, Centre Universitaire d'Imagerie Médicale, Portugal
- CTNAS, Centre TEP, Coimbra, Portugal

Signalons enfin que la collaboration Crystal Clear a signé des contrats de développement avec la compagnie Bogoroditsk Technochemical Plant en Russie (CERN/ISTC #2039), l'Institut de Recherche Physique en Arménie (CERN/ISTC #A613), et avec la compagnie Photonics Materials Ltd. en Écosse (CERN K929/ETT/EP) pour la production de cristaux scintillateurs qu'elle a développés pour les applications médicales.

Un accord de licence a été aussi établi avec la compagnie RAYTEST en Allemagne (Licence Agreement CERN/K801/ETT) pour la commercialisation du ClearPET®, un TEP petit animal qu'elle a conçu et qu'elle a mis au point à travers 5 projets prototypes répartis en Europe et en Corée.

Des contacts industriels très étroits (dont certains devraient prochainement déboucher sur des accords de licence) sont aussi entretenus avec les compagnies suivantes :

- CPS/CTI (USA)
- Skyscan (Belgique)
- Johnson & Johnson (succursale Belge)
- Technimede (Portugal)
- Medasys (France)
- EFS Electronique, Givors, France
- Photonics materials (UK)
- Radiation monitoring devices (USA)
- Hamamatsu (Japon)

La base technologique de Crystal Clear s'appuie sur les cristaux scintillateurs pour lesquels elle détient un brevet (Fig-A15), les photodétecteurs de nouvelle génération comme les photodiodes à avalanche, l'électronique d'acquisition rapide et hautement intégrée, les outils informatiques de simulation et les algorithmes de reconstruction.

Outre le TEP petit animal déjà mentionné, Crystal Clear démarre un projet de développement et de validation d'une approche TEP pour la mammographie en collaboration avec le centre TEP de Coimbra (Portugal), l'hôpital universitaire de Gent en Belgique et le canceropôle Provence-Alpes Côte d'Azur.

[Fig-A15](#)
[Matrices de cristaux LSO/LuYAP éclairées en UV](#)
[avant leur montage dans le ClearPET®](#)
(Crystal Clear, CERN)



Par ailleurs la collaboration consacre d'importants efforts à l'amélioration des performances des TEP corps entier, en relation avec les industriels concernés. Certaines des nouvelles technologies proposées sont actuellement introduites à titre expérimental sur une machine de haute performance, le HRRT de la firme CPS/CTI, pour l'étude haute résolution du cerveau humain, dans le cadre d'une étude pour l'amélioration des TEP pour l'oncologie.

Parmi les principales réalisations concrètes de Crystal Clear il faut citer :

- l'initialisation et la coordination de la collaboration OpenGATE qui a développé la plate-forme de simulation GATE pour la médecine nucléaire basée sur les outils Geant4 issus de la physique des particules. Cette plate-forme d'accès libre a été officiellement ouverte au public en mai 2004 et a déjà été utilisée par plus de 200 groupes académiques et industriels dans le monde entier (<http://www.opengatecollaboration.org>) ;
- le développement, l'optimisation et la mise en place en collaboration avec l'industrie d'une technologie de production industrielle sur 3 sites en Russie, en Arménie et en Écosse d'une nouvelle famille de cristaux scintillateurs (LuAP et LuYAP), extrêmement denses et rapides, parfaitement adaptés aux exigences des machines TEP de nouvelles génération (Brevet international PCT/IB02/02176) ;
- la construction du ClearPET®, une machine TEP petits animaux (Fig-A16 et Fig-A17), adaptable de la souris au babouin, basée sur des technologies innovantes (phoswich de deux cristaux, dont le LuYAP pour une information sur la profondeur d'interaction, électronique « free sampling », etc.) qui est maintenant commercialisée par la firme Raytest en Allemagne (<http://www.raytest.de/>).

Fig-A16
Le ClearPET®

raytest

Spécifications

- Résolution spatiale
1,5 mm au centre
≤ 2 mm jusqu'à 30 mm
- Pic de sensibilité
> 4 %
- T_{cont} résolution
2 ns FWHM
- Résolution en énergie
< 30 % LYSO et LuYAP

TEP petit animal de haute résolution et haute sensibilité

Innovations

Cristaux
Double couche LYSO/LuAP en phoswich pour détermination de la profondeur d'interaction
Meilleure efficacité
Meilleure résolution spatiale

Electronique
Analyse de l'impulsion par échantillonnage en mode continu
Profondeur d'interaction
Fenêtre de coïncidence précise
Information par événements uniques

Conception modulaire
Ouverture variable
130 à 220 mm en moins de 5 mm
Rotation autour du champ de vue

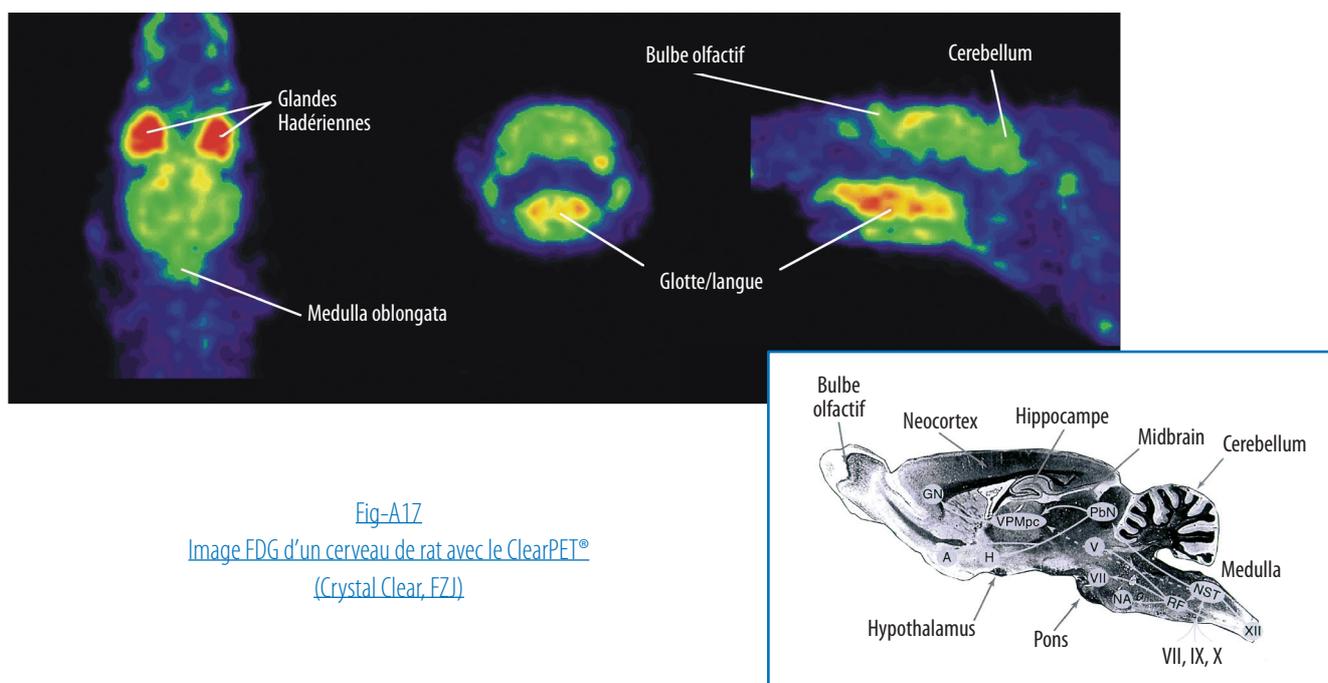


Fig-A17
 Image FDG d'un cerveau de rat avec le ClearPET®
 (Crystal Clear, FZJ)

5-3-2 EuroMedIm

En s'appuyant sur la dynamique de fédération des ressources pluridisciplinaires initiée par Crystal Clear dans le domaine de l'imagerie TEP, le CERN a décidé de soumettre le projet **EuroMedIm** dans le cadre du 6ème programme cadre pour la recherche et le développement (6ème PCRD). Cette proposition de réseau d'excellence N° 5299 a été soumise dans le programme : LIFESCIHEALTH sous le titre :

Integration of R&D, prototyping and clinical validation to develop innovative multimodal molecular imaging devices for non-invasive methods in diagnostics and therapeutic monitoring of major diseases.

L'évaluation du comité d'experts a placé cette proposition en deuxième position dans cet appel à propositions ; ce projet ne sera donc vraisemblablement pas financé par Bruxelles, mais le réseau existe et a permis de renforcer considérablement et d'élargir l'action déjà entreprise par Crystal Clear.



Les principaux acteurs en sont :

Pour les aspects médicaux

- GEIE-link : Groupe Européen d'Intérêt Economique—réseau pour le cancer. Y sont notamment associés le Centre anticancéreux Léon Bérard de Lyon, l'Institut Curie et l'Institut Gustave Roussy
- Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) DE Heidelberg
- University and PET centre of Manchester
- Karolinska Institute (Stockholm)
- Université Claude Bernard (Lyon)

Pour les aspects techniques

- le CERN, Europe
- le CEA, France
- le CNRS-IN2P3, France
- L'Université Libre de Bruxelles, Belgique
- Forschungszentrum Jülich GmbH, Allemagne (FZJ)
- Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Suisse (EPFL)
- Laboratório de Instrumentação e Física Experimental de Partículas, Portugal (LIP)
- Università di Pisa, Italie
- Soltan Institute of Nuclear Studies, Pologne (SINS)

Pour les aspects industriels

- Real Time Radiography (Israël)
- Raytest (Allemagne)
- Photonics Materials Ltd. (UK)
- Mirada Solutions Ltd. (UK)
- Ideas ASA (Norvège)

Un des objectifs de ce projet est de contribuer à la création au niveau européen d'un **centre d'excellence en imagerie isotopique et multimodale**, qui regrouperait les compétences techniques et médicales nécessaires au développement de ces techniques d'imagerie, en partenariat avec l'industrie. Il est prévu d'y associer un système de formation en liaison avec des universités et écoles d'ingénieurs et en synergie avec l'industrie, afin de préparer un personnel spécialisé pour l'exploitation et les développements futurs de cette instrumentation. L'absence de subvention immédiate de Bruxelles, qui a souligné par ailleurs l'intérêt scientifique de cette proposition, ne remet pas en cause cette finalité qui est l'objet du programme Cerimed.

5-3-3 Réseaux médicaux, sociétés européennes traitant de problèmes d'imagerie

EANM

Les médecins nucléaires européens se sont regroupés dans une société savante : European Association of Nuclear Medicine dont les missions sont de :

- faire progresser le développement de la recherche et de l'enseignement en Médecine Nucléaire au profit de la santé publique ;
- promouvoir et de coordonner à travers l'Europe et au-delà, les discussions, les échanges d'idées issus des résultats liés à l'utilisation des sources radioactives non scellées ou des nucléides stables en médecine tant pour le diagnostic que le traitement, la recherche et la prévention des maladies ;
- mettre à disposition une structure permettant la diffusion large des derniers résultats concernant le champ de la médecine nucléaire et ses applications.

L'EANM a été créé en 1985 à partir de la Society of Nuclear Medicine Europe et l'European Nuclear Medicine Society. L'association reflète à ce jour les caractéristiques des 2 sociétés-mères : un forum pour ses membres et un « chapiteau » pour les sociétés des pays membres lors des réunions de l'assemblée des délégués.

L'EANM est une association à but non lucratif dont le siège est à Vienne en Autriche. Elle compte plus de 3000 membres, médecins, physiciens, pharmaciens, techniciens et toute personne travaillant en Médecine Nucléaire et domaines s'y rattachant.

OECI

L'Organisation of European Cancer Institute est une organisation non gouvernementale, fondée à Vienne en 1979 et dont le siège est à Genève. Ses objectifs principaux sont d'améliorer la communication et les collaborations entre les instituts de cancer européens, de promouvoir et renforcer les centres dédiés au cancer en Europe dans le but de réduire l'incidence et la mortalité du cancer et d'accompagner les patients cancéreux. Trois priorités ont été définies à ce jour :

- 1- Accréditation des centres Cancer
- 2- Recherche transversale
- 3- Guides de bonnes pratiques cliniques

6- Contexte économique et industriel

6-1 Marché actuel et projections¹

Le marché de l'imagerie médicale était estimé en 2002 à **14 milliards de \$ avec une projection à 18 milliards de \$ en 2007**. Cela inclut l'équipement d'imagerie, qui représente environ 75 % de ce secteur, et les produits associés, pour les 25 % restant. C'est aussi un domaine qui connaît des changements très rapides. Les impressionnants progrès des technologies génériques utilisées dans les systèmes d'imagerie, une certaine compétition entre les différentes modalités, l'évolution de la demande, avec en particulier l'émergence de nouvelles approches thérapeutiques liées aux progrès de la biologie moléculaire et au décryptage du génome humain, tous ces facteurs, associés à l'adaptation constante des politiques de santé aux besoins reconnus, mais aussi d'une certaine façon à la demande du public, contribuent à faire évoluer rapidement le paysage et demandent aux différents acteurs de l'imagerie une forte réactivité. La synergie entre l'imagerie et l'industrie pharmaceutique, par le biais notamment de l'imagerie moléculaire, se fait par ailleurs chaque jour plus importante.

Les fusions, les acquisitions, l'apparition de nombreuses niches sont les signes évidents d'un marché très actif et évolutif. Les deux événements de grande ampleur les plus récents ont été l'acquisition par General Electric Medical en 2004 du géant pharmaceutique Amersham, ainsi que le rachat en 2005 de CPS et CTI par Siemens.

Les **Rayons X (RX)** représentaient la majorité du marché imagerie « en valeur » pour un total de **4,5 milliards de \$** en 2002, suivi par la modalité des ultrasons (3 milliards \$). La médecine nucléaire ne représentait en 2002 qu'un segment de 1 milliard de \$, mais avec le taux d'évolution de loin le plus rapide (30 % par an), puisqu'il atteint 2 milliards de \$ en 2005. Le deuxième segment quant à la croissance est celui du PACS (Picture Archiving and Communication Systems) avec un taux de 15 % par an. La répartition par segment est présentée ci-après (données de 2002) (Fig-A18).

¹ Source : CEA/BEM-2002

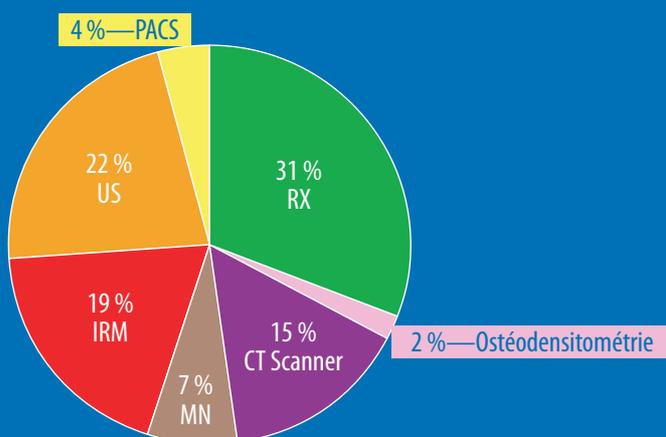


Fig-A18

Répartition des marchés des différents segments d'imagerie (avec la permission du CEA)

L'analyse de ce marché doit aussi être faite en volume, c'est à dire en nombre d'équipements installés et/ou en nombre d'examens/an car les appareils ayant des coûts très différents, la vision en valeur ne donne qu'une vision partielle de la situation.

- **Les examens les plus nombreux** sont de loin **les RX** : environ **70 % des examens** sont aujourd'hui réalisés avec des RX, soit plus de 400 millions d'examens par an, à comparer à 25 millions d'examens en médecine nucléaire dans le monde. Il faut noter toutefois une tendance à la stagnation, voire à la diminution des examens X au profit notamment de l'imagerie nucléaire. Une première forte poussée de cette dernière a commencé dès l'autorisation par la FDA (Food & Drug Administration aux USA) des examens TEP avec FDG en oncologie, suivie de l'acceptation de leur remboursement par les compagnies d'assurance. Une deuxième accélération a eu lieu en 2003 avec la mise sur le marché des machines combinées TEP-CT, qui permettent en un seul examen d'obtenir une image corps entier du patient à la fois anatomique et fonctionnelle. Une troisième avancée importante pourrait se manifester avec l'autorisation d'utiliser l'imagerie TEP pour le dépistage et le suivi des maladies neurodégénératives comme c'est déjà le cas pour la maladie d'Alzheimer aux États-Unis.
- **Les appareils les plus vendus** par an sont **les appareils à ultrasons** (environ 25'000 en 2002, utilisés majoritairement pour l'obstétrique car les plus sûrs pour le patient) suivis par les appareils à RX, loin devant des modalités beaucoup plus coûteuses et spécifiques comme l'IRM (1000 à 1200/an), les scanners (3000 à 3500/an) ou la TEP (autour de 150/an mais en forte croissance). Toutes ces données sont de 2002, mais il faut savoir qu'il s'est vendu plus de 400 TEP-CT en 2004, la plupart étant en fait des machines TEP-CT multimodales. Il y a actuellement (mi-2005) environ 1000 machines TEP-CT installées dans le monde.
- En général, **le renouvellement** de l'équipement se fait **après 5 et 10 ans** ce qui permet d'estimer un taux de ventes annuelles minimum autour de 10 % à 20 % du parc installé.

Le marché mondial croît **autour de 5 à 6 % par an**. Il est très dépendant de l'évolution des dépenses de santé, du vieillissement de la population, de l'augmentation de la durée de vie et de la demande des patients pour des soins de plus en plus précoces et préventifs. C'est une croissance qui est assez régulière sur les 5 dernières années et que l'on projette volontiers identique pour les 5 prochaines années.

Par contre **les taux de croissance varient selon les modalités**, les segments en forte croissance sont aujourd'hui :

- **les RX à détecteurs numériques (RXN)** qui progresseront de 40 % en moyenne sur les 5 prochaines années et remplaceront certains équipements conventionnels en rayons X. Les estimations à 5 ans du segment des RXN varient entre 500 M\$ et



2 milliards de \$, mais un équipement en radiographie numérique est encore très cher aujourd'hui (environ 600 000\$, soit 3 à 4 fois plus qu'un équipement traditionnel si l'on compare simplement le budget initial d'investissement) ;

- **le TEP**, bien qu'encore à ses débuts, affiche aussi des taux de croissance moyens sur les 5 prochaines années d'environ 30 %, croissance stimulée par les découvertes de nouveaux marqueurs radiopharmaceutiques et l'augmentation des cancers ;
- **le PACS** a une croissance liée au développement de la numérisation et des systèmes d'information médicale autour de 20 %/an.

La croissance par segment est **très dépendante des politiques de santé** et plus spécifiquement des conditions de remboursement d'un examen et c'est ainsi par exemple que l'ostéodensitométrie est remboursée dans de nombreux pays (Allemagne, Japon, Espagne, Belgique...) mais n'est pas remboursée aujourd'hui en France et la décision de son remboursement dans une politique de prévention des risques peut faire croître le segment de l'ostéodensitométrie en France. De même le TEP est remboursé aux États-Unis pour certains examens ce qui a pour conséquence de favoriser le développement de cette modalité.

Malgré les révolutions technologiques apparues depuis 20 ans (scanner en 1980, IRM en 1983, RX numériques et scanner multicoupes en 1998, TEP pour l'oncologie en 1999), **aucune modalité n'a vraiment disparu et ne devrait disparaître complètement** car chaque modalité apporte une spécificité scientifique ou technique et/ou un avantage technico-économique (ultrasons par exemple).

Les acheteurs hospitaliers sont aussi de plus en plus demandeurs **d'une offre de « solution globale »** chez un même fournisseur tant pour rationaliser leur achat que pour assurer une compatibilité entre les matériels.

Devant ces conditions (croissance globale modérée de 5 % mais avec de fortes disparités entre modalités, fort impact des révolutions technologiques à coût élevé, offre globale), les enjeux stratégiques pour les grands acteurs du domaine peuvent se décliner ainsi :

- être présent sur toutes les modalités, incluant le développement très rapide des logiciels de stockage et de traitement de l'image obtenue ;
- continuer à développer de nouvelles technologies en s'associant avec des centres de recherche d'excellence ;
- croître de façon profitable (beaucoup de petites sociétés étaient en situation financière très fragile en 2000/2001) en gagnant de la part de marché par acquisitions ou alliances (les acquisitions/alliances récentes développées plus loin en témoignent).

6-2 La situation dans le monde, en Europe et en France

La répartition du marché de l'imagerie médicale dans le monde est restée à peu près constante au cours de la dernière décennie, soit environ 60 % aux USA, 30 % en Europe, 10 % au Japon. Il faut toutefois noter un frémissement récent, mais important dans toute l'Asie, la Chine ayant notamment décidé de lancer un grand programme national dans ce domaine.

La répartition géographique est une indication moyenne toutes modalités confondues. Elle varie selon les modalités : l'échographie par exemple est plus représentée en Europe qu'aux USA. Au sein même de l'Europe, de grosses disparités selon les équipements sont visibles. On comptait par exemple 10 TEP au moment du démarrage du Plan Cancer en France contre 86 en Allemagne. Cette situation évolue rapidement, le Plan Cancer ayant prévu dans un premier temps l'acquisition d'un TEP par million d'habitants, chiffre revu récemment à la hausse avec 75 machines, soit une pour 800'000 habitants. De la même façon 137 nouveaux IRM et 183 scanners CT ont été installés en 2003-2004. À des degrés divers des efforts sont consentis par l'ensemble des pays européens pour rattraper leur retard d'équipement par rapport aux États-Unis, avec toutefois d'importantes disparités entre pays. L'équipement RX est vieillissant en Europe et l'Europe reste très en retard par exemple par rapport aux USA sur les équipements IRM et TEP. Globalement, ce marché est présent dans les économies dites « développées » et dominé par les acteurs industriels issus de ces mêmes économies.

Le marché mondial est dominé aujourd'hui par **3 grands acteurs qui détiennent plus de 75 %** du marché : GE Medical Systems (US), Siemens (Allemagne) et Philips/Marconi (Hollande), le reste étant partagé par des petites sociétés sur un créneau technologique spécifique : Hologic sur les détecteurs numériques, DMS-Appelém sur l'ostéodensitométrie, Aloka sur l'ostéodensitométrie et les ultrasons. Les 3 grands sont présents aujourd'hui sur toutes les modalités de l'imagerie et se disputent âprement les premières places. Certains japonais ont aussi une place sur ce marché, même s'ils sont restés « en dehors » des récentes fusions/acquisitions : Toshiba arrive en 4e position suivi par Hitachi, Aloka et Shimadzu.

Il faut toutefois noter que les grands industriels européens précédemment cités (Siemens et Philips) ont, pour des raisons stratégiques, négligé le segment de l'imagerie isotopique au cours de la dernière décennie, et se sont d'avantage investis dans les scanners CT et l'IRM. Il n'existe par ailleurs pratiquement plus aucune activité de PME dans ce secteur en Europe. Les formidables perspectives de la génomique et de l'imagerie moléculaire ont amené Siemens et Philips à revoir récemment leur stratégie. Ils tentent aujourd'hui de revenir sur ce segment délaissé, mais ce mouvement ne s'opère pour l'instant que par le biais de filiales américaines, ADAC pour Philips et CPS/CTI pour Siemens. Il serait souhaitable que l'Europe puisse participer plus directement à ce mouvement, d'autant qu'elle dispose des compétences requises dans l'ensemble des domaines concernés. Cette augmentation d'activité autour de l'imagerie moléculaire devrait d'ailleurs s'amplifier, et les rapprochements entre grands groupes d'imagerie et de pharmacie (General Electric-Amersham par exemple) laissent présager des changements de stratégie importants qui résultent de perspectives commerciales attractives.



Depuis quelques années on assiste à une **concentration très forte** dans le domaine de l'imagerie en général, mais plus particulièrement dans les secteurs associant imagerie moléculaire, génomique et protéomique. Parmi les acquisitions les plus significatives constatées ces dernières années, on peut citer :

General Electric Medical (GEM) a acheté successivement :

- Lunar (US) : ostéodensitométrie
- Magnex (UK) : IRM
- Sopha Medical (France) : MN (accélérateurs)
- Kretztechnik (All.) et Echotech (All.) dans les ultrasons
- plus récemment Imatron (US) dans le scanner EBT (+ Positron dans MN)
- Amersham (pharmacie)

Philips a acheté :

- Marconi (US) : principalement CT et MN
- ADAC (US) : MN
- Agilent (US) : ultrasons et PACS.
- HCS (US) : ultrasons et HIS

et **Siemens** a acheté :

- Acuson (US) : ultrasons
- SMS (US) : HIS
- CPS (US) : TEP et TEP-CT
- CTI (US) : cristaux, cyclotrons, radiopharma

Autour de ces acquisitions, ce qui caractérise ce marché, c'est **la multitude d'accords et partenariats tant sur le point de la R&D, de l'OEM ou de la distribution**. Parmi les partenariats les plus significatifs, on peut citer : Toshiba et Siemens pour les gammas caméras, Swissray et Marconi pour la distribution sur le marché américain, Hologic et Siemens pour la distribution en ostéodensitométrie et les développements en mammographie numérique...

GEMS est de loin le numéro 1 avec en 2002 un **chiffre d'affaire total de 7600 M\$,** suivi de **Siemens avec 4700 M\$, et du groupe Philips Marconi qui totalisait en 2002 un chiffre d'affaire de 4500 M\$.**

On peut estimer que GEMS est leader sur le CT, l'IRM et la médecine nucléaire. Philips domine les ultrasons et Siemens les RX au niveau mondial. Le graphe suivant permet de visualiser les parts de marché des principaux acteurs au niveau mondial (données de 2002) (Fig-A19).

La France, pendant très longtemps en fort déficit d'équipements est en train de rattraper ce retard à travers des initiatives d'envergure, comme le Plan Cancer. Cela profite toutefois essentiellement aux grandes compagnies américaines leader du marché de l'imagerie. La seule société à capitaux français qui fabrique des systèmes « complets » d'imagerie est la **société DMS-Apelem**, PME de 27 M€ en forte croissance (+17 %). Par contre la France a une activité de fabrication des équipements d'imagerie par des sociétés étrangères: RX et mammographie à Buc par GEMS, médecine nucléaire par GEMS, ultrasons par Kontron (groupe CharterHouse). Il faut aussi mentionner quelques grandes sociétés qui sont fournisseurs des acteurs de l'imagerie: **Saint Gobain** pour les détecteurs, **Photonis** pour les photodétecteurs, **Trixell** à Moirans ou **Thales** pour les tubes de RX.

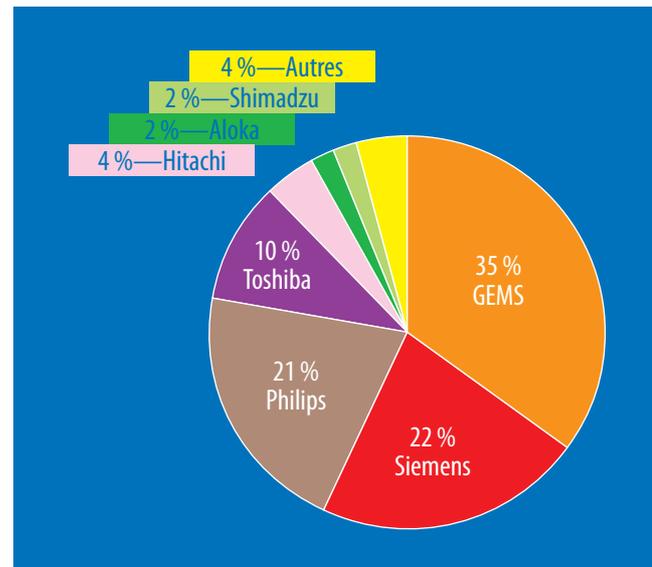


Fig-A19

Parts de marché des principaux acteurs de l'imagerie
(avec la permission du CEA)

6-3 Synergies existantes entre industriels et physiciens

Des réseaux académiques impliqués dans des activités de transfert technologique vers le médical tels que la collaboration Crystal Clear ont établi de nombreuses relations industrielles, tant pour les besoins des développements génériques en amont, que pour la valorisation aval de leurs travaux.

C'est ainsi que Crystal Clear a signé des contrats de développement avec la compagnie Bogoroditsk Technochemical Plant en Russie (CERN/ISTC #2039), l'Institut de Recherche Physique en Arménie (CERN/ISTC #A613), et avec la compagnie Photonics Materials Ltd. en Écosse (CERN K929/ETT/EP) pour la production de cristaux scintillateurs qu'elle a développés pour les applications médicales.

Un accord de licence a été aussi établi avec la compagnie RAYTEST en Allemagne (Licence Agreement CERN/K801/ETT) pour la commercialisation du ClearPET®, un TEP petit animal qu'elle a conçu et qu'elle a mis au point à travers 5 projets prototypes répartis en Europe et en Corée.

Par ailleurs des contacts étroits ont été établis avec les compagnies suivantes :

- CPS/CTI (USA)
- Skyscan (Belgique)



- Johnson & Johnson (succursale Belge)
- Agfa-Gevaert (Belgique)
- Technimed (Portugal)
- Medasys (France)
- EFS Electronique, Givors, France
- Photonics materials (UK)
- Radiation monitoring devices (USA)
- Hamamatsu (Japon)

D'une façon générale, la mise en perspective industrielle de cette action de transfert technologique passe par une bonne identification des besoins des utilisateurs, qui sont ici les médecins et les acheteurs des services hospitaliers. On peut classer leurs besoins en 5 grandes familles :

- 1- **L'amélioration de la productivité des équipements et la diminution des coûts d'imagerie.** Cela passe entre autre par la diminution du temps d'examen, la mise en réseau et le stockage de l'information obtenue sur les équipements.
- 2- **L'amélioration de la précision du diagnostic et la détection précoce des pathologies,** souci relayé par les patients. Cela passe par une image de meilleure qualité, la possibilité de fusionner les modalités, le traitement et le séquençage des images, le diagnostic à distance avec le conseil de praticiens experts et aussi les logiciels d'aide au diagnostic pour le praticien.
- 3- **Le confort du patient et l'ergonomie des équipements,** qui passe par la diminution des doses, qui est une préoccupation constante et la diminution du temps d'examen, le souhait d'avoir des équipements plus compacts mais aussi transportables « près du patient » et enfin le développement de méthodes non invasives.
- 4- La possibilité de **suivre l'efficacité du traitement et de la thérapie.** Cela passe par la quantification des images et la possibilité d'un screening très précis
- 5- Le développement d'outils **d'aide à la thérapie,** aux gestes médico-chirurgicaux. Cela passe par le développement de l'imagerie dynamique et interventionnelle.

Les évolutions technologiques majeures sur ces dernières années ont permis aux industriels de commencer à répondre à ces besoins, particulièrement dans les domaines suivants :

- le développement de la **radiologie numérique,** favorisé par l'explosion de la mémoire des ordinateurs et la capacité à traiter les images. Elle offre une image quantitative que l'on peut traiter, transmettre, stocker, qui supprime les supports de film et qui répond ainsi au souci de productivité, de diagnostic plus précis et plus rapide, de diminution de la durée d'examen. Les principales applications qui se sont développées sur

la radiographie numérique sont le dentaire, la mammographie et le pulmonaire. Ce développement a eu pour conséquence d'entraîner l'explosion des logiciels et stations de travail de PACS, le développement de logiciels d'aide au diagnostic et les débuts de la télé-médecine : diagnostic à distance (évite les déplacements dans les régions isolées et/ou confirme un diagnostic par un spécialiste) ;

- **les modalités 3D** : elles sont apparues en 1998 avec l'arrivée des scanners multicoups et apparaissent dans les ultrasons (application obstétrique) et dans les IRM. Elles répondent au besoin d'un diagnostic toujours plus précis via une meilleure qualité d'image ;
- **la fusion des images anatomiques et fonctionnelles** : c'est principalement la révolution de la fusion du TEP et du CT en oncologie qui permet non seulement un meilleur diagnostic plus précoce mais aussi la simulation pour la radiothérapie et le planning préopératoire.

Pour les années à venir, un certain nombre de verrous technologiques ne pourront être efficacement surmontés que par le biais d'une synergie encore plus étroite entre tous les acteurs concernés, développeurs et utilisateurs, et en particulier entre physiciens et industriels de l'imagerie. Ces enjeux technologiques se dessinent autour des dernières révolutions technologiques et on peut les classer en 4 catégories :

- **le « tout » numérique** : le développement de la radiologie numérique va se poursuivre et s'accélérer et on devrait voir apparaître des systèmes toujours plus perfectionnés et précis de diagnostic assisté par ordinateur, l'apparition de stations de travail toujours plus ergonomiques et conviviales pour le praticien, de nouvelles générations de détecteurs et le développement de plates-formes standardisées combinant toutes les applications ;
- **l'imagerie 4D** : après l'imagerie 3D, on va voir se développer l'imagerie 4D (imagerie dite « dynamique ») qui tient compte du mouvement des organes (besoin particulièrement sensible dans l'imagerie des poumons et du cœur) et qui permet des études pharmacocinétiques. Cela passe par des travaux poussés sur *l'acquisition et la reconstruction des images avec la compensation du mouvement* qui impliquent un travail tant sur les logiciels d'algorithmes que sur les détecteurs. Le développement de l'imagerie 4D favorisera aussi le développement de la robotique chirurgicale et du guidage du geste opératoire, le planning de la radiothérapie. Ces développements nécessiteront une collaboration étroite entre compétences multiples : informaticiens, physiciens et spécialistes de l'électronique ;

- **l'imagerie moléculaire** : elle apparaît depuis le début du XXI^{ème} siècle suite au progrès de recherche dans la médecine nucléaire, les biotechnologies et surtout suite à la compréhension toujours plus fine du génome : on cherche à lire l'information marquée sur la cellule de l'homme grâce au développement de nouveaux marqueurs permettant de pouvoir détecter une pathologie avant même l'apparition des symptômes. Cela aura pour conséquence de miniaturiser les plates-formes d'imagerie pour explorer l'animal. Ces plates-formes d'imagerie spécialisées pour l'imagerie du petit animal vont se développer pour accélérer le développement de nouveaux médicaments mais aussi faire progresser la recherche dans l'évaluation de nouveaux radio pharmaceutiques. Les partenariats signés fin 2001 par GEMS, numéro 1 mondial de l'imagerie, avec Smith Kline et avec Amersham, suivis du rachat d'Amersham par GEMS en 2004 sont l'illustration de cette tendance déjà bien visible. Ces développements nécessiteront le travail en équipe d'experts aux compétences très variées : biologistes, physiciens, électroniciens, pharmaciens ;
- **nouvelles modalités** : on voit apparaître des publications sur de nouvelles modalités : *l'optique* (infrarouge, spectroscopie IR du cerveau, développement de la société Imaging Diagnostics Systems sur le MOPI-Medical Optic Imaging, laser, . . .) et le *thermique*.

L'IRM peut faire l'objet de nouvelles évolutions et semble aussi ouvrir de nouvelles perspectives : champ plus élevé, spectroscopie in vivo. . .

La fusion des modalités, si son développement continue, peut s'orienter vers la fusion d'un seul appareil et donc d'un seul détecteur. Il y a là en particulier un champ d'investigation immense qui ne pourra être couvert que par un partenariat à grande échelle et très bien organisé entre recherche publique et privée.



B-Le programme Cerimed

1- Objectifs

1-1 Regroupement des compétences pluridisciplinaires sur un même site

L'objectif du programme Cerimed est de promouvoir la mise en synergie de différentes disciplines scientifiques pour développer, en liaison étroite avec l'industrie, une nouvelle génération de systèmes d'imagerie moléculaire de haute sensibilité et de très bonne résolution spatiale et temporelle, présentant en outre de vraies capacités multimodales et multifonctionnelles. Le but est d'accéder de façon précise, rapide et quantitative à l'établissement d'une véritable carte d'identité des maladies majeures par des approches non invasives, et de contribuer ainsi à une meilleure prise en charge des patients, au niveau du dépistage, du diagnostic et du traitement, avec un impact évident sur le coût humain et financier de ces maladies pour la société. Cette approche doit être aussi dynamique et interactive que possible entre les développeurs de systèmes d'imagerie et les utilisateurs, les progrès technologiques ouvrant de nouvelles possibilités d'investigation et de recherche pour les médecins et les biologistes, qui génèrent elles-mêmes des besoins supplémentaires et plus spécifiques au niveau de l'instrumentation.

Un aspect très caractéristique du développement d'une instrumentation de haute technologie, comme celle de l'imagerie médicale, est lié à la très grande diversité et à la complémentarité des compétences à mettre en œuvre pour apporter des contributions significatives. Il faut noter que l'innovation émerge souvent à l'interface entre différentes disciplines. Une conséquence directe de cette situation est que l'industrie, dont les investissements se reportent de plus en plus de la recherche sur le long terme vers le développement sur le moyen terme, a besoin de s'appuyer sur une recherche de type académique pour explorer les possibilités technologiques du futur dans des domaines extrêmement variés qu'elle ne peut évidemment pas tous couvrir.

L'histoire a abondamment démontré l'intérêt qu'il y avait à rassembler sur un même campus, ou tout au moins dans une même région, l'ensemble des compétences nécessaires à la réalisation de grandes ambitions technologiques. Les exemples de la Silicone Vallée, du MIT, et plus proche de nous du MINATEC à Grenoble ou du pôle aéronautique à Toulouse sont significatifs à cet égard. La notion de pôle de compétitivité ne répond pas à une autre exigence.

C'est dans cet esprit que se met en place sur le campus de l'Université de Stanford aux États-Unis et avec le support du National Institute of Health (NIH) un centre de développement en imagerie moléculaire, BIOX, sous l'impulsion de Sam Gambhir, dont Cerimed se veut le contrepoids européen, avec un accent additionnel sur l'instrumentation.

L'innovation dans le domaine de l'imagerie est très souvent issue du monde de la physique. Plusieurs lauréats du Prix Nobel de physique ou de physiologie et médecine étaient en fait des physiciens qui ont été récompensés pour des découvertes qui ont eu un impact majeur pour l'imagerie médicale. Tel a été le cas pour Röntgen qui obtint le premier prix Nobel de physique en 1901 pour sa découverte des rayons X, pour Alan MacLeod Cormack et Sir Godfrey Newbold Hounsfield, lauréats du prix Nobel de physiologie et médecine en 1979 pour avoir établi les bases de la tomographie assistée par ordinateur, ainsi que pour Félix Bloch et Edward M. Purcell (prix Nobel de physique en 1952) et plus récemment Sir Peter Mansfield et Paul C. Lauterbur (prix Nobel de physiologie et médecine en 2003) pour leurs contributions essentielles dans le domaine de la résonance magnétique nucléaire. Il faut aussi mentionner G. Charpak (prix Nobel de physique en 1992), inventeur des chambres à fils qui ont trouvé de nombreuses applications dans le domaine médical. Mais au delà des grands principes de physique nucléaire, de physique du solide, d'optique ou de physique ondulatoire qui sous-tendent les différentes modalités d'imagerie, la mise en œuvre de systèmes complexes et hautement intégrés fait appel à une combinaison de compétences dans des domaines très variés, ainsi qu'il apparaît dans le § A4. Des experts en physique des matériaux, photonique, micro et nanotechnologies, électronique analogique fortement intégrée et à bas bruit, architectures d'acquisition digitale de données intelligentes et extrêmement rapides, création de logiciels de simulation, d'acquisition d'énormes quantités de données, de reconstruction et de traitement d'images, de base de données distribuées, ainsi que des spécialistes d'ingénierie pour intégrer tous ces systèmes de façon harmonieuse, doivent mettre en commun leur créativité dans un contexte motivant, où les contacts directs et les échanges sont favorisés grâce à des structures suffisamment flexibles pour mettre en place une stratégie de développement dynamique, en phase réelle avec des besoins nécessairement évolutifs.

Toute cette action doit rester en prise très forte avec l'application, c'est à dire avec tous les acteurs de la médecine ou de la biologie pour lesquels l'imagerie moléculaire in-vivo est un outil essentiel d'investigation ou est appelée à le devenir, qu'il s'agisse de l'analyse de l'expression génique, de la thérapie génique, du cancer, des neurosciences, du phénotypage des animaux transgéniques, du développement de nouveaux marqueurs ou de nouveaux médicaments, etc. Les différences culturelles étant importantes entre le monde biomédical et celui de la physique, les échanges directs doivent être favorisés et la formation de jeunes générations à l'interface de ces deux disciplines encouragée. C'est

pourquoi l'implantation de Cerimed intégré ou à proximité immédiate d'un centre hospitalo-universitaire d'importance européenne est fortement souhaitée.

En résumé une des missions essentielles de Cerimed est de rassembler sur un même site les différentes compétences techniques nécessaires au développement de l'imagerie moléculaire, de favoriser les liens et les collaborations avec différentes institutions scientifiques et techniques (universités, grands centres de recherche et d'éducation, réseaux européens déjà existants, industrie) et d'intégrer cet effort dans un environnement clinique et de recherche en biologie. Cerimed doit être un lieu de travail et de rencontre de tous les acteurs impliqués dans le développement de l'imagerie moléculaire en Europe.

1-2 Mise en commun d'équipements et de méthodes

Un des avantages d'une approche suffisamment intégrée de la recherche et développement est de permettre la mise en commun d'équipements et de méthodes, ce qui favorise une évaluation objective des besoins et des performances, une meilleure implantation des apports technologiques nouveaux dans des systèmes complexes, et un transfert plus efficace vers l'industrie.

La mutualisation d'équipements de développement, d'intégration ou de validation est une nécessité qui doit permettre aux différents acteurs d'avoir accès à des moyens difficilement accessibles ou dont la duplication ou la dispersion serait un non-sens du point de vue économique et réduirait l'efficacité globale de cette action.

Un très bon exemple de l'intérêt d'une coordination à la bonne échelle est fourni par les plate-formes de simulation. Plus aucune réalisation d'une certaine envergure ne peut se passer aujourd'hui d'outils de simulation sophistiqués qui permettent de valider les concepts et de prédire les performances. Le problème est que ces outils doivent être suffisamment crédibles et avoir été validés eux mêmes sur des cas concrets dont l'analyse remporte l'adhésion de l'ensemble de la communauté. Tel n'a pas été le cas, jusqu'à très récemment, dans le domaine de l'imagerie. Les machines industrielles ont été pendant longtemps construites sur des bases empiriques, sur l'expérience acquise, et sur la méthode des essais et des erreurs. Depuis une dizaine d'années des outils de simulation ont été développés au coup par coup par différents groupes, mais sans réel effort de coordination. Il en a résulté une multiplication de petits systèmes peu versatiles, mal entretenus, aux performances très ciblées sur l'application pour laquelle ils avaient été développés, et dont les prévisions restaient indicatives seulement, faute d'une validation à grande échelle, reconnue par tous. La situation a radicalement changé avec la mise en service de la plate forme GATE « Geant4 Application for Tomographic Emission », mise en place pour répondre à un besoin d'accommoder des géométries complexes et modulables de scanners sur la base du langage objet C++ reconnu par une majorité d'experts et d'un code (Geant4) largement développé et entretenu par la communauté de physique des particules. Créé au départ pour répondre aux besoins

spécifiques de la collaboration Crystal Clear, Gate, qui incorpore les bibliothèques Geant4 dans une boîte à outils modulaire, versatile et adaptée à la médecine nucléaire, est distribué en libre accès (open source) depuis Mai 2004 (<http://www-lphe.epfl.ch/GATE/>) et a déjà été téléchargé en une année dans plus de 200 instituts académiques et compagnies commerciales à travers le monde.

Les mêmes arguments s'appliquent aux outils de calcul, de stockage de l'information et de reconstruction et de traitement d'image qui doivent être de plus en plus conçus dans une vision partagée, en faisant appel notamment au concept de grille. Ces technologies se mettent en place actuellement pour répondre aux besoins des grands calculs de physique ou de simulation météorologique. Nul doute qu'elles auront un impact sur une approche plus globalisée et distribuée de l'imagerie médicale.

D'autres exemples peuvent être donnés au niveau de composants génériques de cette instrumentation d'imagerie. Cela est particulièrement évident pour l'électronique. Quelles que soient les méthodes de conversion et les géométries de détecteur, il est impératif de travailler sur des circuits amplificateurs sensibles et à bas bruit et sur des systèmes de numérisation des signaux à forte bande passante qui soient fortement intégrés et à faible dissipation thermique. Ces travaux nécessitent des compétences particulières et des moyens qui ne sont pas nécessairement distribués dans tous les laboratoires qui s'engagent dans cette voie. Par ailleurs les produits de ces développements peuvent certainement être utilisés dans des applications très diverses. Un des objectifs de Cerimed est précisément de contribuer à coordonner cette recherche dans différents laboratoires en aidant à définir des cahiers des charges réalistes et suffisamment génériques, de mutualiser certains outils et méthodes de développement et de proposer un élargissement des applications. Il est à noter que ces points sont essentiels pour assurer un transfert technologique efficace vers l'industrie.

Il en va de même pour les systèmes et les protocoles de validation. Il n'est certainement pas nécessaire de multiplier en Europe les plates-formes de validation technique sur la base de « phantoms » et de modes opératoires variés qui rendraient les comparaisons difficiles. Le développement de protocoles et d'outils communs, avec l'instrumentation appropriée, et leur mise à disposition pour l'ensemble de la communauté impliquée dans les développements de l'imagerie moléculaire seraient un avantage certain et permettraient de contribuer par ailleurs à la cohésion de cette communauté.

1-3 Établissement d'une masse critique suffisante

Les progrès spectaculaires et fortement médiatisés de l'imagerie médicale, le besoin pour la recherche fondamentale de s'asseoir sur une légitimité plus en prise avec les besoins immédiats de la société, ainsi que des incitations diverses aux niveaux nationaux et européen pour des projets transverses et pluridisciplinaires, ont amené ces dernières années de nombreux groupes de recherche, instituts et organisations diverses à tenter de valoriser leurs acquis technologiques dans le domaine de l'imagerie.

Cette approche, telle qu'elle est pratiquée aujourd'hui, souffre toutefois de nombreux handicaps. Il s'agit dans la plupart des cas d'une activité certes politiquement encouragée mais financièrement très minoritaire pour ces laboratoires, et qui ne bénéficie donc ni de ressources suffisantes ni d'un système d'évaluation cohérent et efficace. Cette situation a pour conséquences une grande dispersion d'efforts, un manque de coordination total et généralement beaucoup de déceptions du fait d'une efficacité pratique plutôt faible. La crédibilité vis à vis de l'industrie est aussi très limitée. Il en résulte une fuite de nombre de personnes compétentes vers des structures de plus grande envergure, dans les grandes universités ou centre médicaux américains en particulier (NIH Bethesda, Stanford, M.D. Anderson Cancer Centre). Les transferts vers l'industrie y sont de ce fait beaucoup plus dynamiques qu'en Europe. Il est significatif de constater par exemple que l'équipe de recherche d'une des plus grandes sociétés de matériel d'imagerie aux États-Unis est constituée à 80% d'européens.

Pour pallier à ces inconvénients, certains efforts de coordination ont été engagés à travers quelques réseaux (Crystal Clear, EuroMedIm), ainsi que décrit dans le § A5. Mais une action beaucoup plus ambitieuse est nécessaire pour renforcer la taille critique de ces groupes et mieux bénéficier des réelles compétences technologiques qui existent en Europe. Les exemples cités plus haut des plate-formes de simulation et de développements de circuits électroniques performants et ciblés sont à cet égard très caractéristiques, et peuvent être étendus à tous les aspects de ce domaine très multidisciplinaire qu'est l'imagerie moléculaire. Il n'existe pas en Europe à ce jour de centre reconnu, dont la mission principale est l'imagerie, et qui puisse pour chacune des technologies impliquées répondre aux exigences suivantes :

- identifier les besoins réels pour la clinique et la biologie et définir les priorités ;
- rassembler les compétences existantes en Europe pour répondre aux défis technologiques dans les différents domaines, en offrant aux spécialistes concernés une plate-forme de travail commune et des outils de développement et de validation pour compléter l'apport de leurs institutions d'origine ;
- intégrer ces composants dans des systèmes d'imagerie complets ;
- procéder à des validations conséquentes dans des conditions réalistes et reconnues ;
- promouvoir un développement industriel européen dans ce domaine et des relations privilégiées et d'envergure avec l'industrie existante concernée.

C'est une des missions de Cerimed que de créer une masse critique suffisante pour répondre à ces objectifs, en offrant aux acteurs de ces développements un point de focalisation et un lieu de mise en commun et de partage de compétences et de ressources. La plupart des initiatives actuelles qui restent malheureusement pour l'instant trop souvent sous-critiques, trouveraient ainsi un cadre cohérent pour s'exprimer avec le maximum d'efficacité et de productivité.

Une des conséquences espérées de cet effort de coordination et de regroupement d'équipes et de compétences est aussi d'augmenter la crédibilité des travaux de développement actuels vis à vis des organismes de tutelle qui supportent ces activités. S'agissant dans la plupart des cas d'activités de transfert technologique d'une discipline vers une autre, ces derniers sont généralement mal armés pour juger, dans un domaine qui n'est pas le leur, de la validité ou de l'opportunité de telle ou telle proposition impliquant le plus souvent un très petit nombre de personnes. Le fait d'intégrer ces demandes dans des projets plus conséquents, soutenus par une communauté pluridisciplinaire suffisamment étendue pour être crédible, faciliterait l'évaluation des propositions, limiterait une certaine dispersion d'efforts et permettrait par là même de soutenir plus efficacement les projets réellement utiles et viables.

Des arguments similaires s'appliquent vis à vis des relations avec l'industrie. Ce point sera développé plus en détail dans le § B1-5.

1-4 Construction et validation de prototypes technologiquement avancés

Le but de Cerimed n'est en aucun cas de mettre un frein aux actions individuelles de transfert technologique déjà initiées au sein de plusieurs groupes de recherche, laboratoires et institutions diverses en Europe. Il s'agit au contraire d'encourager et de promouvoir de telles initiatives, mais aussi d'augmenter la masse critique des équipes et leur crédibilité en intégrant cette action dans un cadre cohérent et structuré.

Une partie importante des développements génériques nécessaires à l'imagerie médicale peut être décentralisée. Ce n'est d'ailleurs pas l'objet de Cerimed que d'être un centre de développements technologiques, mais plutôt un centre d'intégration des technologies utiles à l'imagerie moléculaire. Il est en effet illusoire et irréaliste de penser que des technologies aussi différentes que les cristaux scintillateurs, les photodétecteurs, l'électronique analogique et digitale, les différents logiciels de simulation, d'acquisition, de reconstruction et de traitement d'image, puissent être validées de façon complètement décentralisée par les seules équipes qui ont contribué à leur développement. Il y a là à la fois un problème de compétences et de moyens.

Pour répondre à ce besoin Cerimed doit apporter une cohérence à l'ensemble de ces acteurs en permettant d'intégrer les initiatives individuelles dans une stratégie générale et coordonnée. C'est aussi le moyen de générer de nouvelles idées, de nouveaux partenariats et donc de nouveaux projets en offrant aux laboratoires participants un débouché à leurs développements, qu'ils soient modestes ou ambitieux. La validation des technologies génériques ne peut se faire de manière crédible que si elles sont intégrées dans des systèmes d'imagerie complets, qu'il faut donc construire de toutes pièces ou à partir de machines existantes qu'il faut transformer et adapter pour intégrer ces nouveaux composants.

Outre la validation d'idées innovantes sur des instruments à vocation commerciale, la construction de prototypes pouvant répondre à des besoins très ponctuels et spécifiques (et n'ayant donc pas nécessairement un intérêt industriel immédiat) des médecins et des biologistes serait ainsi possible, leur permettant d'accéder à de nouveaux outils de recherche. La mutualisation de ces équipements ouvrirait leur accès à des groupes qui n'ont pas naturellement les ressources suffisantes pour se les procurer.

C'est ainsi qu'un centre comme Cerimed peut envisager des lignes de recherche visant à la mise au point de détecteurs dédiés à l'examen de certains organes ou à la recherche. À titre d'exemples on peut citer une caméra à émission de positrons pour le sein, ou pour la prostate, un scanner pour le cerveau combiné TEP-IRM pour des études de neurosciences, une machine petit animal combinée TEP/SPECT/CT, etc. Ces machines ne seront pas développées industriellement tant qu'un intérêt commercial n'aura pas été démontré. Elles peuvent néanmoins se révéler extrêmement utiles pour la recherche et donner des atouts significatifs aux équipes qui auront participé à leur développement et qui y auront accès. Un intérêt commercial peut en outre résulter de ces travaux de recherche et de validation et ouvrir des voies intéressantes de partenariat industriel. La mammographie par émission de positrons offre à ce titre une intéressante illustration. Il est bien connu que le dépistage du cancer du sein par mammographie classique par rayons X est indéterminant dans environ 25% des cas, en particulier pour les femmes qui ont des tissus denses ou qui ont subi une chirurgie plastique ou médicale. La haute sensibilité de l'imagerie par émission de positrons ouvre des perspectives intéressantes pour ces cas difficiles, qui touchent dans l'absolu un nombre important de personnes. Une évaluation clinique sérieuse des possibilités de cette approche sur la base d'un prototype spécialement développé pour cette étude donnerait un élan certain à une éventuelle exploitation commerciale en cas de conclusion positive. Les industriels ne s'engageront pas seuls dans de telles démarches, qui pourront par contre se développer dans le cadre d'un partenariat public-privé avec un centre de recherche et développement de type académique comme Cerimed, qui seul peut assumer le risque d'une conclusion négative de telles études.

Au même titre que les grands détecteurs de particules ou la plupart des grandes installations technologiques, les systèmes d'imagerie du futur auront de plus en plus besoin d'une logistique importante pour la réalisation et la validation de prototypes complexes et fortement intégrés. Le cas de l'imagerie isotopique est à ce titre tout à fait significatif puisqu'il implique en plus de l'instrumentation proprement dite la proximité d'un centre de production de radioisotopes, avec cyclotron et installations de radiochimie, tout ceci dans un cadre réglementé par des contraintes de sécurité. Il faut d'ailleurs souligner que cette tendance va s'amplifier avec l'accroissement de la complexité des machines du futur. Les contributions des uns et des autres devront de plus en plus s'intégrer et être validées dans des infrastructures lourdes et pluridisciplinaires qui resteront hors de portée des laboratoires individuels.

Parmi les exemples d'intégration complexe, il faut considérer notamment les machines multimodales. La résolution des multiples contraintes résultant de la combinaison d'un scanner TEP et d'une machine IRM est l'exemple même d'un grand projet qui est hors de portée de la plupart des laboratoires

impliqués aujourd'hui dans des activités d'imagerie. Il en va de même pour la validation de concepts complètement innovants comme les caméras Compton qui ne peuvent être réalisés que dans un laboratoire spécifique et pluridisciplinaire.

1-5 Transfert technologique vers l'industrie

Une des motivations importantes pour la création du centre Cerimed est de contribuer à doter l'Europe d'une industrie compétitive dans le domaine de l'imagerie moléculaire. Après avoir négligé le segment de l'imagerie isotopique au cours de la dernière décennie, les grandes firmes européennes comme Siemens et Philips tentent de revenir sur ce créneau, mais pour l'instant uniquement par le biais de leurs filiales américaines (CPS, ADAC). Par ailleurs il n'existe pratiquement aucune activité de PME dans ce secteur. Ce domaine de l'imagerie en pleine expansion offre pourtant de nombreuses possibilités d'innovation sur un champ d'activités très large, allant des technologies génériques, à leur intégration dans des systèmes dédiés ou corps entier, sans oublier le développement et la distribution de radiotraceurs spécifiques, et encore plus en aval l'étude et la production de produits pharmaceutiques spécifiques. L'Europe dispose de toutes les compétences pour prendre une position de leader dans ce domaine où elle excelle sur le plan académique. Il manque toutefois une unité fédératrice et crédible au niveau industriel pour organiser et opérer un transfert technologique efficace entre les institutions de recherche et l'industrie et accélérer ainsi la boucle de compétitivité entre la découverte et l'application (Fig-B1). Cette mission est au centre du planning stratégique de Cerimed.

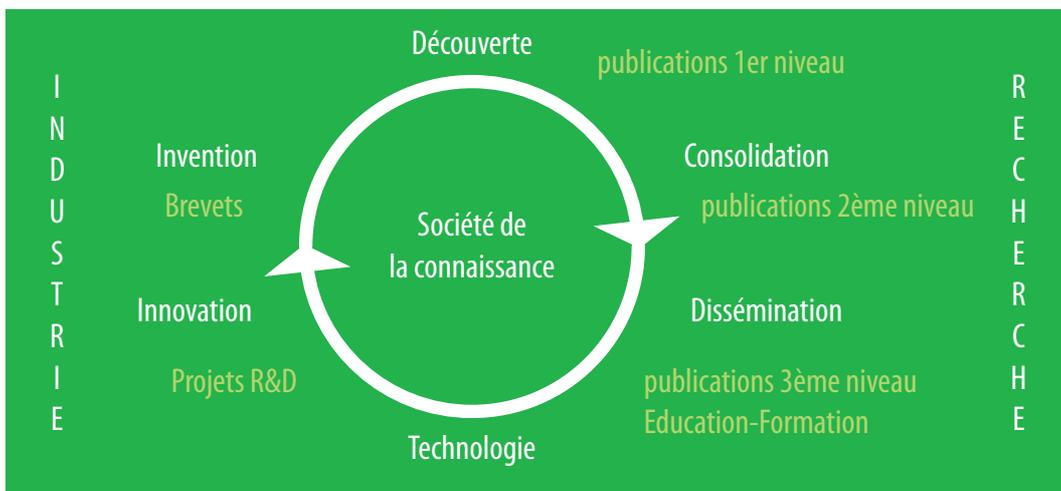


Fig-B1

La boucle de compétitivité
(copyright Vitamib, France)

Il est essentiel que Cerimed associe très fortement l'industrie à différents niveaux de son action, qu'il s'agisse d'une bonne coordination des différentes stratégies de recherche et développement, de l'établissement de partenariats sur des actions ponctuelles ou même certains axes thématiques, et plus généralement de la mise en place d'une organisation efficace pour tous les aspects liés au transfert technologique dans le domaine de l'imagerie moléculaire. Son rôle est de créer dans une première phase de son action un interface suffisamment organisé et crédible entre la recherche et l'industrie. Cela passe par toutes les considérations évoquées dans les paragraphes précédents : regroupement et coordination des compétences pluridisciplinaires, mutualisations des équipements et des méthodes, taille critique suffisante, intégration des idées innovantes dans des systèmes complets pour favoriser une évaluation objective des performances, etc. La visibilité d'un centre physiquement établi, avec une organisation et des interlocuteurs facilement identifiables est essentielle pour les industriels qui sont souvent un peu désarmés face à des réseaux au rayon d'action et aux frontières mal définies.

Cerimed doit tout d'abord favoriser la mise en place d'un réseau solide de petites et moyennes entreprises associées à son activité de recherche et développement. C'est un axe de haute priorité qui a un fort impact socio-économique. Les PME sont flexibles, acceptent plus facilement que les grandes entreprises la prise de risque sur des aspects très spécifiques de la technologie, peuvent s'engager dans des niches à titre exploratoire, et sont de ce fait des moteurs indispensables de l'innovation. Le champ d'application à couvrir est immense, allant des nombreuses technologies génériques à la réalisation de machines dédiées (petit animal, sein, prostate, cerveau) et à la production et la distribution de produits spécifiques de marquage. Les progrès rapides de la recherche post-génomique et l'impact des approches d'imagerie non-invasives dans la recherche pharmaceutique ouvrent de nombreuses perspectives à cet égard.

L'implication des grandes entreprises est tout aussi importante, dans la mesure où se sont elles qui ouvrent et structurent le marché en créant les conditions d'une mobilisation économique au niveau européen. La possibilité d'associer ce type d'industrie très en amont de la recherche et développement est fondamentale non seulement pour contribuer à l'acquisition et à la mise en œuvre de nouvelles connaissances, mais aussi pour mieux définir les objectifs stratégiques. En effet la recherche orientée vers l'application offre les meilleures possibilités de synergie avec l'industrie, surtout dans la phase précompétitive où les contraintes du marché sont encore limitées.

2- Un centre articulé autour de 6 pôles

Cerimed est un programme à l'échelle européenne, fédérateur et transversal, avec un caractère très pluridisciplinaire, qui vise à la création d'un leadership européen en imagerie moléculaire par la mise en synergie dans un cadre structurant des nombreuses compétences existant en Europe, et actuellement fortement drainées vers les États-Unis, et à créer une véritable communauté d'intérêts entre médecins, biologistes, physiciens et industriels autour de ce thème. En s'appuyant sur plusieurs réseaux européens déjà actifs dans ce domaine, le centre propose de leur offrir un point de convergence pour leurs efforts, en assurant une coordination de l'action, une masse critique suffisante et une logistique pour la réalisation et la validation de prototypes complexes et fortement intégrés. Un appui solide sur des structures d'enseignement à vocation généraliste devrait renforcer la notion de transversalité interdisciplinaire et favoriser le déploiement d'un réseau industriel qui fait actuellement cruellement défaut en Europe dans ce domaine.

Afin de réaliser avec le maximum d'efficacité ce programme ambitieux, Cerimed est organisé autour de six pôles, fortement articulés entre eux au niveau de la gestion du centre, permettant de fédérer l'ensemble des acteurs concernés et d'harmoniser leur action en dépit d'héritages culturels différents. Ces pôles couvrent les activités suivantes :

- développements technologiques en imagerie ;
- développement et production de radiotraceurs spécifiques ;
- définition des objectifs (diagnostique, suivi thérapeutique et recherche) et validation en clinique ;
- définition des objectifs et validation en biologie (sur modèle animal) ;
- enseignement/formation ;
- relations et valorisation industrielles.

2-1 Plate-forme technologique

L'objectif de la plate-forme technologique est double, mais doit répondre globalement à l'impératif de faire progresser les techniques d'imagerie moléculaire dans un sens qui corresponde à des besoins spécifiques et bien formulés pour la clinique et pour la recherche en biologie.

Il est nécessaire pour cela de s'appuyer d'abord sur l'existant et de capitaliser sur les efforts individuels qui ont été faits dans différents laboratoires en Europe. Cerimed n'a pas pour vocation de se substituer à eux, mais au contraire d'encourager leur action et de favoriser l'intégration de toutes ces contributions en jouant sur leur complémentarité, sur la base d'objectifs clairement définis. Cela passe donc par l'identification de ces actions, la mise en relation des groupes impliqués à travers l'organisation régulière de réunions, d'ateliers, de conférences, l'incitation à des collaborations entre différents groupes, notamment pour le développement de technologies génériques et la recherche de nouveaux partenaires permettant de faire bénéficier l'imagerie moléculaire de l'apport potentiel de technologies émergentes comme les nanotechnologies, l'optronique, la grille de calcul ou les calculateurs optiques. La mise en relation de toutes ces compétences avec une évaluation correcte des besoins et leur hiérarchisation doit aussi permettre de générer de nouvelles idées, et d'identifier lesquels de ces besoins ont une chance réaliste d'être satisfaits. Ce rôle d'animation est essentiel pour la mise en place d'une véritable stratégie européenne et pour dégager les lignes d'action les plus prometteuses en termes de faisabilité et d'impact. Cette mission ne peut être remplie efficacement et de façon crédible que par un centre pour lequel le développement de l'imagerie moléculaire est la vocation première et reconnue par tous. Un tel centre dédié à cet objectif n'existe pas actuellement en Europe.

À un deuxième niveau Cerimed doit offrir les conditions d'une bonne intégration de nouvelles technologies ou de concepts innovants dans des systèmes prototypes suffisamment réalistes pour permettre leur validation dans des conditions crédibles. L'assemblage de ces prototypes requiert des compétences multiples et très variées dans les domaines de l'optique et des matériaux, de l'électronique, de la mécanique, de l'informatique et des contrôles. Une infrastructure suffisante doit donc être disponible sur le site de Cerimed pour chacun de ces domaines. Le personnel de Cerimed en charge de ces équipements sera chargé de gérer les problèmes d'intégration et d'assemblage des prototypes en relation étroite avec les équipes distribuées qui auront contribué aux différents développements technologiques. Ces équipes extérieures devront pouvoir être hébergées pour participer elles-mêmes à certaines phases critiques de l'intégration et des tests de leurs sous-systèmes.

Le centre doit donc pouvoir disposer d'un atelier de mécanique et de différents laboratoires d'optique et matériaux et d'électronique, ainsi que d'une infrastructure informatique suffisante, le tout orienté prioritairement vers les problèmes d'intégration. Par ailleurs un hall d'assemblage bien équipé et suffisamment dimensionné doit permettre de construire en parallèle jusqu'à trois systèmes de taille variable (petit animal, scanner dédié pour le cerveau, le sein, etc., et scanner corps entier), ce qui devrait correspondre à l'activité maximale du centre en régime de croisière.

Une des retombées espérées de la mise à disposition des différents développeurs d'instrumentation en Europe d'une plate-forme suffisamment équipée et structurée qui puisse prendre en charge prioritairement les problèmes d'intégration de systèmes complexes d'imagerie médicale est aussi de stimuler le transfert de technologies de pointe vers ce domaine. Beaucoup d'experts dans des secteurs très variés éprouvent des difficultés à valoriser leurs travaux dans des applications spécifiques, soit par

manque de connaissances transversales permettant d'apprécier l'intérêt de leurs travaux pour ces applications, soit le plus souvent par l'impossibilité matérielle qu'ils ont de démontrer cet intérêt à travers la réalisation de prototypes convaincants.

La multimodalité fournit un exemple particulièrement illustratif de la nécessité d'intégrer de façon cohérente, et donc nécessairement centralisée, des contributions diverses et distribuées sur différents composants. L'ambitieux projet de réaliser une tête de lecture véritablement multimodale, permettant d'enregistrer simultanément des rayons X et gamma de différentes énergies, repose tout autant sur le développement de concepts innovants dans tous les domaines concernés (matériaux, électronique, acquisition et traitement du signal, reconstruction des images), que sur une bonne optimisation des compromis qui seront nécessaires à l'intégration de tous ces concepts dans un système unique et compact. C'est un des rôles de la plate-forme technologique que d'identifier et de résoudre ce type de problème.

La plate-forme technologique doit aussi répondre à la nécessité de valider les améliorations technologiques introduites dans les systèmes prototypes après leur intégration. Elle doit donc offrir à la fois des méthodes et des moyens appropriés. Ceci passe d'abord par la création d'outils de simulation suffisamment performants qui puissent fournir des données quantitatives crédibles pour le développement, l'évaluation et la validation de nouveaux algorithmes de correction, de normalisation et de reconstruction. Certains de ces outils doivent permettre de créer des « phantoms » numériques pour l'étude des performances sur la base de simulation, telles que :

- les résolutions radiales, tangentielles et longitudinales dans les images reconstruites
- la résolution temporelle pour certains processus dynamiques
- les profils de sensibilité pour les coïncidences (imagerie TEP)
- les taux de comptage (vrais évènements, diffusés, aléatoires).

En imagerie isotopique les méthodes de validation sont aussi basées dans une première phase sur l'utilisation de « phantoms » normalisés, représentant soit des cibles calibrées, soit le torse ou différents organes et que l'on peut remplir de liquides marqués, généralement de ^{18}F . Tous les paramètres cités précédemment peuvent être ainsi mesurés physiquement, et la comparaison des résultats avec les simulations permet de juger de la bonne compréhension que l'on a du détecteur. Les méthodes de calcul des résolutions et des sensibilités sont aussi normalisées, et le respect de cette standardisation est un gage de crédibilité des résultats vis à vis de la communauté internationale et des industriels.

C'est aussi une des missions de la plate-forme technologique de Cerimed que d'offrir le support nécessaire à la mise en œuvre de toutes ces méthodes et à leur mise à disposition pour les différentes équipes susceptibles de les utiliser.

2-2 Développement et production de radiotraceurs

Le champ d'application de nouveaux instruments d'imagerie isotopique est complètement dépendant du développement de nouveaux radiotraceurs. L'étude des différents organes et des pathologies associées impliquent l'utilisation de marqueurs spécifiques de certaines fonctions métaboliques impliquées dans le fonctionnement normal ou pathologique de ces organes. La découverte et la mise au point d'un nombre croissant de sondes cellulaires et moléculaires de plus en plus ciblées ouvre la voie par des méthodes d'imagerie in-vivo à une identification des canaux de transmission des signaux biologiques et peut-être même à la quantification de l'expression génique. C'est parce que l'on a découvert que le FDG était un marqueur très sensible, bien que peu spécifique, de la prolifération cellulaire, que l'imagerie TEP est devenue un élément incontournable en oncologie. De façon similaire la mise au point de marqueurs associés à la dopamine ouvrent des perspectives intéressantes pour d'autres pathologies comme les maladies neurodégénératives.

Selon le radiotraceur considéré, l'imagerie TEP peut évaluer les flux sanguins régionaux ou absolus, le métabolisme énergétique, la synthèse de différentes protéines, l'expression génique, l'hypoxie, ainsi que la présence de protéines anormales comme les plaques neurofibrillaires. Elle peut aussi quantifier les récepteurs et les mécanismes de transfert membranaire dans les cellules. Il y a eu ces dernières années un développement exponentiel du nombre de molécules peptidiques marquées radioactivement pour le diagnostic et les applications thérapeutiques en oncologie.

Cependant les instruments d'imagerie d'aujourd'hui ont leurs possibilités de phénotypage et une spécificité limitées par un nombre restreint de types et de possibilités de combinaisons de radiotraceurs disponibles. Un usage rationnel de radiotraceurs en liaison avec des appareils d'imagerie aux performances améliorées devrait permettre d'envisager dans un futur proche le profilage moléculaire de certaines tumeurs caractérisées par une sur-expression de récepteurs hormonaux (somatostatine, cholecystokinine, gastrine, bombésine, etc.) dans les cas notamment de cancers du sein ou de la prostate.

Dans ces conditions, le développement de nouvelles techniques et méthodologies d'imagerie ne peut se concevoir sans une action parallèle d'envergure suffisante dans le domaine des marqueurs et des radiotraceurs. Le pôle radiotraceurs aura donc pour tâche, non seulement d'assurer la production de radiotraceurs relativement classiques pour les besoins des structures hospitalières régionales et du centre Cerimed quant à ses tests et validation de prototypes de systèmes d'imagerie de nouvelle génération, mais aussi de participer à un effort général de développement de nouveaux produits.

Pour ce deuxième aspect de son activité, le pôle radiotraceur devra tout d'abord évaluer la situation française et européenne où beaucoup de groupes et de réseaux travaillent déjà activement sur cette thématique. Il n'y a évidemment pas lieu de dupliquer ces efforts dans des domaines qui sont déjà bien couverts. Dans ces cas des collaborations ou partenariats seront recherchés qui permettront de mettre en commun les ressources d'imagerie innovantes fournies par Cerimed et des marqueurs spécifiques

développés par ces groupes. Cette approche sera certainement à privilégier dans certains domaines comme les sciences cognitives par exemple ou beaucoup de travaux sur les récepteurs et les neurotransmetteurs sont déjà en cours en plusieurs endroits. D'autres domaines sont au contraire moins couverts si ce n'est par des actions beaucoup plus individuelles et ponctuelles, et, par son rôle et sa contribution directe dans ces secteurs, Cerimed pourrait se révéler un élément fédérateur, à l'instar de ce qui est proposé pour les technologies d'imagerie. Ce pourrait être le cas en oncologie notamment.

Il est bien entendu important que la partie de l'activité de production de radiotraceurs et de radiochimie destinée à alimenter le parc d'instrumentation et d'expérimentation associé à Cerimed soit partie intégrante du centre, et donc sur le même site. La recherche et le développement de nouveaux radiotraceurs dans des domaines encore pas ou peu couverts par des collaborations existantes pourra par contre être plus facilement décentralisée afin de profiter par exemple d'installations lourdes déjà existantes. Dans ce cas toutefois, la partie de l'activité de ces infrastructures qui sera consacrée au programme de Cerimed, devra, bien que géographiquement délocalisée, être structurellement rattachée à Cerimed.

2-3 Définition des objectifs et validation clinique

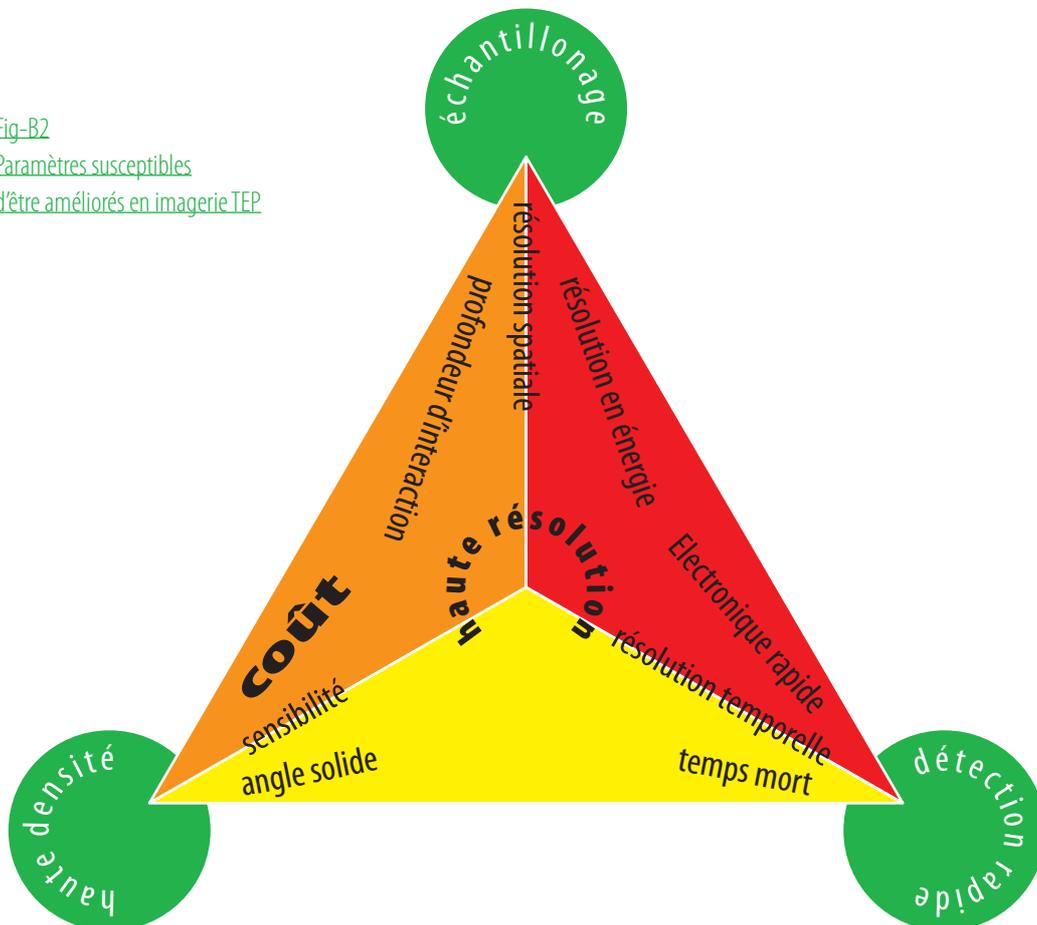
Le pôle clinique a essentiellement deux missions qui sont, dans un premier temps de définir des objectifs précis pour développer de nouveaux instruments qui répondent à des besoins médicaux réels et bien identifiés, et, dans un deuxième temps, de valider les prototypes construits dans des conditions réalistes et en respectant les procédures de sécurité et d'éthique.

Pour le premier point, le rôle du pôle clinique est de donner la vision médicale complète de chaque projet de développement. De façon similaire à la plate-forme technologique, il s'agit de prendre en compte non seulement la vision locale, mais de faire la synthèse de l'ensemble des problématiques liées à l'imagerie telles qu'elles sont perçues dans différents centres médicaux en Europe et de confronter les besoins ainsi définis avec les possibilités techniques, elles-même synthétisées au niveau de la plate-forme technologique. De cette approche naîtront des projets réalistes dont les progrès seront régulièrement suivis dans l'optique notamment de ne jamais perdre de vue les objectifs médicaux qui doivent rester la finalité. C'est ainsi que le pôle clinique devra évaluer en détail, à propos de toutes les questions liées aux nouvelles stratégies thérapeutiques et au suivi des patients atteints de cancers, de maladies neurodégénératives, génétiques, cardiaques, entre autres, le rôle que peut jouer l'imagerie dans l'établissement de nouvelles cibles thérapeutiques, de l'étude de la cinétique de distribution, des mécanismes d'action et de l'efficacité de nouveaux médicaments. De façon similaire les besoins d'amélioration spécifique de certaines modalités d'imagerie devront être étudiés pour permettre une évaluation aussi pertinente que possible des fonctionnalités normales et pathologiques du cerveau et

d'autres organes, cette approche pouvant se révéler particulièrement effective dans le domaine des sciences cognitives et de la prévention.

Dans tous ces domaines la plate-forme clinique devra établir un cahier des charges précis, ou tout au moins définir un degré de priorité entre différents paramètres tels que la sensibilité, la résolution spatiale, la résolution temporelle, la compatibilité entre plusieurs modalités, etc. Il faudra aussi établir de façon aussi quantitative que possible le facteur d'amélioration nécessaire pour chaque paramètre afin de répondre au cahier des charges de chaque évaluation clinique. À titre indicatif, le diagramme présenté sur la Fig-B2 identifie dans le cas de l'imagerie TEP un certain nombre de paramètres qui devraient être quantifiés pour répondre à une série de problèmes spécifiques. Par ailleurs, tout ce processus doit être dynamique pour prendre en compte de possibles changements de stratégie, résultant de progrès ou de difficultés techniques difficiles à anticiper, aussi bien que de l'évolution de la demande bio-médicale, en fonction des avancées scientifiques réalisées dans ces domaines.

Fig-B2
Paramètres susceptibles
d'être améliorés en imagerie TEP



Une fois que les prototypes ont été suffisamment testés sur le plan technique par différentes mesures physiques de laboratoire impliquant des simulations à l'aide de « phantoms », il convient de procéder dans une deuxième phase à des validations sur modèles animaux ou sur des patients, qui répondent évidemment à des critères très stricts au niveau de l'hygiène et de l'éthique.

Sur le plan clinique en particulier un comité de validation sera mis en place qui comprendra des représentants de plusieurs centres médicaux importants en France et en Europe. Ce comité aura pour mission de définir les protocoles précis de validation pour chaque expérimentation, en compatibilité avec les réglementations françaises et européennes. Il devra d'abord s'assurer de la maturité de chaque projet et d'une validation suffisante en amont sur le plan technique (simulations, tests sur « phantoms », éventuels tests sur animaux) avant d'autoriser les tests cliniques. Le choix des patients et de leur nombre, la définition du type d'examens effectués (généralement une comparaison entre un ou une série d'examens sur une machine industrielle et un prototype en cours de validation), la définition des critères de comparaison, la rédaction de rapports objectifs d'évaluation seront placés sous la responsabilité de ce comité, qui devra travailler en raison étroite avec les comités d'éthique concernés. Dans la mesure du possible, seulement des patients déjà impliqués dans des examens TEP ou IRM classiques seront concernés, le but étant avant tout de comparer le bénéfice potentiel d'une nouvelle instrumentation par rapport à celle existante. Dans l'hypothèse où des examens sur des tissus biologiques seraient nécessaires, ils concerneraient uniquement des tissus déjà extraits sur des patients dans le cadre de leur diagnostic ou de leur planning de traitement. Dans tous les cas les patients seront dûment informés et leur consentement sera demandé selon les procédures habituelles.

Le fort support technique impliqué dans la préparation des prototypes et pour assurer leur fonctionnement pendant ces tests, ainsi que l'environnement nécessaire à la réalisation de tout ce processus de validation, font que l'implantation de Cerimed en milieu hospitalier, ou tout au moins à proximité immédiate d'un centre hospitalo-universitaire apparaît comme une nécessité.

2-4 Définition des objectifs et validation en biologie

L'essentiel de la démarche développée dans le paragraphe précédent s'applique de façon tout à fait similaire dans le cas des études de biologie sur l'animal. Il faut noter par ailleurs que le passage par l'animal peut être considéré comme une étape utile dans un certain nombre de cas avant de passer au stade clinique. Un pôle dédié spécifiquement aux applications en biologie est donc un élément constitutif essentiel de Cerimed.

Dans ce cas aussi la recherche technologique doit être guidée par les besoins des biologistes exprimés d'une façon aussi précise que possible pour chaque cas d'étude. Là encore, l'instrument parfait n'existe pas, mais l'amélioration de certains paramètres et l'optimisation de certains choix techniques peut permettre de répondre de manière ciblée et très performante à des problèmes spécifiques de biologie. Le choix des modalités et de leur éventuelle combinaison est aussi un problème central qui ne doit pas être déconnecté d'une analyse précise de la disponibilité de radiotraceurs et des perspectives futures de développement dans ce domaine. Une bonne synergie avec le pôle sur le développement et la production de radiotraceurs spécifiques est donc essentielle (voir § B2-2).

Au niveau des processus de validation, les mêmes étapes seront nécessaires que pour les machines humaines, impliquant le passage par des étapes de simulation et d'études de « phantoms », en suivant des protocoles rigoureux et bien documentés pour la mesure et l'évaluation des paramètres critiques, que cette plate-forme de validation en biologie devra établir et faire respecter.

Une étape suivante du processus de validation consistera à vérifier sur des animaux que les performances des prototypes réalisés dans le cadre de Cerimed apportent bien le bénéfice escompté par rapport à l'instrumentation standard. Ces premiers tests pourront être assez génériques avec pour objectif principal de quantifier les paramètres principaux tels que les profils sur l'ensemble du champ de vue des résolutions radiales, tangentielles, longitudinales et temporelles, ainsi que de la sensibilité. Ces études impliquent néanmoins le respect des règles d'hygiène et d'éthique propres à l'expérimentation animale dont la mise en application sera une des responsabilités de ce pôle « biologie ».

Ceci implique aussi la création dans l'enceinte même de Cerimed d'une petite animalerie tampon qui permette d'héberger les animaux pendant la durée de ces expériences en respectant les règles en vigueur. Il faut noter à ce sujet que l'implantation de Cerimed à proximité d'animaleries existantes suffisamment conséquentes et diversifiées permettrait de simplifier considérablement cette infrastructure et d'en réduire les coûts.

Les études de biologie proprement dites qui devront faire appel à ces nouveaux instruments développés de façon générique ou au cas par cas pourront s'opérer ensuite de plusieurs manières. Les instruments considérés seront en général de dimension assez réduite et leur délocalisation dans des laboratoires de biologie spécifiques ne devrait pas poser de problèmes majeurs, pour autant que ces laboratoires disposent eux-mêmes de l'infrastructure nécessaire pour gérer cette instrumentation, l'animalerie associée et la manipulation des radiotraceurs.

Dans d'autres situations, on pourra considérer aussi la mutualisation de cette infrastructure, notamment dans le cas de collaborations entre plusieurs laboratoires de biologie qui ne souhaitent pas, ou qui n'ont pas nécessairement les moyens de s'équiper avec de tels instruments. Dans ce cas, Cerimed pourrait fournir le cadre à l'implantation d'une telle plate-forme mutualisée, au service de la communauté en biologie. Cela présenterait de nombreux avantages opérationnels et serait certainement la source d'économies substantielles en termes d'équipement et de personnel.

2-5 Pôle éducation-formation et diffusion des connaissances

Le programme Cerimed présente deux caractéristiques qui lui confèrent une certaine spécificité :

- Il est très transversal et vise non seulement à mettre en relation mais à faire collaborer de façon constructive des acteurs venant de disciplines scientifiques très diverses, avec des formations et un héritage culturel différents : spécialistes de différents domaines en physique (matériaux, électronique, optique, physique nucléaire, traitement des signaux, etc.), ingénieurs, experts en logiciels de simulation, de reconstruction et de traitement d'images, chimistes et radiochimistes, biologistes, médecins dans différentes spécialités (oncologie, cardiologie, neurologie, sciences cognitives, etc.)
- L'imagerie médicale, et en particulier l'imagerie isotopique est un domaine en pleine expansion et en rapide évolution, avec une appréciation encore très partielle de l'impact que l'évolution prévisible des technologies pourra avoir dans la résolution de certaines problématiques biomédicales immédiates ou dans un avenir proche. Il en résulte de potentielles retombées commerciales qu'il est d'autant plus important d'anticiper qu'il n'existe pratiquement aucune infrastructure industrielle couvrant ce domaine en Europe.

Il est donc crucial d'associer au programme Cerimed une ambition de haute priorité dans les domaines de l'éducation et de la formation, à la fois pour maintenir la cohérence de l'action, mettre en place une vision partagée autour d'objectifs parfaitement assimilés par les uns et les autres, ainsi que pour stimuler un transfert efficace, dynamique et sur le long terme entre la recherche et le développement académique et l'industrie.

Il faut dans un premier temps assurer la cohésion entre les différents acteurs, qui passe par une bonne compréhension mutuelle des capacités et des besoins de toutes ces communautés et de l'environnement dans lequel elles évoluent. Il est évident que les motivations et les contraintes du chercheur dont le but est d'innover ou de comprendre sont différentes de celles du clinicien qui cherche à répondre à l'attente de ses patients ou de celles de l'industriel qui doit assurer la rentabilité de sa production.

Un échange continu d'information est donc essentiel ainsi que le partage du travail au jour le jour. En dehors des aspects techniques, Cerimed doit répondre à l'exigence d'être un lieu de rencontre et d'échange. C'est pourquoi il est souhaitable que Cerimed, même s'il bénéficie d'une structure autonome, puisse être implanté en milieu hospitalo-universitaire, où les physiciens, ingénieurs, techniciens et étudiants du centre, ou collaborateurs venant de laboratoires extérieurs puissent travailler en liaison étroite avec les médecins, biologistes et leurs étudiants. L'architecture du centre devra être étudiée pour tenir compte de cet impératif.

Le pôle éducation-formation aura pour tâche d'organiser des échanges d'étudiants ou de chercheurs, et d'impliquer le monde industriel dans cette démarche. L'immersion de jeunes étudiants en milieu industriel sur des thématiques bien précises et sur la base de projets réalisés par des collaborations pluridisciplinaires est en effet le meilleur vecteur d'un développement industriel sur le long terme. Des ateliers de travail interdisciplinaires, des séminaires portant sur tous les aspects de l'imagerie du point de vue technique et biomédical, des formations croisées seront régulièrement organisés. Afin d'augmenter la crédibilité de Cerimed au niveau international et d'en faire un pôle incontournable de la recherche et développement dans ce domaine, une conférence internationale sera organisée tous les deux ans pour mettre en relation tous les acteurs de cette activité. L'expérience a prouvé que ce genre d'évènements est une source importante de nouvelles idées et crée les germes de futures collaborations. La première de ces conférences, EuroMedIm 2006, aura lieu à Marseille en Mai 2006. Par ailleurs l'information vers le public ne sera pas négligée à travers une mission de sensibilisation et de diffusion de l'information, sur la base de différents supports (conférences, articles de presse, site web, journées portes ouvertes, etc.)

Mais il faut aussi prendre en compte la stratégie sur le long terme et les perspectives industrielles qui impliquent un travail beaucoup plus en profondeur. Des formations appropriées doivent pouvoir être mises en place ou développées pour créer les personnels nécessaires à l'interface de toutes les disciplines concernées. Elles doivent s'appuyer sur des cursus suffisamment généralistes qui permettent de disposer à la fois de physiciens-ingénieurs pouvant assimiler le langage et les problématiques des biologistes et des médecins, et des professionnels du monde biomédical qui puissent d'avantage intégrer dans leur démarche les aspects techniques de leur instrumentation et en apprécier les limitations et les possibilités d'amélioration. Une des missions très importante de Cerimed sera d'organiser ces formations d'interface en s'appuyant fortement sur les réseaux d'écoles d'ingénieurs et les universités à travers l'Europe.

2-6 Pôle industriel

Un des buts affirmés du programme Cerimed est de créer les conditions pour rendre l'Europe compétitive et la placer progressivement en situation de leadership dans le domaine de l'imagerie moléculaire, et plus particulièrement dans celui de l'imagerie isotopique. Pour des raisons stratégiques les grands industriels européens de l'imagerie se sont désintéressés de ce créneau pendant de nombreuses années, à un moment où le domaine d'application de ce type d'imagerie était encore mal défini, mais où la prise de risque aurait été payante. Ils ont beaucoup de mal aujourd'hui à y revenir et ce mouvement ne s'opère pour l'instant que par le biais de filiales américaines. Les rapprochements entre grands groupes d'imagerie et de pharmacie (General Electric-Amersham par exemple) laissent présager des changements de stratégie importants qui résultent de perspectives commerciales attractives.

Par ailleurs les actions de transfert industriel au cas par cas d'activités soutenues par certains laboratoires mais n'apparaissant que comme des retombées indirectes d'autres programmes beaucoup plus prioritaires, se sont révélées jusqu'à ce jour bien décevantes, par manque de crédibilité résultant d'une taille critique insuffisante, d'une approche pas suffisamment transversale et interdisciplinaire et de difficultés structurelles pour gérer la propriété intellectuelle.

Le pôle industriel de Cerimed veillera à établir le lien indispensable entre la recherche et développement académique et l'industrie. La première condition est tout d'abord d'avoir un centre reconnu à une échelle suffisante et officiellement soutenu par différentes instances publiques au niveau national et au niveau européen, dont la mission clairement affichée est de développer les technologies d'imagerie moléculaire, et qui puisse de ce fait apparaître comme un interlocuteur crédible pour l'industrie. Cette action volontariste des pouvoirs publics de rassembler et de coordonner des efforts pour l'instant très dispersés, est un préalable incontournable à l'établissement de partenariats solides avec l'industrie. L'implication de grands groupes industriels dans cette démarche de recherche et développement n'en sera que facilitée. Une cellule spéciale sera créée avec pour mission d'établir ou de renforcer les contacts et de générer ces partenariats avec l'industrie. Elle devra entre autres :

- avoir un rôle d'information et de promotion de l'activité de Cerimed ;
- créer des rencontres et des ateliers de travail ciblés sur la complémentarité recherche-développement-valorisation industrielle dans le domaine spécifique de l'imagerie moléculaire ;
- identifier des thèmes de recherche communs sur la base desquels une complémentarité constructive pourrait s'établir entre Cerimed et l'industrie ;
- établir les accords de partenariats sur les axes thématiques ainsi définis ;
- gérer la propriété intellectuelle.

Sur un autre plan, le pôle industriel doit aussi aider à construire autour du site de Cerimed une pépinière de PME et de startups ou de filiales de grands groupes agissant comme tête de pont, et qui devront travailler de concert avec Cerimed à la mise au point de certaines idées ou concepts et à leur valorisation industrielle. Ce domaine nouveau de l'imagerie moléculaire est en très rapide évolution. Non seulement il fait appel pour une large part à des technologies de pointe dont la rapide progression ouvre chaque jour des perspectives nouvelles, mais son champ d'application s'élargit aussi très régulièrement avec la découverte de nouveaux processus biologiques qui orientent progressivement nombre de stratégies de diagnostic et thérapeutiques dans des directions complètement innovantes.

De nombreuses opportunités commerciales s'ouvrent de ce fait dans des niches très variées, qui nécessitent une approche dynamique et flexible que seule une étroite synergie entre un centre de recherche et développement et un parc de petites entreprises peut prendre en compte avec la souplesse et la réactivité nécessaires. Dans la majorité des cas ce sont de jeunes chercheurs et ingénieurs de Cerimed qui fourniront la source d'inspiration de cette activité industrielle. Le pôle industriel de Cerimed devra développer des stratégies pour créer les incitations nécessaires et pour favoriser la plus grande perméabilité possible entre Cerimed, avec sa vocation académique, et ses satellites industriels.

Pour réaliser cet objectif Cerimed pourra aussi s'appuyer sur son pôle d'éducation-formation, en organisant une rotation ou un partage aussi efficace que possible des chercheurs et des étudiants physiciens, ingénieurs, bio-médicaux, entre les laboratoires de Cerimed et ce parc industriel. La proximité immédiate de Cerimed avec ce parc industriel apparaît donc comme un élément indispensable de cette intégration.

3- Description du site

Le centre Cerimed doit être structuré pour prendre en compte un certain nombre d'objectifs prioritaires sur lesquels reposent sa légitimité est sa spécificité.

- C'est un lieu de rencontre pluridisciplinaire où physiciens, biologistes, médecins et industriels travaillent ensemble aux progrès de l'imagerie moléculaire. L'essentiel de l'activité doit donc être rassemblée sur un site unique, dans un cadre qui permette la meilleure synergie possible entre ces différentes communautés sous l'identité reconnue de sciences de l'imagerie médicale.
- Le centre doit maintenir des relations de collaboration étroites avec tous les acteurs de développements génériques pouvant trouver des applications en imagerie, ainsi qu'avec une majorité de centres hospitaliers et biologiques désireux de maîtriser (plutôt que de subir) leur instrumentation. Il doit donc être largement ouvert sur l'extérieur, au niveau européen et international, permettre des échanges, avoir une possibilité d'accueil de groupes visiteurs et offrir des espaces de réunion et d'échange.
- C'est un centre d'intégration de systèmes complexes combinant des technologies variées. Il doit donc disposer d'une infrastructure suffisante en mécanique, électronique et calcul.
- C'est un centre de validation clinique et animale qui doit donc disposer des facilités nécessaires à ces expérimentations dans le cadre d'un strict respect des mesures d'hygiène et d'éthique. Une implantation en milieu hospitalo-universitaire ou à proximité immédiate est de ce point de vue souhaitable pour des raisons pratiques et économiques.
- Le centre doit répondre à une mission d'éducation/formation qui implique un solide appui sur des structures d'enseignement de type universitaire et écoles d'ingénieurs. L'organisation du centre doit donc prendre en compte les possibilités d'accueil, d'encadrement de d'échange d'étudiants.
- La synergie avec l'industrie doit être considérée à un haut niveau de priorité. De ce point de vue une implantation à proximité d'un parc industriel serait un atout important.

3-1 Département de radiopharmaceutiques

La tomographie par émission de positrons (TEP) emploie des isotopes émetteurs de positrons de courtes durées de vie (^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , ^{13}N). Les isotopes émetteurs de positrons sont produits par réaction nucléaire lors de l'irradiation de différents matériaux cibles (gaz, liquides, solides) avec des faisceaux de particules accélérées (généralement des protons ou des deutons). Ces faisceaux sont produits par un cyclotron qui se trouve, avec les cibles, dans une casemate en béton dont l'épaisseur des murs dépend de la nature (énergie, présence d'un auto-blindage) du cyclotron.

Les matériaux-cibles irradiés sont transférés dans un laboratoire chaud équipé d'éléments de blindage au plomb (cellules chaudes et/ou trésors blindés). La synthèse chimique de produits radio-pharmaceutiques est réalisée par des automates placés dans ces enceintes blindées. Le contrôle de qualité des produits radio-pharmaceutiques est effectué dans un laboratoire de contrôle de qualité.

L'ensemble de ces locaux forment une **zone contrôlée**. Par soucis de commodité, la zone contrôlée englobe en outre un local technique (pour les installations techniques attenantes au cyclotron) et une salle de contrôle. Les autres locaux comprenant les installations de ventilation et un local pour l'entreposage des bouteilles de gaz nécessaires au fonctionnement du cyclotron sont placés en dehors de la zone contrôlée.

L'accès à la zone contrôlée comporte une entrée et au moins une sortie de secours. L'accès à la zone contrôlée se fait normalement par l'entrée, qui remplit une fonction de **sas** et tient lieu de vestiaire. Ce sas comporte en outre un lavabo de décontamination ainsi que les instruments de dosimétrie personnelle (dosimètres à lecture instantanée, moniteur pieds-mains). Une **douche de décontamination** est accessible depuis le sas d'entrée.

La salle de contrôle comprend les moniteurs de contrôle du cyclotron, des installations de surveillance de la radioactivité, de la logique interlock de sécurité et éventuellement d'une surveillance vidéo de la casemate.

Le cyclotron est installé dans une **casemate** en béton. L'épaisseur des murs de la casemate dépend du choix du cyclotron. Pour un cyclotron de 10 MeV **auto-blindé**, des murs de 30 cm répondent aux prescriptions légales. Pour un cyclotron de 18 MeV non-blindé, des murs de 1,8 à 2 m sont nécessaires pour assurer une protection adéquate aux flux de neutrons et de rayons gammas générés lors de l'irradiation d'une cible. L'entrée dans la casemate se fait par une porte blindée offrant le même coefficient de protection aux rayonnement gamma et neutron que l'enceinte de la casemate.

Le laboratoire chaud contient des éléments de blindage lourd (cellules chaudes et/ou trésors blindés) et au moins une chapelle de laboratoire équipée pour le travail avec des isotopes. La livraison des produits radio-pharmaceutiques liquides à l'extérieur de la zone contrôlée est effectuée par un sas.

Pour le cas où l'utilisation d'un gaz émetteur de positrons (par exemple $^{15}\text{O}_2$) est envisagée, un système de tubes capillaires blindés permettant de relier directement la casemate aux salles d'application doit être prévu.

Le laboratoire de contrôle de qualité est utilisé pour effectuer les contrôles qualité chimiques et radionucléiques. Si l'installation de production radiopharmaceutique ne comprend pas de laboratoire de chimie, le matériel d'équipement usuel (étuve, lave-vaisselle, installation de déminéralisation, etc.) peut être installé dans le laboratoire de contrôle de qualité.

Le local technique renferme l'électronique de puissance et de contrôle du cyclotron.

Le local pour l'entreposage des bouteilles de gaz doit donner sur l'extérieur du bâtiment et comporter un évent en cas d'explosion (stockage d'hydrogène et de fluor).

Les locaux techniques (monoblocs, tableau électrique, etc.) sont situés à l'extérieur de la zone contrôlée. Les installations de ventilation aboutissent sur le toit du bâtiment par une cheminée indépendante propre à la zone contrôlée.

3-2 Département technologique

Cerimed est à l'interface d'une multitude de développements génériques dans des domaines technologiques très variés et de la validation de prototypes complexes utilisant ces technologies innovantes dans des conditions aussi réalistes que possible du point de vue de l'expérimentation biologique et de la pratique clinique. C'est de ce fait aussi un lieu de rencontres multidisciplinaire qui doit être un important vecteur d'innovation. Il doit aussi promouvoir la création d'une nouvelle identité pour des physiciens biomédicaux, d'avantage en prise avec la maîtrise d'une instrumentation chaque jour plus complexe. Ce sont eux qui seront le mieux à même d'établir un dialogue et une coopération vraiment efficace avec le monde industriel.

L'intégration et la validation, dans un contexte aussi particulier que celui de la médecine et de la biologie, dépassent les possibilités de la plupart des laboratoires participant aux développements génériques, qui n'ont en outre pas de légitimité pour effectuer ce genre de travaux.

Cerimed doit donc pouvoir disposer d'un plateau technique suffisant, orienté essentiellement vers ces tâches d'intégration et de validation, permettant aux équipes extérieures participant à différents projets de travailler sur le site avec le personnel propre de Cerimed dans de bonnes conditions. Ce plateau est conçu pour offrir le minimum d'infrastructure sur le site nécessaire pour répondre efficacement à ces besoins, mais prend aussi en compte certains équipements dont disposent d'autres laboratoires partenaires de Cerimed (en particulier ceux qui sont à proximité) et qu'ils pourraient mettre à disposition du Centre pour des besoins urgents ou spécifiques.

3-2-1 Atelier matériaux et mécanique

L'assemblage et l'intégration de prototypes complexes, à partir de composants venant de sources distribuées, nécessitent un atelier matériaux et mécanique. Cette infrastructure doit pouvoir assurer deux fonctions :

- apporter le support nécessaire à la conception et à la réalisation de prototypes réalistes intégrant les contributions des autres laboratoires partenaires. Cela concerne des supports mécaniques, la gestion de mouvements de pièces, des contrôles, des services généraux (alimentations, chemins de câbles, systèmes de refroidissement), la réalisation de « phantoms », etc. ;
- apporter un soutien logistique aux équipes travaillant à l'assemblage et à la validation. Il faut pouvoir à la demande modifier une pièce, fabriquer un élément d'interface, réparer une pièce défectueuse.

Sur une surface d'environ 100 m², ce service doit pouvoir donc disposer des éléments suivants :

- 1 poste CAO
- 2 fraiseuses de capacité moyenne dont une au moins à commande numérique
- 1 tour de capacité moyenne
- 1 perceuse colonne
- 1 plieuse
- 1 scie à ruban
- 1 cisaille à tôles
- 1 poste de soudure
- 1 petite salle de métrologie avec marbre et colonne de mesure
- outillage à main standard.

Il faut noter qu'il s'agit là d'équipements de base très classiques pour tout atelier de mécanique pour lesquels il existe un marché d'occasion très actif.

3-2-2 Atelier électronique

Comme pour la mécanique il est nécessaire que les équipes participant à des projets d'intégration et de validation de prototypes puissent disposer d'une infrastructure adéquate pour tester ou adapter les différents modules électroniques de ces machines. On peut diviser cet équipement en deux catégories.

- du matériel standard pour tout laboratoire électronique, tel que :
 - oscilloscopes digitaux
 - générateurs de signaux
 - alimentations diverses
 - matériel de test d'optoélectronique
 - multimètres
 - matériel de soudure
 - etc.
- des bancs de test standardisés avec entre autres :
 - système d'acquisition multicanaux
 - systèmes de programmation et de tests de FPGA
 - mesures de modules d'acquisition en coïncidence
 - mesures de résolutions spatiale et temporelle.

Tous ces systèmes devraient pouvoir être installés sur une surface d'environ 50 m².

3-2-3 Atelier informatique

Un espace informatique doit aussi pouvoir être mis à la disposition des visiteurs, la phase ultime des tests de validation reposant sur la reconstruction et l'analyse des images délivrées par les prototypes. Les modules informatiques développés dans différents laboratoires partenaires de Cerimed devront pouvoir être téléchargés, et éventuellement corrigés ou adaptés sur place pendant les phases de validation.

Un minimum de cinq stations de travail seront installées dans un local d'environ 30 m² avec les caractéristiques suivantes :

- liaison internet haut débit ;
- serveurs de données (site internet, librairies de calcul scientifique, comptabilité, ressources humaines, etc.) ;
- système d'archivage automatisé (archivage automatique des serveurs centraux et des postes de travail personnels, des postes CAO et CAD, etc.) ;
- ferme de processeurs (256–512 nœuds bi-processeurs intégrés à la grille de calcul pour le calcul scientifique (simulation Monte-Carlo, reconstruction tomographique, extraction fonctionnelle de paramètres, etc.).

3-2-4 Hall d'intégration

La partie dominante de l'activité sur le site de Cerimed est centrée sur l'assemblage de prototypes complexes et combinant souvent plusieurs appareils dans une approche multimodale, et sur la validation de ces prototypes. C'est dans ces deux domaines en particulier que Cerimed apporte une vraie valeur ajoutée par rapport aux initiatives existantes trop dispersées et morcelées, et peut jouer un vrai rôle fédérateur au niveau européen, et devenir un interlocuteur crédible pour l'industrie. Une attention toute particulière doit donc être apportée à l'implantation d'une infrastructure adaptée à ces tâches.

Pour ce faire Cerimed doit disposer d'un hall d'assemblage et d'intégration pouvant accueillir trois prototypes en cours de montage simultané. Sachant que le délai d'intégration et de tests de laboratoire (avant les tests d'expérimentation animale et clinique) pourra s'étaler sur une période allant de 12 à 24 mois selon la complexité du système, il est en effet indispensable de prévoir un certain recouvrement d'activités et de pouvoir commencer l'assemblage d'un prototype, pendant qu'un autre est en cours d'achèvement et un troisième en phase de tests.

Un hall d'environ 250 m² doit pouvoir répondre à ces objectifs, 50 m² étant réservés à l'assemblage de chacun des prototypes, et le reste au stockage du matériel et des composants, ainsi qu'à l'installation d'une petite pièce noire qui sera utilisée pour des tests optiques et pour le stockage de matériaux sensibles à la lumière.

L'ensemble de cet espace doit pouvoir être subdivisé de façon modulable par un jeu de cloisons mobiles pour isoler à la demande, au moins partiellement, les différents postes de travail. Le hall doit pouvoir en outre disposer des infrastructures classiques pour ce genre d'opération :

- système de levage et de manutention d'une capacité de 3 tonnes minimum ;
- alimentations électriques filtrées et sécurisées suffisamment distribuées ;
- connections internet haut débit ;
- air comprimé ;
- système de distribution de câbles par faux plancher ou goulottes suspendues.

3-3 Salle d'expérimentation clinique

L'aménagement d'une unité de médecine nucléaire doit satisfaire aux règles fixées en la matière dans l'arrêté du 30 octobre 1981 (J.O. du 29 novembre 1981). Les plans doivent être approuvés par l'IRSN/DGSNR (Direction Générale de la Sûreté Nucléaire et de la Radioprotection) et être conformes aux instructions de la Notice DGSNR/SD9 L/04-V3 dont les dispositions essentielles sont rappelées ci-dessous.

Implantation et distribution des locaux

Les locaux d'une unité de médecine nucléaire doivent être :

- situés à l'écart des circulations générales ;
- individualisés nettement des locaux à usage ordinaire ;
- regroupés afin de former un ensemble d'un seul tenant permettant la délimitation aisée d'une zone contrôlée ;
- hiérarchisés par activités radioactives décroissantes.

La zone contrôlée comprend nécessairement les locaux suivants :

- sas-vestiaire pour le personnel permettant la séparation des vêtements de ville de ceux de travail ;
- salles d'examen et de mesure ;
- pièces réservées à l'attente, avant examen, des patients injectés (prévoir des locaux distincts pour les patients valides et ceux couchés) ;
- salle d'injection ;
- pièces devant être attenantes ;
- laboratoire chaud ;
- installations de stockage des déchets et des effluents radioactifs (elles peuvent ne pas être situées au sein de l'unité de médecine nucléaire (sous-sol, bâtiment extérieur...) mais doivent être classées en zone contrôlée).

L'accueil, le secrétariat et les bureaux médicaux doivent être normalement implantés en zone non contrôlée, sauf si la distribution des locaux ne permet pas de les séparer nettement du secteur classé en zone contrôlée.

Aménagement de la zone contrôlée (caractéristiques générales)

- Murs du laboratoire chaud et de la salle d'injection : épaisseur équivalente à 15 cm de béton ordinaire.
- Parois sans aspérités ni recoins (angles et arêtes arrondis).
- Revêtements des sols (à remonter en plinthes), des murs et des surfaces de travail constitués en matériaux lisses, imperméables, sans joints (carrelages à exclave) et facilement décontaminables.
- Guichet entre le laboratoire chaud et la salle d'injection.
- Éviers de type monobloc avec robinets à commande non manuelles.
- Bonde d'évacuation des eaux au sol du laboratoire chaud et de la salle d'injection.
- Lavabos et douche dans le sas-vestiaire (côté vestiaire + travail).
- Sanitaire réservé aux patients injectés relié à une fosse septique ordinaire qui est à raccorder directement au collecteur général de l'établissement.

Ventilation de la zone contrôlée (Caractéristiques générales)

- Ventilation en dépression, indépendante du système général de ventilation du bâtiment, assurant dans la zone contrôlée un minimum de cinq renouvellements horaires de l'air.
- Bouches de soufflage et d'extraction d'air implantées de façon à éviter toute perturbation aéraulique.
- Extraction de l'air vicié sans risque de recyclage :
 - a- Point de sortie de la (des) gaine(s) d'extraction d'air en toiture à hauteur suffisante (si toit-terrasse le point de sortie doit être situé à au moins 2 m au-dessus du niveau de la terrasse).
 - b- Clapet anti-retour équipant chacune des gaines d'extraction dans le cas où elles se raccordent sur un conduit unique.

- Système de ventilation séparé pour les enceintes blindées de stockage et de manipulation des produits radioactifs du laboratoire chaud avec gaine d'évacuation indépendante et équipée de filtres.
- Système de ventilation spécifique dans le cas de mise en œuvre de gaz radioactif (Xenon 133...).

Cuves de stockage des effluents liquides radioactifs (caractéristiques générales)

- Points d'évacuation des effluents liquides radioactifs, au sein de l'unité de médecine nucléaire en nombre restreint, réservés uniquement à cet effet et signalisés en conséquence.
- Canalisations d'évacuation de ces effluents raccordées sur un ensemble de 2 cuves-tampons fonctionnant alternativement en remplissage et en stockage de décroissance. Ces canalisations doivent être réservées uniquement aux effluents liquides radioactifs.
- Local abritant ces cuves-tampons indépendant, fermant à clé et facilement accessible.
- Cuves-tampons installées au-dessus d'un cuvelage de sécurité, construites en matériau facilement décontaminable (béton à proscrire), équipées d'un indicateur de niveau dans le service de médecine nucléaire, d'un dispositif de prélèvement en position haute et d'un trou d'homme. Le cuvelage doit comprendre un point bas équipé d'un détecteur de fuite de liquides. L'indicateur de niveau et le détecteur de fuite devront avoir un renvoi dans le service de médecine nucléaire et au P.C. sécurité de l'établissement.

Aire de stockage des déchets radioactifs (caractéristiques générales)

- Aire couverte, clôturée et munie d'une porte fermant à clé.
- Sol formant une cuvette étanche, permettant la rétention d'éventuelles fuites de liquide.
- Aire dotée d'un point d'eau, d'un extincteur et d'une installation électrique en bon état.

Outre les locaux spécifiquement aménagés pour l'expérimentation clinique, il faut prévoir l'équipement suivant.

1-Manipulation du Tc99m

- 1 enceinte blindée 6 mm de Pb avec activimètre pouvant recevoir un générateur de Tc99m
- Si nécessaire un bain-marie à sec et un agitateur blindés
- 3 boucliers plombés de paille (6 mm Pb) dont 2 suffisamment grands pour protéger une cage format petit rongeur (rat, souris)
- 3 poubelles blindées de 20 litres (6 mm Pb)
- 4 protections blindées pour poubelles à aiguilles
- protège-seringues blindés (4 de 1 ml, 4 de 2 ml, 2 de 5 ml, 1 de 10 ml)
- 1 réfrigérateur blindé
- 1 stockeur blindé (6 mm Pb)
- 1 valisette de transport (pour seringue)
- 1 protège-flacons blindés pour fortes activités (plus de 100 mCi de Tc99m)
- 2 protège-flacons blindés pour moyennes activités (100 mCi de Tc99m)
- 2 protège-flacons blindés pour faibles activités (10 mCi de Tc99m)
- 1 contaminamètre
- 1 radiamètre

2-Manipulation du 18FDG

- 1 enceinte blindée 45 mm de Pb avec activimètre
- 2 boucliers plombés de paille (20 mm Pb) suffisamment grands pour protéger une cage format petit rongeur (rat, souris)
- 1 dispositif blindé semi-automatique d'injection (si le nombre d'exams quotidiens le justifie)
- 1 poubelle blindées de 20 litres (20 mm Pb)
- 1 protection blindée pour poubelles à aiguilles
- protège-seringues blindés haute énergie (2 de 5 ml, 1 de 10 ml).

Compte tenu de toutes ces indications, une disposition possible des locaux d'expérimentation clinique est présentée sur la Fig-B3.

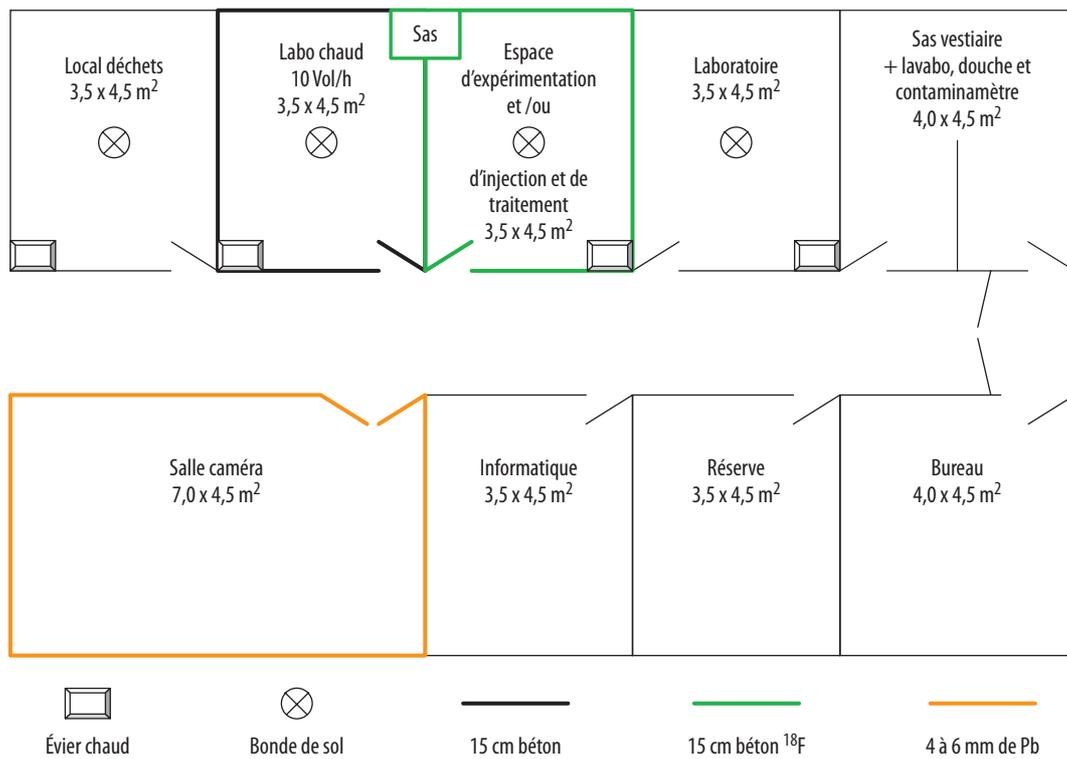


Fig-B3
Locaux d'expérimentation clinique

3-4 Salle d'expérimentation animale

L'objectif est de pouvoir maintenir les animaux dans un environnement adapté depuis leur arrivée jusqu'au moment de leur sacrifice, en considérant le problème de la gestion de l'animal et celui de la radioactivité. Il faut de plus envisager de travailler avec des animaux génétiquement modifiés, ayant reçu des xénogreffes ou encore infectés par des virus recombinants. Cela permettra aux biologistes associés d'utiliser ce laboratoire comme une plate-forme d'imagerie utile à leurs projets. Par contre, afin de simplifier l'aménagement des locaux, l'utilisation de souris portant des organismes potentiellement pathogènes sera exclue. Un confinement type A2 de l'ensemble de l'espace dédié à l'expérimentation animale semble suffisant. Les aménagements des locaux pour l'utilisation de radioisotopes ou en salle d'expérimentation d'animaux comprennent notamment un sol plastifié étanche remontant sur les plinthes, des murs lisses et lessivables, des portes étanches avec une partie supérieure vitrée, des seuils remontants et étanches au niveau des portes, pièces ventilées en dépression avec filtration de l'air à l'entrée et la sortie.

Deux configurations sont possibles, suivant le type d'expérience envisagée. On peut en effet limiter l'activité animale sur le site de Cerimed à une validation réaliste des développements instrumentaux sur des modèles animaux, mais réserver l'utilisation pour des études biologiques spécifiques aux plates formes d'imagerie existantes (ANIMAGE à LYON) ou en développement (Nice par exemple). On peut aussi vouloir profiter des infrastructures de Cerimed pour y associer une véritable plate-forme d'imagerie, si la demande locale est suffisamment forte.

Configuration 1 : Structure minimale dans laquelle les animaux ne peuvent pas résider.

Cette première configuration permettra de recevoir individuellement les animaux, de réaliser les images sur les animaux puis de les sacrifier à la fin de l'acquisition. Les pièces sont considérées comme pièces d'expérimentation animale mais pas de résidence. Toutefois un classement de l'ensemble en animalerie A2 permettra d'être conforme à la législation future. Une pièce sas doit servir de passage obligatoire pour entrer ou sortir de la zone d'expérimentation animale. Ce local permettra aux expérimentateurs de s'équiper de sur-chaussures et de blouses dédiées. Un banc, un seuil et des rangements doivent être prévus. Cette pièce devra être le seul accès des expérimentateurs entrant dans la zone de l'animalerie qui englobera les pièces contenant les caméras, la pièce de préparation des solutions radioactives et une petite laverie.

Deux pièces de plus petites tailles seront préférées à une grande pièce pour accueillir les caméras expérimentales. Selon la législation, il n'est en effet pas possible de manipuler simultanément deux animaux dans une seule pièce. Une salle de préparation des doses de solutions radioactives avec un espace pour réaliser l'injection est nécessaire. Cette pièce devra être équipée d'une boîte à gants avec les protections requises pour la préparation des radiotraceurs. Elle pourra servir de stockage des sources. Un laboratoire de radiochimie est indispensable pour effectuer la synthèse de certaines molécules.

Une hotte pour l'injection et des équipements nécessaires pour protéger l'expérimentateur des rayonnements doivent être présents. Des protections doivent également être prévues pour la manipulation ultérieure des animaux contaminés. Une pièce de préparation et une autre de stockage des déchets en décroissance seront obligatoires. La pièce de préparation des déchets (petite laverie) doit permettre de trier et d'emballer les déchets biologiques et radioactifs. Dans cette pièce, les cages et supports (préalablement gérés en décroissance dans la pièce de stockage) utilisés pour les animaux contaminés seront nettoyés. Un autoclave permettant de stériliser les déchets biologiques sur place est requis. La pièce de stockage des déchets doit inclure un congélateur qui permet de stocker les animaux après avoir été sacrifiés. Cette pièce doit posséder une taille suffisante pour notamment permettre le stockage des radioisotopes utilisés pour l'imagerie gamma ayant des temps de demi-vie plus longs que ceux utilisés en imagerie TEP. Elle devra être équipée de bacs de rétention et des protections requises. Après décroissance des radioisotopes, tous les déchets seront incinérés.

L'expérimentateur emportera son animal, travaillera avec la caméra puis repartira après l'expérience avec la cage vide qui ne devra pas être contaminée. Si besoin est une petite enceinte autonome permettra de stocker des cages d'animaux en attente. Les animaux après injection de la solution radioactive devront être placés dans des cages spécifiques qui seront à la fin de l'expérience emballées et traitées en décroissance dans une pièce de stockage des déchets. Les animaux ne pourront résider que quelques heures. Après chaque acquisition, l'animal sera sacrifié et son cadavre sera stocké en décroissance dans un congélateur.

Configuration 2 : la résidence des animaux sera possible.

Cette configuration permettra de maintenir des animaux dans des espaces appropriés avant les expériences et après l'injection des isotopes. Il sera ainsi possible d'effectuer plusieurs séries d'acquisition espacées dans le temps sur le même animal. L'ensemble de l'espace (à l'exception de la zone de stockage des déchets) sera également considérée comme une animalerie de type A2 avec un accès restreint par un sas.

Comparé à la solution décrite ci-dessus, plusieurs pièces supplémentaires seront nécessaires.

- 1- Deux pièces (minimum) pour le stockage des animaux : chacune sera équipée d'un portoir de cage avec un confinement notamment au niveau de la ventilation et du rayonnement. Deux pièces permettront un nettoyage éventuel (ou décontamination...) dans une pièce en laissant la possibilité de continuer les expériences.
- 2- Une laverie : elle permettra notamment de nettoyer les cages des animaux.
- 3- Un local de stockage de la nourriture.
- 4- Une pièce supplémentaire pour le maintien d'animaux non contaminés est fortement souhaitable.

Cette configuration imposera le recrutement de deux animaliers.

Les animaux pourront alors être imagés plusieurs fois et maintenus en vie après chaque acquisition. Seule cette configuration permettra de suivre un phénomène biologique sur le même animal en fonction du temps.

3-5 Services généraux

Cerimed se situe au croisement d'activités nombreuses et variées en amont et en aval. S'il répond aux besoins d'une action centralisée au niveau de l'assemblage, des tests et de la validation animale et clinique de systèmes d'imagerie complexes et fortement intégrés, il doit d'un côté faire converger vers ce domaine de l'imagerie de nombreuses technologies génériques développées dans divers instituts et laboratoires en Europe et au-delà, et en aval s'assurer d'apporter une contribution efficace et réellement utile au niveau de l'application biomédicale. Une étroite coopération industrielle est de ce point de vue tout à fait essentielle.

Cerimed doit donc disposer d'un service administratif qui, au-delà de la gestion interne du Centre, puisse répondre à ces besoins d'interface. Ce service aura en particulier à prendre en charge les aspects suivants :

- support à la gestion du Centre Cerimed : administration générale, personnel, finances, aspects juridiques ;
- mise en place d'outils de gestion des projets : planification, contrôle qualité, gestion financière ;
- relations avec les organismes de tutelle (nationaux et européens) ;
- relations avec les laboratoires et instituts partenaires ;
- gestion de la propriété intellectuelle et relations avec l'industrie ;
- support à la gestion du GIS (Groupement d'intérêt scientifique).

4- Intégration du Centre

4-1 Infrastructure

Le programme Cerimed nécessite la construction d'un **bâtiment d'une superficie totale d'environ 2500 m²**. La répartition des surfaces sur les différents services est la suivante.

Description	m ²
Zone cyclotron 1 + cyclotron 2	300
Chimie radioactive	200
Bureaux cyclotron-radiochimie (5 personnes)	50
Services administratifs (10 personnes)	150
Bureaux chercheurs (10) + étudiants (10)	200
Bureaux techniciens (10)	100
Bureaux visiteurs (10)	100
Labo électronique	50
Salle informatique	50
Atelier mécanique	120
Salle propre	50
Labo matériaux/optique	50
Montage/assemblage/tests prototypes	250
Salle d'expérimentation animale (avec animalerie transitoire)	150
Salle d'expérimentation clinique (3 grandes salles 40 m ² + 3 petites (25 m ²))	200
2 salles de réunion (25 places)	50
Salle de conférence (100 places)	100
Zone de stockage	100
Accueil, bibliothèque, espace commun	230
Total	2500

Le coût estimé de la construction du bâtiment est de **7,5 millions d'Euros**.

Un schéma d'implantation est proposé sur la Fig-B4.

Les équipements de base du centre se répartissent de la façon suivante :

Description	K€
Atelier mécanique	500
Atelier électronique	400
Équipements informatiques	100
Poste CAO mécanique et électronique	250
2 cyclotrons + radiochimie (production et commercialisation)	*5000
Sources de rayons X, gamma et système	200
1 aimant haut champ de test	2000
Cage de Faraday	50
Infrastructure de laboratoire (cloche à évaporation, pompes, tables optiques...)	1000
Radioprotection et dosimétrie	1000
Infrastructure expérimentation animale	250
Infrastructure d'animalerie de proximité	250
Mobilier	500
Réserve	1000
Total	15000

* Le poste cyclotron peut se décliner en 2 étapes. La première étape implique 1 cyclotron et la radiochimie associée (3 M€).



Fig-B4
Implantation du site Cerimed

Les coûts d'équipement se montent donc à **12 M€ dans une première phase** et à 15 M€ au total (avec une réserve de 1 M€).

4-2 Plan de développement du personnel et des services

Le Centre Cerimed doit disposer d'un personnel de base pour assurer la double fonction de promotion et d'animation d'une activité de développement en imagerie moléculaire capitalisant sur les travaux génériques de nombreux laboratoires en Europe, et de validation de ces technologies par leur intégration dans des prototypes suffisamment crédibles avec la participation directe ou indirecte de ces laboratoires.

Il faut pour cela une infrastructure technique suffisante pour pouvoir réaliser et organiser cette intégration. Cela passe par les ateliers de mécanique, d'électronique et de calcul mentionnés plus haut avec un personnel minimum pour en assurer le fonctionnement. Ce personnel est estimé à une dizaine de techniciens/ingénieurs environ. Il faut lui rajouter environ 5 personnes (ingénieurs et techniciens) pour assurer le fonctionnement et l'exploitation du cyclotron et de la plate-forme de radiochimie associée.

Il paraît aussi indispensable, pour maintenir une dynamique d'ensemble tout en favorisant la fertilisation et l'interconnection des projets, d'avoir une équipe résidente de scientifiques physiciens et médicaux. Leur nombre dépend bien sûr de l'ambition que l'on veut donner à ce programme, mais on peut estimer le minimum viable à 15 personnes, avec une extension possible jusqu'à environ 30. Une partie de ces personnes (mais pas la totalité) peut être constituée de chercheurs détachés de leurs laboratoires ou instituts d'origine pour des périodes suffisamment longues (deux années minimum). Une des tâches de cette équipe sera de coordonner l'activité de chacun des six pôles de Cerimed.

Il faudra en outre prévoir la possibilité d'accueillir des étudiants des universités scientifiques et médicales et des grandes écoles pour des stages et des thèses. Idéalement chacun des 15 à 30 scientifiques mentionnés ci-dessus devrait pouvoir encadrer un tel étudiant. Certains de ces étudiants (mais pas la totalité) pourraient être financés par des industriels dans le cadre de projets spécifiques, et dans le but d'alimenter la formation et la mobilité de personnels spécialisés pour le futur.

Enfin le Centre doit disposer d'une équipe administrative chargée de la gestion des aspects organisationnels, juridiques et de propriété intellectuelle. Ce service devra en outre assurer la liaison avec les différentes institutions nationales et européennes partenaires de Cerimed. Une équipe resserrée d'une dizaine de personnes doit pouvoir assurer ces missions.

Au total le centre fonctionnera dans sa version initiale avec 35 personnes plus une dizaine d'étudiants, et en phase de croisière avec 55 personnes plus une vingtaine d'étudiants.

4-3 Coûts d'opération

Les coûts d'opération se répartissent en 3 catégories.

- L'amortissement des équipements, qui est évalué ici à 10% du parc par an, et les frais généraux de fonctionnement (électricité, services).
- Le budget de recherche, estimé à 150 K€ par scientifique (physicien ou biomédical), mais dont une partie importante (2/3) devra être investie dans des projets de collaboration européens au titre notamment de l'assemblage et de la validation de prototypes.
- Les salaires, comptés à 150 K€/an pour le personnel technique et administratif et à 200 K€/an pour les scientifiques.

Compte tenu d'une montée en charge progressive de Cerimed, tant sur le plan du plateau technique que du nombre de chercheurs, le tableau ci-dessous présente les versions initiales et en régime de croisière du budget de fonctionnement.

Description	Phase 1 K€	Phase 2 K€
Salaires (15/30 personnes @ 200 K€/an)	3000	6000
Salaires (20 personnes @ 150 K€/an)	3000	3000
Budget de recherche (150 K€/an/chercheur)	1500	4500
Amortissement équipements (10%/an)	1000	1500
Frais généraux (électricité, services)	500	500
Total	9000	15500

4-4 Pourquoi installer Cerimed en France en région Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) ?

Il est proposé d'implanter Cerimed à Marseille, en France, sur le site de l'hôpital universitaire de la Timone, en liaison étroite avec le technopôle de Château-Gombert. Ce choix se justifie par le pôle d'attraction que représente Marseille au niveau européen, ainsi que par l'excellence de nombreuses infrastructures médicales, d'institutions de recherche, de grands centres d'enseignement et d'industries en région Provence-Alpes-Côte d'Azur, ainsi qu'en région Rhône-Alpes toute proche.

1-Compétences en Physique, Électronique et Optique

À Marseille

Le Centre de Physique des Particules de Marseille (CPPM), l'Unité Mixte de Recherche (UMR) CNRS Université de la Méditerranée, qui fait partie de l'Institut National de Physique Nucléaire et de Physique des Particules (IN2P3), est dirigé par R. Aleksan. Il a été renforcé récemment par le recrutement d'un professeur en provenance de Lausanne, C. Morel, qui a créé la collaboration OpenGATE et a mis au point dans le réseau Crystal Clear un prototype de TEP petit animal performant (ClearPET®) transféré au CPPM. C. Morel poursuit ses travaux au CPPM dans le cadre du projet ClearPET de la collaboration Crystal Clear où, en partenariat avec l'Institut de Biologie du Développement de Marseille (IBDM), est mis au point par P. Delpierre un micro-tomographe à rayons X pour des études sur la souris. Le CPPM comprend 107 personnes : 9 enseignants-chercheurs, 26 chercheurs, 72 ingénieurs et techniciens. Deux autres laboratoires localisés sur le même campus à Luminy pourront apporter leurs compétences : **le Centre de Physique Théorique, UMR CNRS 6207** (Faculté des Sciences—Directeur : Professeur M. Knecht) et **le Laboratoire des Sciences de l'Information et des Systèmes** (École Supérieure des Ingénieurs de Luminy—Directeur : Professeur N. Giambiasi).

La structuration du pôle Optique et Photonique dans l'association (POP Sud) (créé en mai 2000), puis l'élaboration du projet OPTITEC (initié dès 2002) ont donné naissance à la candidature de la création d'un pôle de compétitivité : « Photonique : systèmes complexes d'optique et d'imagerie ». L'imagerie médicale avec le programme Cerimed sont intégrés dans ce pôle de compétitivité très structurant, récemment labélisé par le gouvernement français sous le nom : Optique-Imagerie.

À Nice

Le CEA avec l'UMR TIRO CEA-Université (T. Pourcher, J. Darcourt) où sont développés des projets de recherche expérimentale et clinique sur l'utilisation du NIS (Na⁺/I⁻ Symporter, transporteur de l'iode) dans le SPECT pour des applications en cancérologie.

L'Institut National de Recherche en Informatique et en Automatique (**INRIA**) placé sous la double tutelle des Ministères de la Recherche et de l'Industrie, a pour vocation d'entreprendre des recherches fondamentales et appliquées dans les domaines des sciences et technologies de l'information et de la communication (STIC). L'institut assure également un fort transfert technologique en accordant une grande attention à la formation par la recherche, à la diffusion de l'information scientifique et technique, à la valorisation, à l'expertise et à la participation à des programmes internationaux. Jouant un rôle fédérateur au sein de la communauté scientifique de son domaine et au contact des acteurs industriels, l'INRIA est un acteur majeur dans le développement des STIC en France. De part ses compétences, l'INRIA peut contribuer de façon substantielle au programme Cerimed en développant notamment de nouvelles stratégies de reconstruction et de filtrage d'images.

Les laboratoires de la Région PACA développeront leur collaboration avec les autres laboratoires et instituts de Physique à un niveau :

- national avec les laboratoires français qui font partie de l'IN2P3 (Institut National de Physique Nucléaire et de Physique des Particules), ainsi que du CEA (Départements des Sciences de la Matière et Sciences de la Vie). Par ailleurs Cerimed établira des collaborations directes avec différents laboratoires du CNRS et industriels, ou des réseaux nationaux (MINATEC) impliqués dans les développements de différentes technologies génériques pouvant être utiles à l'imagerie ;
- européen avec en particulier les institutions nationales regroupant plusieurs laboratoires de physique des particules et de physique nucléaire associés à l'activité du CERN et impliqués parallèlement au CERN dans une politique de transfert technologique vers l'imagerie médicale : INFN en Italie, CIEMAT en Espagne, Max Plank en Allemagne, PPARC en Angleterre, LIP au Portugal, ainsi que de nombreuses universités scientifiques et technologiques.

Le Centre Européen pour la Recherche Nucléaire (CERN), promoteur de l'idée, qui fera bénéficier Cerimed de son pouvoir fédérateur à l'échelon international, de son savoir faire organisationnel et de ses compétences techniques. Le CERN pourra utiliser cette structure organisée comme débouché pour ses activités de transfert technologique dans le domaine médical, la liaison directe au coup par coup avec l'industrie et le monde bio-médical se révélant trop peu productive. Il contribuera à promouvoir ce programme européen auprès de toutes les instances concernées, en particulier aux interfaces physique-médecine-biologie-industrie. Il incitera ses chercheurs impliqués dans l'imagerie à s'intégrer dans le contexte de Cerimed pour discuter des besoins, générer de nouvelles idées et bénéficier de structures reconnues de validation. Il aidera aussi, le cas échéant, à la mise en place du cadre structurel, comme il l'a fait en d'autres temps pour l'EMBL et l'ESO et apportera un soutien logistique à la mise en place du centre.

Le réseau Crystal Clear est une collaboration du CERN, composée de 17 laboratoires (Universités, Instituts de Physique européens) dont la spécialité est de développer de nouveaux cristaux scintillateurs pour différentes applications et en particulier les détecteurs de physique et l'imagerie médicale. Afin de valider ses nouveaux cristaux innovants, Crystal Clear a construit récemment plusieurs prototypes d'un TEP petit animal (ClearPET[®]) qui est maintenant commercialisé par la compagnie raytest GmbH en Allemagne, et prépare la construction d'un TEP dédié à l'exploration du sein (Clear-PEM[®]).

2-Les compétences en Recherche Clinique

Elles reposent sur les services cliniques de l'AP-HM, du CHU de Nice, de l'Institut Paoli Calmettes et du Centre Antoine Lacassagne. Les Directions de la Recherche et les Bureaux d'Études Cliniques de ces institutions assurent la gestion des projets de recherche. Les services de Médecine Nucléaire des Hôpitaux et des Centres de Lutte Contre le Cancer dans les deux villes fonctionnent de façon coordonnée pour une gestion optimisée des TEP-CT, démontrant une excellente coordination entre les institutions.

À titre d'exemple, la recherche clinique est structurée à Marseille autour du Centre d'Investigation Clinique (CIC) (structure INSERM, AP-HM et Université de la Méditerranée). Un personnel (Attachés de Recherche Clinique, Infirmiers Diplômés d'État, Médecins spécialisés en Méthodologie de la Recherche Clinique) est dédié à la réalisation des protocoles de recherche clinique. Chaque site hospitalier et l'IPC disposent d'une antenne du CIC. Tous les protocoles sont validés avant leur mise en place par un Comité Technique qui en évalue la pertinence scientifique, éthique et budgétaire. Les compétences en Recherche Clinique s'étendent au-delà de l'Oncologie. Elles intéressent notamment les Neurosciences, la Cardiologie, les Maladies Métaboliques, la Génétique etc. toutes disciplines qui bénéficieront des innovations en imagerie médicale. Par ailleurs la présence de laboratoires comme le CRMBM (Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale) constituent un atout important pour Cerimed.

La Recherche Clinique en Oncologie est intégrée dans le Cancéropôle PACA qui est dirigé par le Pr. D. Maraninchi, professeur à l'Université de la Méditerranée, directeur de l'IPC et président du Comité Scientifique de l'Institut National du Cancer. Cet institut coordonne l'action des sept cancéropôles créés en France et a programmé leur intégration au niveau Européen. Les travaux menés par Cerimed en oncologie bénéficieront donc à l'ensemble de la communauté nationale et européenne dans cette discipline. Le développement d'un axe imagerie et de nouvelles méthodes d'investigation est considéré comme un objectif prioritaire. La structuration de la recherche clinique en Neurosciences et en Diabétologie-Maladies Métaboliques est en cours avec au niveau national la constitution d'équipes inter-CIC. L'apport de Cerimed dans ces deux thématiques sera facilité par ces regroupements.

3-Les compétences en Biologie

À Marseille

La recherche en biologie dans l'Université de la Méditerranée est organisée autour de plusieurs Instituts Fédératifs de Recherche au niveau de trois campus :

- Médecine Timone avec
 - l'IFR Physiopathologie Humaine de Marseille
 - l'IFR Maladies Transmissibles et Pathologies Tropicales
 - l'IFR Sciences du Cerveau et de la Cognition

- Médecine Nord avec
 - l'IFR Jean Roche « Biologie des Interactions Cellulaires »
- Luminy (Faculté des Sciences) avec
 - l'IFR d'Immunologie et de Cancérologie
 - l'Institut de Biologie du Développement de Marseille.

Au niveau de chaque campus, des animaleries (conventionnelles et transgéniques) sont opérationnelles et fonctionnent de façon réglementaire.

Ces Instituts Fédératifs regroupent 21 laboratoires CNRS, 19 laboratoires INSERM et 23 Équipes d'Accueil contractualisées par le Ministère de la Recherche. Les thématiques de recherche intéressent 6 des 11 axes prioritaires de l'Université de la Méditerranée : Immunologie et Oncologie ; Génétique et Développement ; Microbiologie ; Pathologies Transmissibles ; Neurosciences ; Physiopathologie Nutritionnelle, Métabolique et Cardiovasculaire ; Environnement. Les deux autres Universités d'Aix-Marseille ont mis l'accent sur d'autres disciplines : Chimie, Physique, Mathématiques, Droit, Lettres. Elles sont aussi actives en Biologie et sont alors complémentaires de l'Université de la Méditerranée.

À Nice

Les unités de recherche sont regroupées dans l'IFR 50 de Génétique et Signalisation Moléculaire qui comprend 12 laboratoires contractualisés : 7 laboratoires INSERM, 1 laboratoire CNRS, 3 Équipes d'Accueil et 1 laboratoire CEA et dans l'Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire (UMR 6097). Les disciplines thématiques de recherches intéressent l'Immunologie, l'Oncologie, la Nutrition et la Pharmacologie.

Les interactions entre Marseille et Nice sont très fortes comme le montre leur association dans le Cancéropôle-Provence Côte d'Azur et dans Marseille-Nice Génomôle. Des réunions scientifiques communes et des actions coordonnées sont régulièrement organisées entre les deux villes. Les Collectivités Territoriales soutiennent avec efficacité les programmes de recherche.

4-Les compétences en Enseignement/Formation (Écoles d'Ingénieurs, Universités d'Aix-Marseille)

Deux écoles d'Ingénieurs, l'École Généraliste des Ingénieurs de Marseille (EGIM), rattachée au groupement des Écoles Centrales, et l'École Supérieure des Ingénieurs de Marseille (ESIL) participeront en association avec le secteur Santé (Facultés de Médecine et de Pharmacie) à la formation d'étudiants à cette interface Physique/Biologie/Médecine/Industrie. Dès l'année universitaire 2004-2005, des étudiants suivent une telle formation en 2ème année à l'EGIM. Les études pourront être poursuivies dans la préparation de Thèses d'Université dans l'École Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé (Pr. A. Nieoullon) et de Physique (Pr. J.J. Aubert). Là encore, les liens étroits entre ces établissements en PACA et d'autres écoles et universités en France et en Europe, permettront des échanges avec d'autres structures au niveau européen.

5- Structure et gouvernance

Un tel centre doit pouvoir bénéficier d'un statut propre, de type supra-institutionnel. Cela lui permettrait en particulier de gérer la dimension européenne du programme sous la tutelle directe du ou des ministères concernés. C'est aussi un gage de flexibilité et d'indépendance pour assurer la coordination harmonieuse des participations institutionnelles à certains aspects de son activité, comme par exemple du CEA, du CNRS, de l'INSERM et de leurs équivalents européens, ainsi que des différents groupements hospitaliers ou institutions privées. Un GIS (Groupement d'Intérêt Scientifique) étendu à l'échelle européenne, avec une convention définissant les modalités de participation de chaque institut pourrait être une structure adéquate. Cette convention précisera en particulier, outre les ressources à mettre en œuvre et leur partage entre les différents partenaires, les conditions de propriété intellectuelle, de propriété et d'entretien du bâtiment, d'accueil des chercheurs et des enseignants-chercheurs.

Sur le plan financier il est important de faire ressortir le caractère de transfert technologique des projets réalisés dans le cadre de Cerimed, depuis des domaines généralement soutenus par la recherche publique vers l'industrie. Il s'agit véritablement de contribuer à raccourcir la boucle recherche-innovation-industrie dans le cadre d'une politique de santé qui est une préoccupation publique. Un financement s'appuyant à la fois sur des sources institutionnelles et privées semble donc être le mieux à même de traduire cette complémentarité. La gestion de ces ressources d'origine variée peut se faire dans le cadre d'une Fondation Public-Privé, ou de son équivalent à l'échelle européenne, la Société Coopérative Européenne. Il est proposé que l'infrastructure (bâtiment et équipements associés) ainsi que les frais généraux d'exploitation soient pris en charge par les collectivités locales et l'État français. Le personnel sera constitué pour un tiers de personnes détachées par les institutions partenaires, pour un tiers de recrutements internationaux assurés par l'État sur la base d'une grille de salaires alignée sur celle des fonctionnaires internationaux, et pour un tiers par la fondation. Les collectivités territoriales seront sollicitées pour contribuer au financement de bourses d'études. Les projets seront financés par la fondation d'une part, et la participation d'autre part, via la réponse à différents appels d'offres, à des programmes nationaux (ANR, Cancéropôles, Génopôles, etc.) et européens (FP7, CRAFT, NEST, etc.). Certains projets spécifiques pourront aussi être directement financés par des accords restreints, notamment sur la base de contrats industriels.

Dans la phase transitoire de mise en place de Cerimed, une structure provisoire a été créée. Elle repose sur un **chargé de mission, le Professeur C. Oliver**, nommé par le Président de l'Université de la Méditerranée, le Professeur Y. Berland.

Le chargé de mission C. Oliver préside un Comité Exécutif dont la mission est de décider des actions politiques, et du déploiement des moyens nécessaires à la mise en place et au rayonnement international de Cerimed. Outre son président, qui coordonne la mise en place du centre, **ce comité comprend un Directeur Technique physicien, P. Lecoq (CERN, Genève) et un Directeur Médical médecin nucléaire, O. Mundler (Université de la Méditerranée, Marseille)**. La composition du Comité exécutif est la suivante :

- Président C. Oliver (Université de la Méditerranée, Marseille)
- Directeur Technique P. Lecoq (CERN, Genève)
- Directeur Médical O. Mundler (Université de la Méditerranée, Marseille)
- R. Aleksan (CPPM, Marseille)
- V. Atger (Cancéropôle PACA)
- J. Boulesteix (Observatoire Marseille-Provence, OPTITEC)
- C. Chagnaud (Radiologie, Université de la Méditerranée, Marseille)
- J. Darcourt (PU-PH Biophysique et médecine nucléaire Nice)
- J.P. Fabre (Directeur EGIM, Marseille)
- M. Janier (Creatis-CERMEP, Lyon)
- P. Le Du (CEA-DAPNIA, Saclay)
- R. Rieu (ESIL, chef du département de Génie Biomédical, Marseille)
- S. Tavernier (Université Libre de Bruxelles, spokesman Crystal Clear Collaboration)
- D. Townsend (Univ. of Tennessee, Knoxville, USA).

Le Directeur Technique, P. Lecoq et le Directeur Médical, O. Mundler, président un Comité de Projets chargé de définir le contenu scientifique du programme Cerimed : quels axes de recherche privilégier, quelles nouvelles technologies mettre en œuvre en priorité, tout ceci dans un souci de faire progresser l'imagerie, certes, mais dans des directions qui soient vraiment utiles aux médecins et aux biologistes. Les membres de ce Comité de Projets sont :

- Co-présidents : P. Lecoq (directeur scientifique), O. Mundler (directeur médical)
- Membre ex-officio : C. Oliver (président du comité exécutif)
- L. Bidaut (M. D. Anderson Cancer Center, Houston)
- P. Cozzone (Université de la Méditerranée, Marseille)
- P. Delpierre (CPPM, Marseille)
- F. Flory (EGIM, Marseille)
- M. Hofmann (Hopital Insel, Berne)
- P. Mangeot (CEA-DAPNIA, Saclay)
- S. Mensah (CNRS, LMA, Marseille)
- C. Morel (CPPM, Marseille, Crystal Clear)
- J. Pailhous (IFR E.J. Marey, Marseille)
- T. Pourcher (CEA Unité TIRO-Nice)
- D. Sappey-Marinier (Creatis, Lyon).

Au niveau de son fonctionnement ultérieur, Cerimed devra prendre en compte l'aspect pluridisciplinaire du programme et les sources de financement variées.

Un Conseil d'Administration sera l'organe suprême de pilotage du Centre. Composé d'un représentant de haut niveau de chacune des institutions partenaires de Cerimed il décidera de la politique générale, de l'intégration de nouveaux membres, et prendra les décisions stratégiques sur recommandation du Comité Exécutif et du Conseil Scientifique. Il mettra en place le Conseil Scientifique, il nommera un Directeur Technique et un Directeur Médical pour présider le Comité Exécutif et il veillera à ce que l'équilibre entre l'ensemble des communautés participantes soit toujours respecté. Il s'attachera en particulier à implémenter une stratégie adéquate pour la gestion financière du Centre. Pour répondre à des besoins spécifiques il pourra décider de la création de groupes de travail ad-hoc pour une durée déterminée. Il implémentera enfin les outils nécessaires à un bon respect des règles de sécurité, d'éthique et de confidentialité.

Le Conseil Scientifique, composé de personnalités scientifiques indépendantes et reconnues dans les différentes disciplines concernées, sera mis en place par le Conseil d'Administration. Son rôle sera d'aider le Conseil d'Administration à définir la politique scientifique de Cerimed. Ces personnalités seront recrutées au niveau international par le Conseil d'Administration, en assurant un système de renouvellement qui garantisse à la fois une continuité de l'action et la prise en compte de l'évolution des technologies et des besoins. Il sélectionnera les projets en fonction de leur intérêt direct à plus ou moins long terme pour la biologie ou la clinique, en tenant compte de leur crédibilité sur le plan technique. Il définira des critères de suivi et de progrès et proposera une méthodologie pour une évaluation régulière de l'avancée de ces projets. Il jugera en particulier du moment où des évaluations sur l'animal ou sur l'homme pourront être autorisées, cette décision incombant au final au Conseil d'Administration.

Le Comité Exécutif sera co-présidé par un physicien et un médecin ou un biologiste. Son rôle sera d'implémenter au jour le jour la politique décidée par le Conseil d'Administration. Il mettra en place en particulier tous les outils nécessaires à la planification, à la gestion des ressources et au contrôle des dépenses. Il implémentera une politique d'assurance et de contrôle de qualité dans les différents projets. Il veillera au bon fonctionnement de chacun des six pôles constitutifs du Centre en assurant une distribution et un partage équitable des ressources disponibles. Il arbitrera les priorités entre les différents projets. Il sera chargé d'anticiper et d'identifier des difficultés imprévues d'ordre technique, administratif ou autre et de proposer des solutions pour les résoudre. Il rendra compte de son action au Conseil d'Administration.



Lexique

APD	Photodiode à avalanche
ASIC	Application Specified Integrated Circuit
BOLD	Blood Oxygenation Dependent contrast : Mesure des flux sanguins par imagerie IRM
CEA	Commissariat à l'Énergie Atomique (France)
CERIMED	Centre Européen de Recherche en Imagerie Médicale
CERN	Centre Européen pour la Recherche Nucléaire, basée à Genève (url: www.cern.ch)
CMOS	Semiconducteur Complémentaire Métal-Oxyde (Complementary Metal Oxide Semiconductor)
CMS	Compact Muon Solenoid (une des expériences au LHC du CERN)
CNRS	Centre National pour la Recherche Scientifique (France)
CPPM	Centre de Physique des Particules de Marseille
CT	Computed Tomography. Voir aussi TDM
DAPNIA	Département d'Astrophysique, de Physique des particules, de physique Nucléaire et de l'Instrumentation Associée du CEA
FDG	2-[¹⁸ F]fluoro-2-déoxy-D-glucose
FPGA	Réseau de portes programmables (Field Programmable Gate Array)
HPD	Photodétecteur hybride
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy : Thérapie par irradiation modulée en intensité
IN2P3	Institut National de Physique Nucléaire et de Physique des Particules



INRIA	Institut National pour la Recherche en Intelligence Artificielle (France)
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LHC	Grand collisionneur de hadrons au CERN (Large Hadron Collider)
LOR	Line Of Response : Ligne de coïncidence de deux photons gamma en imagerie TEP
NIH	National Institute of Health (USA)
PACS	Picture Archiving and Communication Systems
PET	Positron Emission Tomography. Voir aussi TEP
PMT	Tube photomultiplicateur
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography. Voir aussi TEMP
SUV	Standart Uptake Value : Mesure de l'affinité des cellules pour un marqueur d'imagerie TEP
TDM	Tomo-Densitométrie (CT en anglais)
TEMP	Tomographie par Mono-Photonique (SPECT en anglais)
TEP	Tomographie par Émission de Positrons (PET en anglais)
VLSI	Intégration à haute échelle (Very Large Scale Integration)



cerimed

<http://cerimed.web.cern.ch>