

Interface avec les sciences du vivant (GT 12)

Prospective IN2P3/Irfu 2012

R. Barillon (IPHC Strasbourg), M. Beuve (IPN Lyon), D. Dauvergne (IPN Lyon), D. Brasse (IPHC Strasbourg), D. Cussol (LPC Caen), J.P. Cussonneau (Subatech Nantes), M. Farizon (IPNL Lyon), F. Haddad (Subatech Nantes), M. Haguenaer (LLR), Ph. Lanière (IMNC Orsay), S. Leray (Irfu/SPhN Saclay), M. Luong (Irfu/SACM Saclay), L. Ménard (IMNC Orsay), G. Montarou (LPC Clermont), C. Morel (CPPM Marseille), J. M. Reymond (Irfu/SEDI), T. Schild (Irfu/SACM Saclay), D. Yvon (Irfu/SPP Saclay)

07/02/2012

SYNTHESE

L'IN2P3 et l'IRFU ont tous deux les capacités pour jouer un rôle majeur à l'interface entre la Physique, la Biologie et la Médecine. Leurs atouts résident avant tout dans les compétences des laboratoires dans les domaines de la réalisation et de l'utilisation d'accélérateurs de particules, la simulation de l'interaction rayonnement-matière, l'instrumentation et l'électronique, et la force de leurs services techniques, qui sont autant d'éléments favorables au développement d'outils originaux et innovants pour les Sciences de la Vie. Les équipes de l'IN2P3 se sont structurées au niveau national afin d'améliorer la visibilité et la coordination de leurs activités. Le Groupement De Recherche "Modélisation et Instrumentation pour l'Imagerie Biomédicale" (GDR MI2B), créé initialement pour fédérer les équipes travaillant sur les techniques d'imagerie, regroupe une cinquantaine de physiciens répartis dans onze laboratoires. Ce GDR a été renouvelé fin 2011. Depuis 2010 il est dédié aux Instruments et Méthodes Nucléaires pour la lutte contre le Cancer, tout en étant ouvert à d'autres domaines des Sciences de la Vie et de la Santé. En ce qui concerne l'IRFU, l'essentiel des moyens a été consacré ces dernières années au développement des techniques d'imagerie du cerveau dans le cadre de NEUROSPIN. D'autres thèmes émergent cependant, l'instrumentation autour des imageurs TEP (CaLIPSO et ART) et la modélisation des réactions nucléaires pour l'hadronthérapie, et ont vocation à se développer à l'avenir. Les trois grands pôles principaux d'activités actuellement couverts sont:

- **les outils et méthodes nucléaires pour la radiobiologie** : Ces études permettent d'estimer le risque des rayonnements ionisants pour la santé, mais aussi d'améliorer les thérapies du cancer basées sur ces rayonnements. Nos instituts y contribuent en mettant au point des plateformes d'irradiation et en contribuant à l'élaboration de modèles multi-échelles de réponses cellulaires aux rayonnements ionisants.
- **les méthodes et instruments en imagerie biomédicale** : Il s'agit d'élaborer des systèmes d'imagerie dédiés et originaux et de développer de nouvelles méthodes pour le diagnostic et le suivi thérapeutique. L'activité s'étend de la R&D instrumentale amont via le développement de détecteurs innovants pour l'imagerie préclinique ou clinique à l'utilisation d'outils de reconstruction d'images ou de traitement du signal qui permettent de jeter un pont quantitatif entre l'image et les paramètres physiologiques ou métaboliques.
- **les thérapies innovantes et imagerie associée** : Les physiciens contribuent au développement de l'hadronthérapie (en particulier avec des ions carbone), en développant des outils pour le plan de traitement (mesures physiques de base et simulations), le contrôle faisceau et le contrôle qualité du traitement ou l'estimation des effets secondaires à long terme. Ils participent également à l'amélioration de la radiothérapie X. Enfin, ils explorent de nouvelles voies de production de radioéléments pour l'imagerie et le traitement des tumeurs.

Les outils performants, tels que les plateformes de simulations comme GEANT4/GATE permettent le calcul de doses physiques et biologiques induites par les rayonnements ionisants ainsi que la modélisation des systèmes d'imagerie et l'évaluation de leurs performances. L'utilisation des grilles de calcul sont un atout dans ce domaine. Les mesures physiques de base ou l'irradiation des cellules ou des tissus vivants peuvent être réalisées auprès des plateformes d'irradiations actuelles ou en cours de développement (GANIL, AIFIRA, ARRONAX, Radiograaff, Pavirma, CYRCE) ainsi qu'auprès des centres de protonthérapie d'Orsay et de Nice. Les futurs centres ETOILE et ARCHADE devraient permettre de progresser dans les études relatives à la carbone-thérapie.

La structuration des équipes de l'IN2P3 et de l'IRFU travaillant aux interfaces avec les sciences du vivant est nécessaire afin d'optimiser l'efficacité des moyens humains et financiers. Le GDR MI2B a

été récemment renouvelé et l'IRFU va y être à nouveau associé. L'ouverture à d'autres partenaires est aussi envisagée. Il faut bien évidemment tenir compte également de l'évolution du paysage et notamment des effets de structuration induits par le succès éventuel des projets «Grand Emprunt» qui tendrait à une structure en trois grands pôles :

- Imagerie *in vivo* associée à France Life Imaging
- Hadronthérapie associée à France Hadron
- Production de radiopharmaceutiques pour l'imagerie et la thérapie associée au LabEx IRON.

Il est cependant très important que les laboratoires disposent de moyens propres suffisants, seuls à même de permettre des recherches amont dans les laboratoires. Les entreprises hésitent en effet souvent à se lancer dans des développements très amont et/ou risqués, des ruptures technologiques, du fait du risque associé, des compétences nécessaires et de la durée de tels développements. Il faut cependant veiller à :

- répondre à un réel besoin de la communauté médicale par notre science et notre technologie, et non pas essayer de plaquer une technologie maîtrisée sur un vague besoin médical ;
- rechercher des ruptures technologiques à fort potentiel, spécifiques de nos compétences et peu susceptibles d'être investies par les industriels seuls.

Le GDR a montré que les projets scientifiques à l'interface de la Physique et des Sciences de la Vie prennent de plus en plus d'ampleur et nécessitent des moyens humains et financiers de plus en plus importants. Il paraît certainement nécessaire de privilégier les activités pour lesquelles les compétences spécifiques des équipes de l'IN2P3/IRFU sont clairement un atout. Par ailleurs, au vu du foisonnement actuel des projets, une évaluation interne comparative des technologies similaires afin d'identifier les plus prometteuses d'entre elles est certainement souhaitable. En ce qui concerne les moyens humains, il paraît nécessaire d'avoir :

- un dizaine de personnes supplémentaires travaillant dans la thématique Nucléaire Santé dont les deux tiers par embauche de jeunes physiciens;
- un flux de 10 doctorants par an pour l'ensemble des laboratoires, sachant qu'une part des financements de ces doctorants est hors CNRS ou IRFU (Ecoles doctorales, régions, ANR...). De plus certains travaux sont trop en « amonts » pour cadrer avec certains appels d'offres ;
- un effort continu au niveau de l'affectation des ingénieurs techniciens, et une cohérence des arbitrages dans les laboratoires associés au même projet.

Pour ce qui concerne les moyens financiers, ces dernières années, le budget du GDR a été constant autour de 350 k€ en moyenne pour des demandes en moyenne deux à trois fois plus fortes. Même si une grande partie des financements provient maintenant d'origines diverses : ANR, AAP, Europe, un passage à un budget de 1 M€ an au total pour l'IN2P3 et l'IRFU confondu, en prenant en compte les équipes hors GDR, serait hautement souhaitable. Par ailleurs, la plupart des projets s'inscrivant dans une programmation pluriannuelle, il est important que la politique scientifique, s'appuyant sur une évaluation scientifique rigoureuse des projets, et la gestion en moyens humains et financiers prennent en compte cet aspect.

Pour ce qui est de l'IRFU, l'association au GDR MI2B lui permettra d'utiliser au mieux et de valoriser les compétences uniques qui existent en son sein, moyennant des moyens humains et financiers propres, tout en accédant aux sources de financement externes en coordination avec l'IN2P3. Par ailleurs, l'institut devrait tirer partie de sa position au sein du CEA pour faire émerger des synergies avec la DSV et la DRT. Le thème de la santé étant central dans nos sociétés modernes, et omniprésent dans les décisions d'orientation de la recherche nationale, la visibilité de l'IRFU ne pourrait qu'en être améliorée.

1. Introduction

L'IN2P3 et l'IRFU ont toutes les caractéristiques pour jouer un rôle majeur à l'interface entre la Physique, la Biologie et la Médecine. Leurs atouts tiennent avant tout aux compétences des laboratoires dans les domaines de la réalisation et de l'utilisation d'accélérateurs de particules, la simulation de l'interaction rayonnement-matière, l'instrumentation et l'électronique, et de la force de leurs services techniques qui sont autant d'éléments favorables au développement d'outils originaux et innovants pour les Sciences de la Vie. C'est notamment le cas pour les systèmes d'imagerie médicale nucléaire actuels qui sont très souvent issus de développements provenant de la recherche fondamentale en Physique.

Les thèmes de recherches en lien avec les sciences du vivant abordés par les équipes des laboratoires de l'IN2P3 et de l'IRFU représentent une part grandissante des activités de recherche de ces deux instituts. Sur les recommandations des dernières prospectives, les équipes de l'IN2P3 se sont structurées au niveau national afin d'améliorer la visibilité et la coordination de leurs activités et le Groupement De Recherche "Modélisation et Instrumentation pour l'Imagerie pour Biomédicale" (GDR MI2B) a été créé pour fédérer les équipes travaillant à l'interface Physique, Biologie et Médecine. Il regroupe une cinquantaine de physiciens répartis dans onze laboratoires. En 2008, le GDR a affiché une thématique centrée sur « les outils et méthodes pour la lutte contre le Cancer ». En juillet 2010, l'activité scientifique du GDR a été évaluée favorablement par le conseil scientifique de l'IN2P3. Fin 2011, le GDR MI2B a été renouvelé, après avis de la commission 03 du Comité national. Ce GDR est actuellement en cours d'évolution, pour d'une part s'ouvrir vers d'autres partenaires impliqués dans cette thématique (cliniciens, biologistes,...), mais également pour inclure d'autres domaines des Sciences de la Vie et de la Santé

En ce qui concerne l'IRFU, les activités dans le domaine des sciences du vivant sont pour le moment beaucoup moins développées, à l'exception des efforts importants consacrés au développement des techniques d'imagerie du cerveau dans le cadre de NEUROSPIN. Ces contributions sont essentielles pour les neurosciences et permettent de mieux comprendre et de prendre en charge les maladies neuro-dégénératives.

Ce document s'inspire en grande partie des réflexions engagées par l'IN2P3 pour la redéfinition du GDR, auquel l'IRFU pourrait participer dans le futur, et des documents rédigés dans le cadre des récents appels à projets liés au « Grand emprunt », sans néanmoins s'interdire d'explorer des domaines non envisagés dans le GDR. Il est divisé selon les trois grands pôles principaux d'activités définis dans le cadre du GDR:

- outils et méthodes nucléaires pour la radiobiologie,
- méthodes et instruments en imagerie biomédicale,
- thérapies innovantes et imagerie associée.

Il est néanmoins évident que des recoupements importants existent entre ces domaines, par exemple en ce qui concerne la simulation, les détecteurs ou les traceurs pour l'imagerie ou les thérapies. Pour chacun de ces pôles, un schéma extrait du document élaboré pour la demande de renouvellement du GDR (https://edms.in2p3.fr/file/I-028082/2/Renouvellement_GDR_MI2B_Oct_2011.pdf), montrant le lien entre les diverses activités de l'IN2P3, a été inclus.

2. Outils et méthodes nucléaires pour la radiobiologie

Participants: IPNL, CENBG, IRFU, LPC Clermont, LPC Caen

2.1 Enjeu sociétal

L'enjeu sociétal de cette thématique est double ;

- estimer le risque des rayonnements ionisants pour la santé. C'est-à-dire pouvoir prédire les conséquences biologiques de rayonnements en termes de génotoxicité, d'aberrations chromosomiques et, à fortes doses, les dysfonctionnements et dommages induits à l'échelle des organes. Cette prédiction doit intégrer les caractéristiques de l'irradiation (particule, énergie, dose et débit de dose) et les caractéristiques de l'individu (organes concernée, radiosensibilité individuelle). Par ailleurs les effets des faibles doses restent encore mal compris (hypersensibilité, effets de seuil) et nécessitent un programme d'étude qui rejaille sur la radioprotection ;
- améliorer les thérapies du cancer basées sur les rayonnements ionisants. Ceci comprend les thérapies conventionnelles, mais surtout les thérapies innovantes basées sur les faisceaux d'ions de haute énergie (proton et carbone) et la thérapie vectorisée. À la maîtrise du risque de complication des tissus sains, s'ajoute donc la recherche d'une efficacité de destruction des cellules tumorales, notamment dans le cas des tumeurs radio-résistantes aux rayonnements conventionnels ou de cellules non visibles par les méthodes d'imagerie.

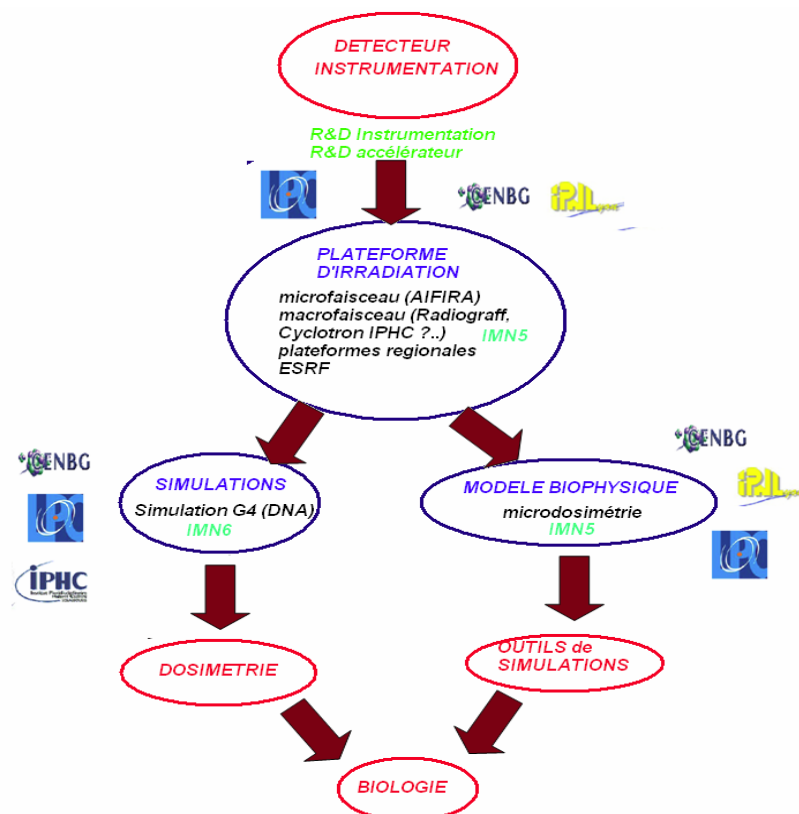


Figure 1 : Représentation schématique de l'activité dans le domaine de la radiobiologie

Les questions et les besoins sont nombreux. Il s'agit, par exemple ;

- d'élucider les mécanismes fondamentaux impliqués depuis les effets physico-chimiques précoces, jusqu'aux conséquences les plus tardives. Une cible privilégiée est bien sûr l'ADN, mais d'autres mécanismes impliquant les mitochondries, la membrane cellulaire ou encore les effets de voisinage (bystander) sont à considérer ;
- de développer des marqueurs de sensibilité individuelle et de réponse tumorale pour personnaliser l'estimation du risque des radiations et les plans de traitements ;
- d'accroître le bénéfice des traitements en associant aux thérapies des adjuvants. Ainsi l'ajout d'éléments lourds ou de nano particules semble augmenter la radiosensibilité cellulaire ;
- d'acquérir en masse des données physiques, chimiques et biologiques selon des protocoles communs et dans des conditions multiples (conditions d'irradiation, lignées cellulaires, environnement cellulaire, adjuvant...), car ces données sont encore trop peu nombreuses ;
- de développer des modèles biophysiques permettant d'intégrer l'ensemble de ces données expérimentales et ainsi de d'obtenir des modèles suffisamment prédictifs (modèle LEM, MKM ou microdosimétrique) pour être utilisés par exemple dans les plan de traitement.

2.2 L'apport de l'IN2P3/IRFU

L'in2p3 et l'irfu n'ont pas de compétences propres en biologie, mais par leurs compétences en instrumentation, modélisation et simulation et par la maîtrise des processus d'interaction des rayonnements ionisants avec la matière, les physiciens, ingénieurs et techniciens prennent un rôle déterminant dans plusieurs aspects de cette thématique scientifique fortement pluridisciplinaire. Sans être exhaustifs voici quelques exemples de contributions réalisées, par l'IN2P3, au cours des 5 dernières années.

Mise au point de plateformes d'irradiation et d'instruments associés

La disponibilité de plateformes d'irradiations avec des rayonnements de qualités différentes (bas LET, haut LET) permet d'accumuler des données biologiques qui permettront d'améliorer la compréhension des mécanismes fondamentaux de l'interaction des rayonnements ionisants avec la matière biologique. Les dispositifs permettant d'effectuer des irradiations de référence (rayon X) sont disponibles maintenant dans plusieurs laboratoires : Lyon, Clermont-Ferrand et bientôt Caen.

Des systèmes d'irradiations plus spécifiques sont également disponibles. On peut citer :

- AIFIRA au CENBG, qui permet d'irradier individuellement des cellules en utilisant des microfaisceaux de particules (proton et alpha) et qui a été complètement réinstallée pour descendre à l'échelle nanométrique. Un laboratoire de biologie de type L2 a également été mis en place ;
- IRRABAT au GANIL, qui est maintenant équipée du système DOSION de contrôle de la dose ;
- PAVIRMA à Clermont-Ferrand qui permettra des irradiations en neutrons de basse énergie, comparée à des irradiations X ;
- RADIOGRAFF à Lyon qui délivrera début 2012 des protons de moyenne énergie.

Par contre, il est important d'améliorer l'utilisation de ces dispositifs d'irradiation (incluant lignes de faisceaux, détecteurs et dosimétrie, dispositif de contrôle des échantillons).

Compréhension et simulation des effets physico-chimiques précoces de l'irradiation

Le fait que la réponse cellulaire à l'irradiation dépende du type de particule et de son énergie montre que les effets physiques et chimiques précoces jouent un rôle crucial en radiobiologie. Ces mécanismes peu accessibles par l'expérience doivent être simulés.

Dans le cadre des études sur l'effet oxygène observé en radiobiologie, l'amélioration de la série de codes (LQD, PHYSCHEML, CHEM) développés à l'IPNL en collaboration avec le CIMAP a permis de :

- 1) montrer que les ions de haut TEL produisaient de l'oxygène par multi-ionisation ;
- 2) appuyer le rôle de HO₂/O₂;
- 3) proposer un mécanisme plus général pour expliquer l'effet oxygène et sa disparition à haut-TEL ;
- 4) montrer le rôle multiple de l'antioxydant glutathion.

La collaboration internationale G4-DNA, portée par le CENBG, intègre progressivement les méthodes et modèles mis au point dans ces codes spécifiques pour construire une plateforme ouverte. Les processus physico-chimiques seront bientôt inclus et accessibles pour des simulations plus complètes.

Modélisation de la dose biologique et du comportement tumoral

L'introduction des données biologiques dans les systèmes de planification des soins, et notamment leur dépendance vis-à-vis des paramètres d'irradiation, passe par une modélisation biophysique de la dose biologique. Ainsi les études de micro- et nano-dosimétrie entreprises à l'IPNL et au LPC de Clermont avec les outils LQD et GEANT4 ont permis de :

- 1) montrer les faiblesses théoriques du modèle LEM utilisé en Allemagne ;
- 2) souligner l'importance des processus stochastiques des radiations en radiobiologie;
- 3) paramétrer le MK model et le modèle LEM pour les lignées cancéreuses SQ20B et SCC61.

Par ailleurs, l'équipe MOD du laboratoire IMNC élabore des modèles mathématiques de développement des tumeurs cérébrales. Ils s'appuient pour cela sur les outils et techniques de la physique statistique (calculs analytiques, simulations numériques, ...) pour aborder les systèmes complexes rencontrés dans le cadre des tumeurs du cerveau et de la prolifération cellulaire.

Méthodes, analyse et acquisition de données biologiques

La réalisation d'expériences de radiobiologie apporte des données utiles pour paramétrer les modèles, mais également pour répondre à certaines questions. Ainsi les études menées à Lyon sur les mécanismes moléculaires sur deux lignées tumorales ont montré que les voies de mort cellulaires étaient identiques pour les ions et les photons, mais que le signal était amplifié pour les ions de haut-TEL. Ce qui indique que la nature des mécanismes biologiques n'est pas modifiée par le type d'irradiation mais que les effets précoces, comme la formation de dommages d'ADN, modulent les signaux biologiques et sont donc fondamentaux.

Les observables biologiques font de plus en plus appel à des méthodes d'imagerie par microscope utilisant des marqueurs fluorescents pour quantifier les dommages d'ADN. Ces méthodes présentent donc un intérêt fondamental non seulement pour estimer la génotoxicité des radiations mais aussi pour la prédiction de réponses plus complexes comme la mort cellulaire. Le développement de ces méthodes au sein de l'IN2P3, d'abord au CENBG en combinaison avec le microfaisceau, et plus récemment dans le cadre d'un travail conjoint réalisé au LPC de Clermont-Ferrand et à l'IPNL pour l'analyse des données issues de plateforme d'acquisition automatisée à

grandes échelles d'images de microscope confocal, devrait permettre l'amélioration des capacités de traitement de ces données dans les années à venir.

2.3 Les défis et recherches à développer en radiobiologie

- Factoriser les besoins et questions des thérapies innovantes notamment de la thérapie vectorisée et de l'hadronthérapie par ions légers. Ces dernières utilisent des rayonnements non conventionnels (beta, alpha, ions légers) qui soulèvent des questions fondamentales sur les réponses biologiques induites et sur l'optimisation thérapeutique grâce aux mesures et calculs multi-échelles de dosimétrie physique et biologique.
- Développer les plateformes d'irradiation pour la radiobiologie et les instruments associés. Le faible nombre de plateformes disponibles est le principal facteur limitant les études de radiobiologie. Il s'agirait de : i) maintenir l'effort de cohérence et de complémentarité (Particule, énergie, géographie) de ces plateformes d'irradiation ; ii) favoriser le développement d'instruments et de protocoles communs (Référence X, protocoles biologiques, dosimétrie multi-échelle) ; iii) favoriser l'accueil et la réalisation des expériences de radiobiologie pour faire croître de manière très significative l'acquisition de données dans des conditions d'irradiation différentes (micro, macro irradiation, type et énergie de particules, débit de dose) mais avec des protocoles communs.
- Développer les outils de simulation des processus physico-chimiques précoces. Ces simulations constituent un élément essentiel pour comprendre les effets des irradiations (notamment les effets de particules et d'énergie) et pour produire les données d'entrée des modèles biophysiques (cartographie de dépôt de doses, spectre de micro et nanodosimétrie). Les pistes principales de recherches sont l'amélioration de la description des processus physico-chimiques fondamentaux (ex : modèles quantiques) et l'intégration progressive des éléments cellulaires (ADN, protéines, systèmes antioxydant...).
- Simulation, mesures et analyse de données à grande échelle. Du fait du caractère stochastique des radiations ionisantes, la comparaison entre les simulations et les données expérimentales passent par la définition de grandeurs statistiques. Une piste originale est d'imaginer des grandeurs statistiques nouvelles, pertinentes mais complexes et de lever ainsi des verrous scientifiques pour lesquels les méthodes standard utilisées par les biologistes sont impuissantes. Il s'agit par exemple de la mise au point de méthodes s'appuyant sur l'imagerie de marqueurs fluorescents pour acquérir et analyser en masse les cartographies de dommages d'ADN ou d'autres mécanismes moléculaires et leur évolution avec le temps. Ceci implique le développement d'instrument et d'outils théoriques adaptés notamment pour l'analyse, l'acquisition et la simulation de données en masse et de manière automatique.
- Modélisation biophysique et mesures pour l'amélioration des traitements. L'objet est de développer, paramétrer et évaluer des modèles de prédiction de la réponse *in-vitro* (cellules isolées) et *in-vivo* (tumeurs, tissus sains) de systèmes biologiques subissant les effets d'un rayonnement ionisant thérapeutique. Cette réponse couvre les phénomènes de prolifération ou d'induction de la mort cellulaire, la croissance ou la réduction du volume tumoral, la modification des caractéristiques génétiques, biochimiques, mécaniques, morphologiques et migratoires de cellules de différents types et dans différentes conditions d'environnement et

d'irradiation. Ceci passe par le développement de modèles nano et microscopiques (dose, mouvements, mécaniques) pour décrire le comportement de cellules isolées et leur transfert vers des plateformes de simulation macroscopique (Gate, Géant4, système de planification des soins) pour l'application médicale.

3. Méthodes et instruments en imagerie biomédicale

Participants: IRFU, LPC Clermont, IPHC, IMNC, CPPM, SUBATECH, IPNL

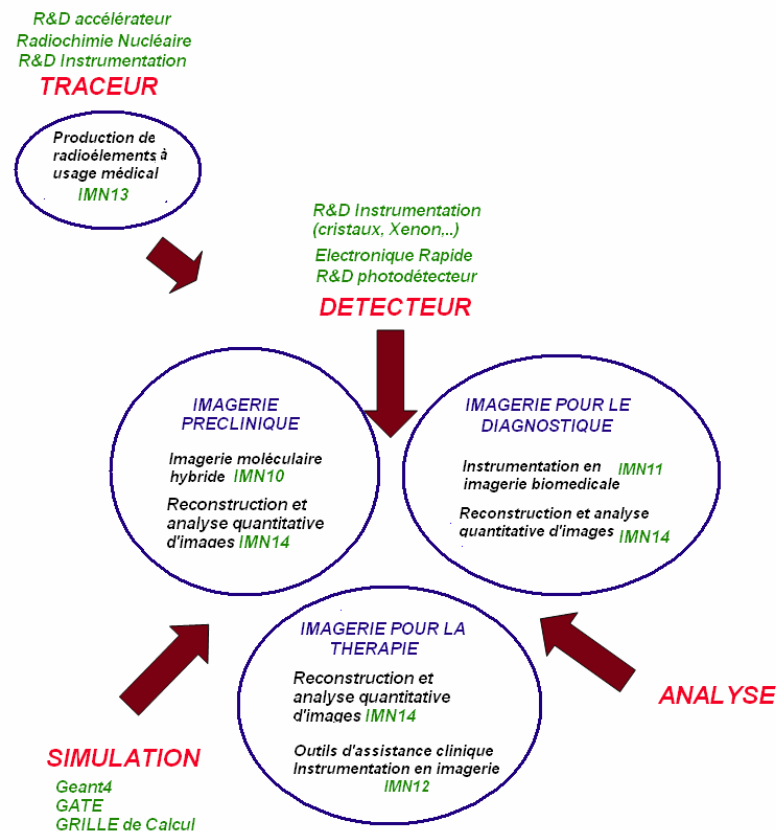


Figure 2 : Représentation schématique de l'activité dans le domaine de l'imagerie biomédicale

Les enjeux actuels de la recherche clinique sont principalement focalisés sur quatre axes : la réduction du coût et l'accélération du rythme de développement de nouveaux médicaments, le diagnostic précoce de la maladie, la mise en place d'une thérapie individualisée et réactive et la multiplication des traitements et des interventions minimalement invasives. Dans ce contexte, l'imagerie joue aujourd'hui un rôle de plus en plus important pour le développement de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques. En cancérologie, les techniques d'imagerie médicale ne sont plus seulement utilisées pour dépister les tumeurs ou pour les diagnostiquer, mais aussi pour en déterminer le stade d'évolution et pour suivre leurs réponses aux différents traitements. L'imagerie intervient également pour guider avec précision les techniques interventionnelles chirurgicales, comme la biopsie diagnostique et l'exérèse thérapeutique, pour planifier les traitements en radiothérapie ou pour contrôler en temps réel la mise en œuvre de nouvelles thérapies (cryogénie, hyperthermie, hadronthérapie). D'un point de vue plus fondamental, et donc préclinique, l'imagerie

permet également d'étudier les mécanismes biologiques à l'origine d'une pathologie cancéreuse, d'aider à la compréhension des mécanismes biologiques fondamentaux, ou d'optimiser le développement de nouveaux médicaments ou de nouvelles stratégies thérapeutiques grâce à l'utilisation de systèmes dédiés aux études sur les modèles animaux.

Sur le plan des développements instrumentaux et méthodologiques, ces enjeux cliniques imposent des progrès considérables pour l'imagerie médicale. L'amélioration de l'efficacité de détection et de la résolution spatiale est l'un des paramètres essentiels de cette évolution. Le développement de systèmes multimodaux couplant informations anatomiques et fonctionnelles, et à moyen terme moléculaire, est également un enjeu important pour améliorer la spécificité et la sensibilité des méthodes de détection. La possibilité d'associer ces outils d'imagerie à ceux de la thérapie devrait aussi faciliter la mise en œuvre de stratégies de traitement plus performantes. Enfin, l'optimisation des protocoles de traitement et d'analyse du signal doivent permettre une interprétation plus quantitative des images afin d'extraire des paramètres biologiques fiables.

Dans ce contexte, l'ensemble des efforts portés à l'IN2P3 et l'IRFU dans le domaine de l'imagerie se déclinent selon trois axes:

3.1 Développement de systèmes d'imagerie dédiés

L'imagerie préclinique est utilisée pour quantifier les processus biologiques au niveau moléculaire pour des applications allant de la pharmacologie et à la génétique. Les appareillages existant peinent à répondre aux volumes rapidement croissant de l'imagerie sur modèles animaux, et à la diversité des exigences des études précliniques. Ces exigences se traduisent au niveau instrumental par un besoin d'efficacité et de haute résolution spatiale (bio-distribution dans l'organe, cerveau, imagerie simultanée multi-rongeurs), et comme précisé précédemment, par l'association des données anatomiques et fonctionnelles délivrées à partir de systèmes multimodaux. La plateforme μ TDM/ μ TEMP AMISSA développée à l'IPHC et la version multimodale (TEP/TDM) du ClearPET au CPPM pour le petit animal, qui inclut le développement de modules XPAD de détection X à pixels hybrides, sont des outils performants développés dans ce sens et validés dans le cadre d'études précliniques en cancérologie et neurologie. Par ailleurs, deux développements sont actuellement menés avec pour ambition d'accéder à des systèmes précliniques de haute performance : le premier est réalisé à l'IPHC et concerne la conception d'un microTEP intégrant une architecture originale de détecteur dans laquelle les cristaux sont placés parallèlement au corps de l'animal permettant d'obtenir un système TEP conjuguant une résolution spatiale de 1 mm^3 et une efficacité de détection proche de 15 % ; le second est développé en collaboration entre la société Biospace Lab et le laboratoire IMNC et porte sur l'élaboration d'un système modulaire, hautes performances, d'imagerie scintigraphique pré-clinique, à la fois planaire et tri-dimensionnel (projet SIGAHRs). La finalité du projet est de réaliser un prototype se présentant comme un ensemble de modules mécaniques, de modules de détection et de modules de collimation, aisément permutables et échangeables.

Bien que performants, les systèmes μ TEP ont cependant certaines limites (faible résolution temporelle, nécessité d'immobiliser l'animal et coût élevé) qui stimulent le développement d'outils complémentaires. Les études sur l'animal éveillé et libre de ses mouvements ont pour ambition de limiter les effets néfastes de l'anesthésie et de coupler les informations moléculaires fournies par les techniques d'imagerie nucléaire aux données comportementales. Dans ce contexte, une approche exploitant les technologies de diodes silicium pixélisées développée dans le cadre d'une

collaboration IMNC/CPM a pour objectif de concevoir des sondes radiosensibles télémétriques à implanter directement dans les tissus cérébraux des rongeurs (projet PIXSIC).

Au delà de l'imagerie nucléaire, les techniques d'imagerie optique ont également un impact croissant pour les études précliniques, notamment en neurosciences. Pour répondre à ses besoins, le laboratoire IMNC développe un ensemble de dispositifs optiques multimodaux pour aider à la compréhension des bases cellulaires sous-jacentes (projet IBAC).

Enfin, si le cœur des développements actuels est principalement centré sur des systèmes d'imagerie in vivo, le groupe XENON de SUBATECH développe un instrument d'autoradiographie beta de nouvelle génération basé sur un détecteur gazeux de type PIM pour la détection de radiomarqueurs beta sur coupe tissulaire avec une haute sensibilité et sans limite de dynamique.

Du point de vue de l'imagerie clinique, une des activités fortes repose dans le développement et l'évaluation de dispositifs d'imagerie per-opératoire pour guider la chirurgie du cancer. Basés sur des méthodes radioisotopiques (gamma, beta) ou optiques (fluorescence), plusieurs systèmes de détection miniaturisés ont été développés avec pour but d'assister en temps réel le chirurgien dans la localisation des foyers tumoraux. Cette activité est un domaine d'excellence qui se concentre essentiellement au sein de l'IMNC et de l'IPHC où différents dispositifs (gamma caméra, compteur) ont été développés en particulier pour le cancer du sein et les tumeurs cérébrales (projets TreCam, Triop, CarolIreS). Des travaux conjoints font actuellement l'objet d'un transfert de savoir faire coporté à la société Northrop Grumman LITEF GmbH. Dans la continuité de ces travaux, le projet SIPMED (IMNC) a pour objectif de développer une nouvelle génération de système d'imagerie per-opératoire basée sur la technologie des photomultiplicateurs silicium. Au delà de la chirurgie, le projet MONITEP (IMNC) vise également à renforcer la qualité du traitement des tumeurs en développant un système d'imagerie TEP ambulatoire, peu onéreux, destiné au suivi thérapeutique (chimiothérapie, radiothérapie).

En hadronthérapie, le suivi des traitements requière la possibilité de visualiser en temps réel la position et la dose apportée par le faisceau dans le volume traité dans le patient. Cette dose montre un pic marqué en fin de parcours du faisceau et toute variation de l'anatomie, ou tout mouvement du patient peut avoir des conséquences graves. Le contrôle de la qualité du traitement en hadronthérapie (proton et carbone) repose sur plusieurs stratégies éventuellement complémentaires : voir le chapitre 4 dédié à l'hadronthérapie. Les imageries PET, SPECT (caméra Compton) et protons développées autour de l'hadronthérapie peuvent s'intégrer dans cette section.

Autour de ces projets structurés pour beaucoup au sein du GDR, quelques projets développés à l'IRFU se déclinent autour de ces thématiques précliniques et cliniques. En particulier, On note un très gros effort de développement sur les systèmes d'aimant haut champs (11.7T) et de systèmes multi-antennes RF, destinés à permettre la réalisation d'une RMN très haute résolution spatiale (Projet ISEULT). Cet effort est prévu d'aboutir d'ici deux ans. Au delà, l'avenir de cette activité reste à définir. Un projet de développement d'IRM sans hélium basé sur deux brevets Iseult est notamment en gestation. Une thèse a débuté sur ce thème fin 2011 dans le cadre d'un CTCL.

Pour l'imagerie préclinique, un développement instrumental original destiné à quantifier la concentration dans le sang du marqueur radioactif utilisé en TEP (ART), après le dépôt de quatre brevets, passe maintenant au stade de validation opérationnelle au sein du plateau d'imagerie du

CEA/MIRCEN. Le développement et la valorisation industrielle sont soutenus par le programme TechnoSanté.

3.2 Innovations technologiques pour l'imagerie nucléaire

Cet axe est plus exploratoire que le précédent et met en œuvre des développements reposant sur des ruptures et nécessitant souvent des temps de conception plus longs.

SUBATECH développe dans ce sens un télescope Compton au xénon liquide (XEMIS) conçu dans le but de proposer un nouveau type d'imagerie à trois photons gamma par la mesure de la position en trois dimensions d'un émetteur β^+ , γ au moyen d'une chambre à projection temporelle Xénon liquide micro-pixellisée. Ce télescope, développé à SUBATECH, est conçu conjointement avec le développement d'un nouveau radiopharmaceutique produit par ARRONAX et pourrait également avoir des applications pour l'imagerie mono-photonique ou pour le contrôle de dose en hadronthérapie.

La détection individuelle des photons X en Tomographie Compton permet de s'affranchir des bruits propres des photo-détecteurs classiques, ainsi de réduire l'irradiation du patient, et d'améliorer le contraste des images d'organes à tissus mous. La combinaison d'agents de contraste et d'une analyse spectrale devrait permettre la tomographie anatomique et fonctionnelle des organes. Dans ce but, des détecteurs multi-pixellisés hybrides CdTe sont développés. Une alternative à coût réduit pourrait être d'exploiter la technologie des détecteurs gazeux Micromégas, par exemple au Xénon, développée à L'IRFU.

Le projet CaLIPSO (pour CaLorimètre Liquide Ionisation, Position Scintillation Organométallique) permet de mettre en œuvre un milieu de détection de très haut numéro atomique $Z=83$. Ce développement très ambitieux (et donc avec une part de risque) permettra de mesurer à la fois l'énergie, et précisément le temps (\sim qq 100 ps) et la position (1mm³) des interactions gamma dans le détecteur. La conception du détecteur est optimisée pour réaliser un imageur TEP de très haute résolution spatiale, sans compromettre l'efficacité de détection. Les technologies mises en œuvre s'avèrent avoir beaucoup de points communs avec les détecteurs microstructurés de physique des particules, ce qui devrait permettre d'utiliser des environnements "standards" pour les premiers tests des prototypes. Les domaines d'applications sont préférentiellement la neurologie, l'oncologie clinique et préclinique, et le suivi dosimétrique en hadronthérapie.

Les nouveaux photo-détecteurs et leurs électroniques associées sont des outils pour tous les projets exposés ci-dessus. Les photomultiplicateurs solides aussi appelés MultiPixel Photon Counters en sont un exemple récent, ainsi que les PhotoMultiplicateurs à Galette de Micro Canaux (MCP PMT en anglais) qui permettent d'excellentes résolutions en temps. L'utilisation de ces derniers est fortement limitée par la taille et le coût des MCP PMT disponibles sur le marché. Par contre les contacts engagés entre l'IPHC et le LPC Clermont d'une part et la collaboration LAPD dirigé par l'université de Chicago d'autre part devraient faire sauter ce verrou technologique. De même la mise au point de matrice de SiPMT de plus en plus grande surface va considérablement impacter les performances des systèmes d'imagerie. L'IMNC s'est engagé dans l'utilisation de ce type de SiPMT, également étudié au LAL.

Corrélé aux développements des photodétecteurs, les électroniques de premier niveau présentent également une évolution constante avec l'utilisation de technique d'intégration de plus en plus performante (passage de la technologie 350 nm à 130 nm) pour atteindre une grande densité

d'intégration et une grande bande passante. De même les systèmes d'acquisitions issus de norme Telecom permettent maintenant d'envisager des bandes passantes de l'ordre de plusieurs GigaHertz.

3.3 Développement de méthodes pour le suivi thérapeutique en imagerie nucléaire

Les développements instrumentaux réalisés en imagerie sont prolongés en aval par un volet méthodologique (reconstruction, traitement de signal). Les développements méthodologiques, qui se fondent sur la modélisation et la simulation, doivent se faire en étroite synergie avec les étapes de développements instrumentaux (par exemple, les techniques de reconstruction doivent être adaptées aux géométries d'acquisition et prendre en compte la réponse des détecteurs). L'objectif des développements méthodologiques est de dériver des paramètres métaboliques (e.g., taux d'élimination, taux de métabolisme du glucose) à partir d'images non biaisées exprimées en concentration d'activité. Dans ce contexte, l'équipe QIM d'IMNC développe des méthodes permettant une interprétation quantitative fiable et reproductible de données d'imagerie médicale issues de systèmes d'imagerie TEP/TDM ou TEMP/TDM, chez l'homme et chez le petit animal. Ces développements comportent deux aspects : d'une part, la mise au point et l'évaluation de méthodes de reconstruction tomographique quantitative permettant d'estimer de manière fiable les concentrations d'activité en tout point des structures d'intérêt à partir de données TEP/TDM ou TEMP/TDM; d'autre part, l'élaboration de méthodes permettant, à partir d'images TEP ou TEMP exprimées en kBq/mL, de déduire des paramètres ou des images d'index physiologiques pertinents pour l'interprétation médicale des données.

L'ensemble de ces développements et de leur validation s'appuient d'abord sur la modélisation numérique d'acquisitions TEMP et TEP, et ensuite sur des collaborations très étroites avec des services de Médecine Nucléaire (e.g., Institut Jules Bordet à Bruxelles, Centre Henri Becquerel à Rouen, Hôpital Avicenne à Paris, Hôpital Bichat à Paris). Ces travaux sont également effectués en partenariat avec des industriels (e.g., Dosisoft, Biospace) qui en assurent le transfert vers les sites utilisateurs cliniques ou précliniques en installant les méthodes développées sur les consoles associés aux appareils TEMP et TEP. Les applications concernées par ces travaux sont les deux applications pour lesquelles l'intérêt de la quantification est actuellement incontesté dans le domaine de l'imagerie nucléaire. Il s'agit du suivi thérapeutique (réalisation d'examens TEP avant traitement, puis au cours du traitement, afin de déterminer si le patient répond à la thérapie et si le traitement doit être poursuivi ou modifié), et de la délimitation de tissus tumoraux biologiquement actifs pour l'élaboration de plan de traitement « biologiques » en radiothérapie. Pour ces deux applications, QIM développe des méthodes originales pour caractériser au mieux l'activité métabolique des tumeurs à partir d'images quantitatives.

4. Thérapies innovantes et imagerie associée

Participants : IRFU, IPHC, IPNL, IMNC, CPPM, LPC Caen, LPC Clermont, Subatech, IPHC, IPNO, GIP-ARRONAX

La radiothérapie, seule ou en association avec la chimiothérapie, est largement utilisée pour le traitement des tumeurs cancéreuses. De nouvelles technologies dérivées des accélérateurs de particules sont apparues ces dernières années, permettant de réaliser des irradiations photoniques sophistiquées à partir de balistiques complexes ou de modulation de l'intensité des faisceaux. La thérapie à l'aide de faisceaux de protons ou d'ions, ou hadronthérapie, qui permet de traiter certaines

tumeurs localisées résistantes à d'autres types de traitement, est en plein essor dans le monde. De nouvelles techniques d'imagerie associées sont en cours de développement afin d'assurer le contrôle des doses délivrées par ces traitements.

Dans le champ de la radiothérapie interne, des approches thérapeutiques innovantes se font jour avec le développement de nouveaux vecteurs biologiques porteurs d'isotopes radioactifs exotiques pour améliorer le ciblage des cellules tumorales.

L'optimisation des traitements par hadronthérapie nécessitent des avancées dans l'estimation des effets à long terme et dans le domaine de la radiobiologie de ces particules. Seule une partie des questions est résolue et plusieurs domaines restent à explorer. Parmi ceux-ci, la modélisation complète des effets biologiques selon les tissus est nécessaire pour la prescription et la planification dosimétrique.

4.1 Hadronthérapie

De nombreux centres sont en cours de constructions ou en projet en Europe. En France, il existe deux centres de protonthérapie, le CPO à Orsay et le CAL à Nice qui ont ou vont recevoir des accélérateurs plus performants et un nouveau centre est en projet à Toulouse. Les ions légers et plus particulièrement les ions carbone devraient être à la base des futurs traitements de tumeurs radiorésistantes car ils combinent les avantages des protons (pic de Bragg), assurant une distribution précise de la dose et un transfert d'énergie linéique élevé, ainsi qu'une efficacité radiobiologique accrue par rapport aux protons en fin de parcours. Ces deux propriétés importantes ont été confirmées par les résultats cliniques obtenus à Chiba au Japon et à Darmstadt. En France, il est actuellement prévu un centre clinique et recherche, ETOILE, à Lyon ainsi qu'un centre de recherche et développement, ARCHADE, à Caen.

Le développement de cette modalité de traitement à fort apport technologique justifie un programme de recherche pluridisciplinaire afin d'optimiser l'efficacité de cette thérapie par rapport aux autres modalités existantes, en apparence moins coûteuses. Un important travail de coordination de ces activités de recherches autour des cinq nœuds français cités plus haut a été entrepris conduisant au projet France Hadron déposé dans le cadre de l'appel à projets pour les Investissements d'Avenir à l'automne 2011. Quelle que soit l'issue de ce projet, en cours d'évaluation, une stratégie nationale, incluant les équipes de l'IN2P3 et du CEA/IRFU, s'est mise en place. Elle se décline selon les thématiques de l'amélioration du plan de traitement (des mesures de base vers l'optimisation des simulations), de la mise en place d'outils pour la radiobiologie (plateformes d'irradiations, mesures de l'efficacité thérapeutique, modélisation des effets thérapeutiques), et des techniques servant à l'amélioration du contrôle qualité (contrôle faisceau, mesure de la dose délivrée in situ, thérapie guidée par l'image et la modélisation).

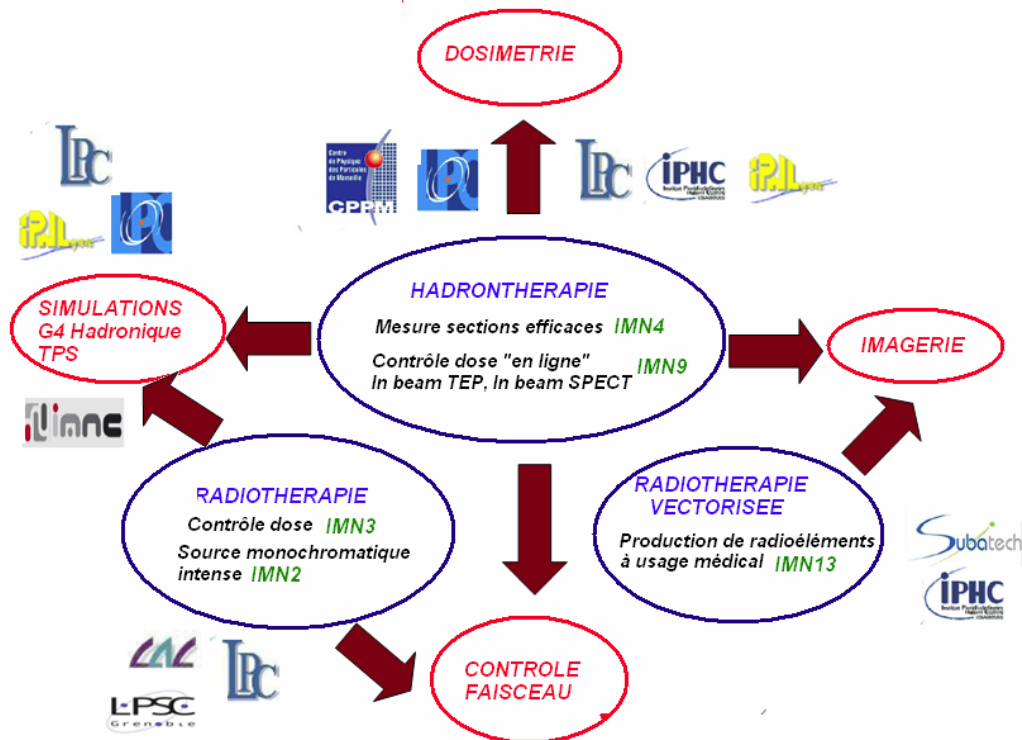


Figure 3 : Représentation schématique de l'activité dans le domaine des thérapies innovantes

- Outils d'élaboration du plan de traitement

Un premier domaine concerne les outils de simulation nécessaires pour l'élaboration du plan de traitement et plus généralement l'évaluation des doses à la tumeur et en dehors. L'estimation des effets à long terme dus aux fragments et aux neutrons secondaires produits est un point crucial pour une éventuelle extension de l'hadronthérapie au traitement de nouveaux types de tumeurs. Par ailleurs, certaines particules secondaires (émetteurs β^+ , protons, gammas) issues des réactions nucléaires peuvent être utilisées (voir ci-dessous) pour le contrôle de la dose.

Il faut en premier lieu disposer de données expérimentales élémentaires (sections efficaces de diffusion et de réaction, caractéristiques des particules secondaires créées...) ou macroscopiques les plus complètes possibles afin de bien comprendre les mécanismes, de développer des modèles de physique et de les valider. Ces modèles de physique doivent ensuite être inclus dans des codes Monte-Carlo permettant de faire des simulations de références. Pour le plan de traitement qui nécessite des outils de simulation suffisamment rapides, des algorithmes spécifiques ou des traitements simplifiés doivent être développés.

Actuellement, des mesures expérimentales concernant la fragmentation des ions carbone sont faites au GANIL (collaboration LPC Caen, IPHC Strasbourg, IPN Lyon, LPC Clermont) et, à plus haute énergie, au GSI dans le cadre de la collaboration internationale FIRST (INFN, GSI, IRFU/SPhN, LPC Caen, IPHC Strasbourg, IPN Lyon). Ces programmes doivent être poursuivis dans le futur afin de disposer de bases de données élémentaires suffisantes et étendus à d'autres ions comme le lithium ou l'hélium qui sont actuellement envisagés pour le traitement de certaines

tumeurs. Des mesures sur des cibles épaisses doivent aussi être réalisées pour une validation des codes développés.

L'IRFU/SPhN, qui travaille depuis de nombreuses années (en collaboration avec l'Université de Liège) sur le code de cascade intranucléaire INCL, a récemment étendu celui-ci aux ions jusqu'à l'oxygène. Cette version a été incluse dans GEANT4 et, bien que basée sur des approximations relativement grossières, donne des résultats au moins comparables aux autres modèles. Le travail des prochaines années consistera à développer une version fondée sur des bases plus physiques et validée sur les données les plus récentes.

Le LPC Caen, l'IPNL travaillent aussi au développement de modèles de physique pour les codes de transport. Un important travail est mené par l'IPNL, l'IMNC et le LPC-Clermont dans le cadre du programme ENVISION concernant une évaluation des modèles sous-jacents dans les codes Geant4 et sa surcouche GATE, FLUKA et MCNPX.

- Instruments de contrôle de la qualité du traitement

Le deuxième champ de recherche intéressant les physiciens de l'IN2P3 et de l'IRFU est celui de l'instrumentation pour le contrôle de la qualité du traitement. Le développement de diagnostics faisceaux précis est donc nécessaire. L'intérêt principal de l'hadronthérapie est la possibilité de déposer une forte dose très localisée et donc de pouvoir traiter une tumeur près d'un organe à risque. Il est donc primordial de pouvoir contrôler cette localisation, si possible en ligne et dans le cas d'organes en mouvement dans le temps.

En hadronthérapie, outre les méthodes utilisées en radiothérapie classique, les particules secondaires générées lors des réactions nucléaires induites par les ions incidents peuvent être mises à profit pour ce contrôle. De nombreuses recherches sont en cours concernant l'utilisation des β^+ radioinduits, des gammas prompts, des protons, ainsi que des systèmes (dits multimodaux) faisant appel à plusieurs techniques simultanément. Plus particulièrement, ces recherches concernent l'imagerie TEP en ligne (collaboration IPN Lyon, LPC-Clermont, CPPM, IPHC), imagerie gamma prompts par gamma-caméra collimatée et caméra Compton, toutes deux à temps de vol (collaboration IPN Lyon, LPC-Clermont, CREATIS, CEA/LIST au sein de l'ANR Gamhadron, et collaboration européenne : programmes ENVISION- et ENTERVISION), imagerie par reconstruction de vertex protons (collaboration IPN Lyon, IPHC, CREATIS, dans le cadre du projet Physique-Cancer QUAPIVI).

En parallèle aux développements instrumentaux, des efforts importants doivent aussi être consacrés à la rapidité de l'acquisition de données et du traitement d'images. Des développements basés sur l'utilisation d'une nouvelle norme de bus appliquée dans le domaine des télécommunications, la norme microTCA, sont effectués au CPPM à Marseille et au LPC Clermont sur la base d'une R&D effectuée pour le SuperLHC.

Dans le cadre d'une collaboration avec la société belge Ion Beam Applications (IBA), le LPC Caen a développé un moniteur de faisceau pour la protonthérapie. Ce moniteur permet de contrôler la fluence et la position du faisceau lors d'irradiation avec des faisceaux balayés (spot scanning). Ce moniteur est actuellement implanté sur les têtes d'irradiation du centre de protonthérapie à Essen en Allemagne.

- Dosimétrie X, γ , ions pour l'hadronthérapie

L'équipe Radiochimie de l'IPHC développe des méthodes de dosimétrie en temps réel basé sur la mesure de fluorescence résolue en temps (échelle ns) sous faisceau continu. Des résultats obtenus au HIMAC (Heavy Ion Medical Accelerator In Chiba) au NIRS (Chiba) ont montré que cette méthode permet d'obtenir une meilleure résolution en énergie que les chambres d'ionisation actuellement utilisées pour calibrer les faisceaux d'ions. L'utilisation de cette méthode couplée avec l'usage de fibres optiques laisse envisager des mesures de dose in vivo dans des échantillons biologiques. L'équipe développe aussi de nouveaux matériaux fluorescents pour des applications dans le domaine de la détection des rayonnements ionisants et de l'imagerie. Ces études passent par une meilleure compréhension des phénomènes reliant le dépôt d'énergie de ces rayonnements avec la fluorescence (rendement, composante lente, composante rapide) et les modifications chimiques radio induites. L'équipe dispose de moyens d'irradiation propres avec la ligne de faisceau pulsé nanoseconde (H, He) sur l'accélérateur Van de Graaff 4 MV (InESS).

-Biologie de l'interaction ion-vivant

Enfin, le dernier domaine concerne la compréhension des mécanismes biologiques spécifiques de l'interaction des ions avec le vivant afin de pouvoir évaluer à la fois le bénéfice potentiel et les effets à long terme du traitement par hadronthérapie. Ces recherches de radiobiologie menées en collaboration avec des biologistes ont pour but d'une part d'obtenir des mesures fondamentales de la réponse cellulaire aux hadrons (caractéristiques de lésions complexes de l'ADN, réparation des lésions, mort cellulaire...), de développer des modélisations de ces processus. D'autre part, des mesures des paramètres biologiques pour la réponse tumorale doivent être faites et les effets sur les tissus sains étudiés. L'IPN Lyon et le LPC Clermont étudient des modèles de microdosimétrie et de structure de traces et leur confrontation à l'expérience, des études expérimentales en collaboration avec les biologistes de Lyon-Sud sur la compréhension des effets biologiques des radiations se font au GANIL et au GSI, et seront complétés sur la future plateforme Radiograaff (protons de 3,5 MeV) en cours de montage à l'IPNL.

- Cryomagnétisme haut champ

Parmi les compétences uniques qui peuvent être mises au service du traitement par hadronthérapie, on peut aussi citer les aimants supraconducteurs qui permettraient de concevoir des bras isocentriques (Gantry) plus compactes et donc moins coûteux. Une collaboration entre le projet ETOILE et l'IRFU/SACM pour la conception d'un tel équipement est envisagée.

4.3 Radiothérapie X

La radiothérapie photonique est une des trois modalités couramment utilisées dans le traitement des cancers. Les développements récents permettent un dépôt de dose uniforme dans les tissus cibles, tout en préservant au mieux les organes à risques environnants. Le faisceau de photons est modulé en forme et en intensité par l'utilisation d'un collimateur multi lames. Le bon déroulement de l'irradiation est lié au déplacement des lames au cours de l'irradiation, qui doit être conforme au traitement planifié. Le contrôle en ligne de la dose délivrée répond à un besoin clairement exprimé par la communauté des médecins afin d'adapter les séances ultérieures si une non-conformité est détectée. De plus, la mise en œuvre de cette dosimétrie in vivo est devenue obligatoire.

Le profileur de faisceau développé au LPSC, en collaboration avec le service de radiothérapie du CHU de Grenoble Michalon, sert à mesurer en temps réel les caractéristiques 2D du faisceau

(forme et intensité) en sortie d'accélérateur de radiothérapie en amont du patient, afin d'assurer le suivi de la qualité de l'irradiation en temps réel. L'accent a été mis sur la transparence et la résolution spatiale de ce détecteur à transmission. Une technique en cours de brevet a été mise en œuvre pour homogénéiser l'atténuation sur toute la surface sensible. Ce développement est partenaire du projet ISI INSPIRA, qui vise à l'augmentation de la sécurité en radiothérapie, financé par OSEO.

Le LPC Caen a développé en collaboration avec le centre de lutte contre le cancer F. Baclesse deux dosimètres destinés à être utilisés sur des irradiateurs X pour la radiothérapie. Le premier, appelé DOSIPOINT permet de mesurer la dose déposée sur un petit volume à l'aide d'un scintillateur plastique. Le deuxième, appelé DOSIMAP, permet de réaliser la cartographie de dose en 3 dimensions dans un fantôme dans lequel une feuille de plastique scintillant est insérée. Ces deux développements ont fait l'objet d'un transfert technologique à une entreprise caennaise.

Projet ThomX

Les méthodes actuelles d'imagerie et de radiothérapie du cancer sont basées pour l'essentiel sur l'utilisation de rayonnements X très polychromatiques, issus de tubes générateurs X. Cependant, des méthodes extrêmement prometteuses d'imagerie et de radiothérapie par rayons X monochromatiques sont développées sur synchrotron (Imagerie Différentielle μ , Imagerie X par contraste de phase, Synchrotron Radiation Computer Tomography, Thérapie par activation photonique...).

En radiothérapie, dans le cas du gadolinium par exemple, les photons supérieurs à 55 keV vont produire une ionisation en couche interne, suivie d'une cascade Auger. Plusieurs électrons secondaires de basse énergie sont alors émis, et provoquent au voisinage immédiat du site d'absorption une probabilité élevée de ruptures double-brins de l'ADN. Cette méthode doit donc diminuer fortement les doses reçues par le patient, pour un effet radio-biologique donné sur la tumeur. Enfin, elle permet de réaliser simultanément imagerie et irradiation thérapeutique.

Ces méthodes sont malheureusement très difficilement applicables en milieu hospitalier, par la taille même des installations synchrotron. Or les avancées technologiques sur les lasers et les accélérateurs permettent aujourd'hui d'envisager le développement de dispositifs compacts permettant de délivrer un flux important de rayons X monochromatiques, et utilisables en milieu hospitalier.

Le Laboratoire de l'Accélérateur Linéaire d'Orsay, en partenariat avec le CELIA de Bordeaux, Thalès, l'Institut Gustave Roussy et plus récemment SOLEIL, participe à un projet pour réaliser une source compacte de rayons X monochromatiques : le projet ThomX.

4.4 L'utilisation des radio-isotopes pour l'imagerie ou la thérapie

Les biologistes et médecins travaillent sur l'utilisation de nouveaux vecteurs plus spécifiques. Marqués avec des isotopes pour l'imagerie, ces vecteurs permettront d'évaluer des fonctions tumorales comme l'hypoxie, la néo-angiogénèse et l'apoptose dont les résultats seront déterminants pour établir la stratégie thérapeutique optimale. Cela offre la perspective de sélectionner les patients en fonction de leurs réponses et d'évaluer précocement la réponse thérapeutique dans le but d'éviter la toxicité et les coûts inutiles d'une thérapie inefficace. Ces mêmes vecteurs marqués avec les traceurs appropriés pourront être utilisés pour réaliser de la thérapie ciblée qui devrait permettre le

traitement de la maladie résiduelle (celle que l'on ne voit pas encore). Cet ensemble (imagerie et thérapie) ouvre la voie à la médecine nucléaire personnalisée.

Pour cela il est nécessaire de proposer aux biologistes et aux médecins un éventail large d'isotopes radioactifs pour l'imagerie et la thérapie permettant le marquage des nouveaux vecteurs (le fluor est souvent inadapté). Il est aussi intéressant d'explorer de nouvelles voies de production d'isotopes (par exemple produire certains isotopes utilisés en scintigraphie avec des accélérateurs plutôt que des réacteurs). Ces isotopes sont obtenus en réalisant des réactions nucléaires dont les sections efficaces ne sont pas toujours connues (nécessité de campagnes de *mesures de données fondamentales en Physique nucléaire*) et doivent être produits avec des faisceaux intenses pour avoir les quantités nécessaires à la mise en place des études précliniques et cliniques. Cela impose de disposer d'accélérateurs permettant l'utilisation de faisceaux intenses (plusieurs centaines de μA). L'utilisation de tels accélérateurs nécessite le développement de diagnostics faisceaux et de station irradiation capable de supporter de telles intensités. Un effort particulier doit aussi être réalisé sur l'automatisation et les aspects de maintenances (limitation des doses reçus par les personnels). Un travail important de radiochimie est ensuite nécessaire sur l'extraction, la purification de ces isotopes ainsi que sur l'optimisation des marquages des vecteurs avec ces isotopes (nécessité d'une compréhension fine de leur radiochimie par la mise en place de mesures de leurs propriétés fondamentales)

Les applications envisagées par les utilisateurs (biologistes, radio-pharmaciens et médecins) avec les radionucléides qui seront produits portent sur :

- *L'imagerie phénotypique avec des anticorps et autres vecteurs spécifiques*: Il s'agit de tirer parti de la forte spécificité des peptides et des anticorps pour les cellules à visualiser. Il faut adapter la demi-vie des radionucléides utilisés au vecteur. Aussi nous proposons une gamme d'isotopes: Ga-68 (68 mn), Sc-44 (4h), Cu-64 (12.7h), Zr-89(78h).
- *L'imagerie fonctionnelle avec des radio-pharmaceutiques optimisés* : Il s'agit là de cibler un mécanisme particulier comme l'hypoxie (taux anormalement faible d'oxygène dans les cellules qui induit une radiorésistance- utilisation ^{64}Cu -ATSM), l'angiogénèse (fabrication de néo-vaisseaux sanguins - phénomène très présent dans les tumeurs, ^{64}Cu -RGD).
- *L'imagerie quantitative* : Par la mise à disposition de couples d'isotopes β^+/β^- (Cu-64/Cu-67, Sc-44/Sc47), il est possible de faire de la dosimétrie performante associée à la thérapie
- *La radiothérapie vectorisée* : Les émetteurs alpha comme l'astate ($T_{1/2}= 7\text{h}$) permettent un dépôt linéique d'énergie très important et sont bien adaptés au traitement de la maladie résiduelle ou disséminée. Les émetteurs β^- comme le Cu-67 ou le Sc-47 permettent le traitement de tumeurs solides millimétriques du fait du court parcours (moins de 5 mm) des électrons.
- *Le développement conjoint d'un isotope et de la modalité d'imagerie*: Le Sc-44 est un émetteur β^+ qui émet un photon de 1.15 MeV dans 90% des cas. Ce troisième photon est émis très rapidement après la décroissance β^+ et peut donc être utilisé pour faire une imagerie à 3 photons qui permet d'obtenir événement par événement le point d'émission à condition d'être capable de déterminer la direction incidente de ce photon (prototype d'imagerie Compton au Xénon liquide).

L'IN2P3, de part ses compétences sur les accélérateurs, les cibles de hautes intensités et par la présence de physiciens et de radiochimistes dans ces laboratoires, est particulièrement bien armé pour aborder cette thématique. Trois laboratoires de l'IN2P3 se sont engagés dans la production de

radio-isotopes originaux pour l'imagerie et la thérapie. Ces 3 laboratoires ont décidé de coordonner leurs actions. Ils ont en support les accélérateurs ARRONAX à Nantes (mis en service en 2011) et CYRCÉ à Strasbourg (mise en service prévue en 2012). A ARRONAX, la production de Cu-64 a débuté pour des études précliniques réalisées par les équipes du CRCNA/ ONIRIS (école vétérinaire de Nantes). Ces études s'effectuent dans le cadre d'un projet INCA, le projet PAIR prostate (étude de l'hypoxie des tumeurs). A l'IPNO, des études ont débuté sur la production de molybdène (Technétium). Subatech travaille depuis de nombreuses années sur l'étude des propriétés de chimie fondamentale de l'Astate dont les retombées sont importantes pour l'optimisation des radio-marquages. Le cyclotron CYRCÉ a été commandé et les travaux sur le bâtiment ont débuté.

5. Plateformes de simulations

La simulation est un thème transverse qui intervient dans chacun des domaines évoqués dans les paragraphes précédents et souvent assure le lien entre eux. La modélisation par simulation Monte Carlo joue un rôle central dans le développement d'instruments et de méthodes nucléaires pour le diagnostic et la thérapie des cancers. En particulier, elle intervient fortement dans la conception et l'optimisation d'imageurs en imagerie moléculaire (PET et SPECT), ou encore dans l'optimisation des protocoles d'acquisition et d'analyse des données. Elle permet aussi de déterminer la précision et la reproductibilité avec lesquelles il est possible de déterminer des paramètres fondamentaux en cancérologie (activité métabolique des tumeurs, différentiels d'activité métabolique nécessaire pour qu'une réponse thérapeutique puisse être mise en évidence, précision sur les mesures de doses déposées dans les tumeurs en radiothérapie, planification des traitements en radiothérapie, estimation des effets à longs termes, etc...).

5.1 Développements et utilisation de Geant4 pour la modélisation et l'évaluation expérimentale des mécanismes physiques et chimiques lors des irradiations.

Dans ce domaine on peut définir deux utilisations différentes de Geant4. La partie « low energy electromagnetic physics for medical applications » (ex Geant DNA) de la collaboration Geant4 a été réorganisée et un physicien du CENBG en est le coordinateur. Ces développements conduisent à mettre au point un outil capable de simuler le passage de trace dans de la matière biologique, non seulement en prenant en compte le dépôt physique initial mais également en incluant la phase chimique de diffusion et d'action des radicaux sur l'ADN (action « indirecte »).

L'autre domaine, évoqué au paragraphe 4.1, concerne la simulation de la production des particules secondaires émises lors de la collision d'ions dans un traitement par hadronthérapie (proton ou carbone). Pour ce qui concerne les applications de ces rayonnements en imagerie pour le contrôle qualité, ce travail est entrepris dans le cadre des projets européens ENVISION et ENTERVISION (IPNL, IMNC, LPC-Clermont).

5.2 Développements et utilisation de la Plateforme de Modélisation GATE.

Ce champ d'activité concerne plusieurs groupes (IMNC, LPC Clermont, SUBATECH, IPHC, CPPM) appartenant à l'IN2P3 et a déjà conduit à la production de l'outil de simulation GATE qui permet de modéliser aussi bien des expériences d'imagerie TEMP, TEP, TDM que de radiothérapie interne ou externe. Cette action coordonnée des laboratoires IN2P3 permet à l'Institut d'être l'acteur majoritaire dans le développement de GATE, qui est maintenant devenu l'outil le plus utilisé sur le plan international pour la simulation d'examen TEMP et TEP (51% des communications traitant de simulations Monte Carlo au dernier congrès IEEE MIC à Valence, Espagne, utilisaient GATE, 17%

utilisaient Geant4, chacun des autres logiciels - SimSET, MCNPX, Simind, Fluka, Detect2000, etc... - étant utilisé dans moins de 4% des communications).

Une des spécificités de GATE est qu'il s'agit actuellement de l'unique plateforme de simulation permettant de modéliser, dans le même environnement, à la fois le(s) faisceau(x) d'un traitement de radiothérapie (classique ou hadronthérapie), le patient (à partir d'images TDM cliniques), et le dispositif d'imagerie. Cet outil s'avère donc particulièrement prometteur pour réaliser les études impliquant un contrôle de la radiothérapie par l'imagerie. Sachant que l'on assiste actuellement à une très forte croissance du nombre de ces études, les acteurs IN2P3 de la collaboration GATE s'attachent actuellement tout particulièrement à consolider le code et à lui adjoindre des fonctionnalités supplémentaires pour ce type d'applications. En particulier, la validation des modèles physiques pertinents pour la modélisation d'expériences de hadronthérapie dans GATE est en cours, dans le cadre du projet Européen ENVISION (FP7), et de nouvelles fonctionnalités sont actuellement ajoutées à GATE dans le cadre de l'appel à projets Physique Cancer IMADRON (IMNC-CEA/SHFJ) et PROTOM (Creatis/IPNL/IPHC/LPC Caen).

Par ailleurs, GATE est actuellement enrichi de modèles permettant de simuler des expériences d'imagerie photonique de bioluminescence et fluorescence, afin d'étendre encore son domaine d'utilisation dans le contexte actuel d'imagerie multimodalité (projet ANR hGATE).

Enfin, une attention toute particulière est actuellement portée sur l'efficacité calculatoire de GATE, et l'optimisation du code en matière de temps de calcul. Plusieurs voies sont explorées à cet effet : l'utilisation d'architectures hybrides GPU/CPU (projet hGATE) et l'utilisation du multithreading (collaboration avec les développeurs Geant4).

5.3 Utilisation des grilles de calcul pour le biomédical

Le traitement des données sur grille informatique constitue un enjeu majeur pour les équipes de recherche des Sciences de la Vie et le développement des biotechnologies appliquées au domaine de la santé. L'IN2P3 a été activement impliqué dans ces développements via le LPC Clermont, à travers des projets européens DataGrid (FP5) et Egee (FP6) et le réseau d'excellence Embrace (FP6) conduit par l'Institut Bioinformatique Européen. La mise en place de l'Institut des Grilles, dont le centre de calcul de l'Institut est un des éléments majeurs est également un atout fondamental pour déployer efficacement les applications de grille pour les Sciences de la Vie.

6. Plateformes d'irradiations existantes

Les faisceaux d'ions pour irradiations biologiques ou à finalité médicale sont actuellement les suivantes en France :

- GANIL: C 75, 95 MeV/u (O – Ar 95MeV/u) faisceau disponible pour la physique et la radiobiologie. Allocation faisceau: 1 à 2 PAC/an, 1 PAC pluri/an (10%), + contingent direction (10%). La disponibilité des faisceaux GANIL est réduite de 2011 à 2013 en raison de la mise en place de SPIRAL2
- Tandem Orsay: protons 29 MeV max, 2 PAC/an, accès peu restreint, pas d'installation pour la biologie
- AIFIRA Bordeaux: protons - He 3,5 MV. Microfaisceau, radiobiologie. L'accès reste toutefois limité pour les équipes extérieures

- ARRONAX Nantes: protons 30-70 MeV, d 15-30 MeV, He 68 MeV. Le faisceau basse intensité (1 nA), et l'infrastructure pour la radiobiologie sont en cours d'installation.
- Radiograaff Lyon: protons 3,5 MeV. Un dispositif d'irradiation pour la radiobiologie est en cours d'installation (prévu 2012)
- CAL Nice: protons 64 MeV de protonthérapie. Faisceau hors périodes de traitement.
- CPO Orsay: protons 250 MeV de protonthérapie. Accès très restreint, voire nul actuellement
- PAVIRMA à Clermont : plateforme d'irradiation pour la biologie en X et neutron de basse énergie.

Le manque de faisceaux disponibles en France pour des mesures de base, des irradiations cellulaires et des tests de dispositifs de détection, est apparu de façon cruciale lors des réunions du groupe de travail pour l'hadronthérapie, menées par le GDR MI2B et dans le cadre de France Hadron. Des accords de collaboration existent entre l'IN2P3, le CEA et des infrastructures internationales telles que le KVI ou le GSI. De même des accès faisceau sont garantis auprès des centres HIT-Heidelberg et CNAO-Pavie dans le cadre du programme européen ULICE. Cependant, de nombreuses irradiations (cellules, tests de détecteurs), voire certaines campagnes de mesures systématiques, nécessiteraient une disponibilité accrue et/ou une proximité avec les laboratoires, qui ne sont pas assurées actuellement. Le projet France Hadron, s'il est accepté et si toutes les installations prévues voient le jour, devrait permettre de résoudre le problème à long terme.

7. Structuration des équipes et moyens nécessaires

7.1 Les moyens humains actuels

Actuellement, les forces en présence à l'IN2P3 sont essentiellement regroupées au sein du GDR MI2B. Le tableau ci-dessous (document de travail du GDR) montre la répartition de ces forces au sein des laboratoires de l'IN2P3, en termes d'équivalent temps plein (ETP) et nombre de personnes travaillant dans le domaine, ainsi que le nombre de thèses soutenues dans la période 2006-2010. D'autres équipes de l'IN2P3, non représentées au sein du GDR MI2B actuellement, ont vocation à contribuer à cette thématique de la recherche pour le vivant (radiochimie IPHC, EBCMOS à l'IPN, équipes M.I.O et MOD IMNC).

Laboratoire	CNRS	Enseignant-Chercheurs	ITA	PostDoc CDD	Doct.	Theses 2006-2010
CENBG	2 (2)	1.5 (3)	2.5 (4)	1 (1)	3	2
CPPM	0.5 (1)	1 (2)	8 (12)	1 (1)	3	4
IMNC	3 (3)	2.25 (5)	2.5 (4)	1 (1)	5	9
IPHC	3.5 (5)	1.5 (3)	14.2 (16)	2 (2)	3	4
IPNL	1.5 (2)	1.5 (4)	1 (4)	0	6	6
LAL	1.5 (2)	0.5 (1)	6 (20)	0	0	1
LPC Caen	0.6(1)	1.5 (3)	1 (2)	0	2	3
LPC Clermont	0.8 (1)	1(2)	5.5 (10)	1.5 (2)	3	5
Subatech	0.5 (1)	2.75 (6)	9 (10)	2 (2)	6	4
LPSC	0.6 (1)	2(4)	1.5 (2)	0	1	1
Total	14.5 (19)	15.5 (33)	51.2 (84)	8.5 (9)	32	39

Tableau 1. Répartition des moyens humains de l'IN2P3 au sein du GDR MI2B en ETP et entre parenthèse en nombre de personnes travaillant entièrement ou partiellement dans le domaine.

Du côté de l'IRFU, les moyens humains sont consacrés à 85% au projet ISEULT pour NEUROSPIN. C'est un très gros effort, porté par le SACM, avec le soutien des autres services techniques de l'IRFU. Cependant, les activités à l'interface avec les sciences de la vie ne sont pas le cœur de cible du SACM. Aussi, sauf à conclure un nouveau contrat de sous-traitance rapidement, l'effort du SACM consacré aux activités biomédicales devrait décroître spectaculairement dans un avenir proche.

Activité IRFU	Physicien CEA	ITA	PostDoc CDD	Doct.	Thèses 2006-2010
IRM*		24,8 (60)	4.4 (5)	1 (1)	1
TEP	2.2 (3)	5,7 (8)	0.5 (1)	1 (1)	
Fragmentation	0.6 (2)		0.5 (1)	0.5 (1)	
Total	2.8 (5)	29,5 (69)	5.4 (7)	2,5 (3)	1

* Au CEA la distinction entre Ingénieurs et Chercheurs n'existe pas en réalité. La distinction est faite selon l'appartenance aux services de physique ou aux services techniques.

Tableau 2. Répartition des moyens humains au sein de l'IRFU en ETP et entre parenthèse en nombre de personnes.

Le reste des forces correspond à des moyens humains très limités. Deux thèmes sont abordés : l'instrumentation autour des imageurs TEP (CaLIPSO et ART) et la modélisation de la fragmentation des ions légers en hadronthérapie.

Ces deux activités ont vocation à se développer à l'avenir. Tout d'abord par une implication croissante auprès d'un futur accélérateur dédié à l'hadronthérapie. Mais aussi par la diffusion des technologies CaLIPSO et ART en valorisation industrielle et par l'installation de plateformes optimisées auprès des plateaux d'imagerie intéressés. Enfin, il s'avère que la recherche de contrat au SACM/IRFU aboutit actuellement à proposer, en coordination avec un industriel, un projet de réalisation d'un cyclotron commercial, destiné à la production de radio-isotope pour l'imagerie TEP. Aussi, il se dégage nettement à l'IRFU une perspective de croissance de l'instrumentation dédiée à l'amélioration et la diffusion des imageurs TEP. Au delà de ces actions engagées, le savoir faire de l'IRFU en instrumentation, mais aussi en analyse d'image, porte un potentiel qui ne demande qu'à être valorisé.

7.2 Les moyens souhaités pour le futur (techniques, personnels, financiers)

La structuration de la communauté IN2P3 sera poursuivie grâce au renouvellement en cours du GDR MI2B, auquel nous recommandons que l'IRFU soit associé.

Les discussions en cours au sein du GDR, qui s'appuient sur les recommandations du Conseil Scientifique de l'IN2P3 de juillet 2010, n'ont pas encore totalement abouti. Elles ont néanmoins déjà conduit à mettre en évidence que les projets scientifiques à l'interface de la Physique et des Sciences de la Vie prennent de plus en plus d'ampleur et nécessitent des moyens humains et financiers de plus en plus importants.

Il a été aussi recommandé de privilégier les activités pour lesquelles les compétences spécifiques des équipes de l'IN2P3/IRFU sont clairement un atout. Par ailleurs, une évaluation scientifique par des experts est nécessaire afin de privilégier les plus prometteurs des projets proposés. Pour cela la mise en place d'un conseil scientifique constitué d'un panel de « référents scientifiques » est en cours.

Dans ce cadre, il faut veiller à :

- Répondre à un réel besoin de la communauté médicale par notre science et notre technologie, et non pas essayer de plaquer une technologie maîtrisée sur un vague besoin médical.
- Rechercher des ruptures technologiques à fort potentiel, spécifiques de nos compétences et peu susceptibles d'être investies par les industriels seuls.
- Favoriser la mise en projet de projets fédérateurs impliquant plusieurs groupes pour éviter de retomber dans le foisonnement de projets qui existait avant la mise en place du GDR.

Il nous faudra bien évidemment s'insérer dans la structuration induite par l'éventuel succès des projets «Grand Emprunt» actuellement proposés sur trois grands pôles :

- Imagerie associée à « France Life Imaging »
- Hadronthérapie associée à « France Hadron »
- Production de radiopharmaceutiques pour l'imagerie et la thérapie associée au LabEx IRON porté par Subatech et dont l'IPHC Strasbourg est partenaire.

Au delà des moyens apportés par ces projets structurants, il reste très important que les laboratoires disposent et mettent à disposition les moyens propres suffisants, indispensables à la réussite, lorsque des ruptures technologiques apparaissent dans les laboratoires. Ces ruptures, ces projets amont, du fait du risque associé, des compétences nécessaires et de la durée de tels développements, sont peu pratiqués par les industriels. C'est pourquoi ils portent un fort potentiel de valorisation.

En ce qui concerne les moyens humains, à l'IN2P3, L'évaluation du GDR recommande:

- Un flux régulier d'embauches au niveau CR dans la thématique Nucléaire Santé ;
- Un flux de 10 doctorants par an pour l'ensemble des laboratoires, sachant que la plupart des financements de ces doctorants est hors CNRS (région, ANR...);
- Un effort continu au niveau de l'affectation des ingénieurs techniciens, qui ne doit plus être une « variable d'ajustement » dans les laboratoires. Pour permettre cela, une définition globale inter-laboratoire devient nécessaire pour assurer la cohérence des arbitrages dans les laboratoires associés au même projet.

Pour ce qui concerne les moyens financiers, ces dernières années, le budget du GDR a été constant autour de 350K€ en moyenne pour des demandes 3 fois plus fortes, ce qui n'existe pas dans les autres champs de l'IN2P3. Il faut noter qu'une grande partie des financements provient maintenant d'origines diverses : ANR, AAP, Europe (voir tableau ci après). À l'avenir, les budgets par projet vont devenir pluriannuels.

Partie importante du Financement des projets sur Contrats et Programmes hors AP IN2P3

IMN	Contrat en cours
4	IPN Lyon : ANR SIMCA2 (2006-2010) 350 k€
5	CENBG : Programme RESEARCH (2009-2010) : 80 k€ IPN Lyon : CPER Rhône Alpes ETOILE (2008-2013)-1M€
6	CENBG ANR GEANT4 DNA (2009-2011) CENBG : Contrat ESA IMNC Orsay -IPHC-IPNL-LPC CF- Projet FP7 ENVISION (2009-2013)
7	IMNC-CPPM-IPHC, SHFJ, Créatis ANR hGATE (2009-2012) -710 K€
9	IPHC-IPNL-LPC CF-CPPM Projet FP7 ENVISION (2009-2013) IMNC-IPHC-IPNL-LPCCF-CPPM P&M Curie ENTERVISION 2010-2014 IPN Lyon, LPCCF, INSA (Lyon), LIST/CEA- ANR GAMHADRON (2009-2013) – 900K€ IPN Lyon : CPER Rhône Alpes ETOILE (2008-2013) 3M€ IPN Lyon : Plan pluri-formation Lyon Université (2007-2010) 150 k€ , LPC CF : Conseil Régional d'Auvergne (2008-2010) 31 K€
10	IMNC Orsay-CPPM-CERMEP-NAMC/CNRS ANR PIXSIC (2009-2013) 345 K€ BIOSPACZ, IMNC, LETI, U877, U930, TIRO (Nice) ANR TecSan SIGHARS (2009-2013)-171K€ CPPM : Conseil Régional Provence-Alpes-Côte d'Azur (2006-2010) 110 K€ CPPM : Conseil Régional Provence-Alpes-Côte d'Azur (2006-2010) 165 K€ CPPM : Cancéropôle PACA, (2009-2013) 42K€ CPPM : Plan pluri-formation Université de la Méditerranée (2008-2011) 92K€
11	Subatech : CPER Pays de la Loire (2007-2013)-1M€
13	Subatech : ANR VEC-RIT (2008-2011)- Subatech : ANR EXCAT3 (2010-2014) Subatech : PRORRIM2 (2007-2011) Subatech : OSEO Theranean (2010-2012)
14	IMNC-CPPM, LaTIM, SHFJ, CREATIS : ANR hGATE (2007-2010)



Tableau 3. Contrats et programmes hors IN2P3 obtenus jusqu'à fin 2010

Pour ce qui est de l'IRFU, Il est nécessaire de faire émerger une stratégie d'implication de ses équipes à l'interface des sciences de la vie. De nombreuses compétences de pointe existent. Elles pourraient être mises à profit pour valoriser la science et le savoir faire de l'institut en synergie avec la DSV et la DRT. Le thème des technologies pour la santé est maintenant central dans nos sociétés. Il est omniprésent dans les décisions d'orientation de la recherche nationale. La visibilité de l'institut ne pourrait qu'en être améliorée. Avec l'arrêt programmé du projet ISEULT, les moyens mis en

œuvre actuellement à l'IRFU deviendront négligeables vis à vis de ceux de l'IN2P3. Nous proposons, pour assurer que les compétences spécifiques de l'IRFU soient valorisées, une participation active au GDR MI2B. Cela implique des moyens humains et financiers propres affichés, et la participation aux appels à projets ANR, aux Investissements d'Avenir, Européens, Physique – Cancer (INSERM-INCA) et autres dans le futur.

Le tableau 4 résume les besoins estimés pour les 10 années à venir, pour l'ensemble de la thématique, IN2P3 et IRFU confondus, en prenant en compte les équipes hors GDR. Etant donné le caractère spécifique des projets dans le domaine des sciences du vivant : taille réduite, court terme, techniques émergentes à confirmer, il n'est pas possible de faire des prévisions détaillées à 10 ans. Les besoins ont donc été donnés par grand champ de recherche. En ce qui concerne l'accroissement des moyens humains souhaités, les 2/3 doivent être des recrutements de jeunes physiciens.

<i>Champ de recherche</i>	<i>Nb actuel de physiciens (ETP)</i>	<i>Accroissement souhaité sur 10 ans (ETP)</i>	<i>Budget nécessaire (hors personnel) IN2P3-CEA (keuros/an)</i>
A. Thérapies innovantes et imagerie associée <i>(Hadronthérapie, radiothérapie X, production de radioisotopes)</i>	12		400
B. Méthodes et instruments en imagerie biomédicale <i>(imagerie préclinique, imagerie pour le diagnostique, imagerie pour le suivi thérapeutique)</i>	13		400
C. Outils et méthodes nucléaires pour la radiobiologie <i>(Compréhension des effets de l'irradiation, modélisation de la dose biologique, acquisition de données biologiques, plateformes d'irradiation et d'instruments associés)</i>	8		200
TOTAL	33	10	1000

Tableau 4. Besoins humains et financiers pour l'ensemble de la thématique