



DOSSIER DE PRESSE

NEUROSPIN 13 JUIN 2005 - Saclay



Pose de la première pierre de NeuroSpin

Fiche 1 Comprendre le cerveau par l'image : enjeux et limites

- 1 Les enjeux de la compréhension du cerveau
- 2 La neuro-imagerie :
 - 2-1 Une panoplie d'outils unique pour les neurosciences
 - 2-2 Les limites de la neuro-imagerie

Fiche 2 Neurospin : un centre de RMN en champ intense

- 1 L'imagerie par résonance magnétique (IRM)
- 2 Les enjeux de l'IRM en champ intense
- 3 Les équipements de Neurospin

Fiche 3 Des défis technologiques

- 1 Un aimant avec des caractéristiques à ce jour inégalées
- 2 Les compétences spécifiques du Dapnia
- 3 Des choix technologiques innovants

Fiche 4 Neurospin : un grand instrument pour la biologie

- 1 Une plate-forme d'imagerie unique
- 2 Une interface pluridisciplinaire entre méthodologistes et neurobiologistes
- 3 Un regroupement de ressources au service d'une politique régionale
- 4 Une infrastructure européenne de dimension internationale

Annexe 1 : Apports de l'imagerie aux neurosciences

Annexe 2 : L'imagerie biomédicale au CEA

Comprendre le cerveau par l'image : enjeux et limites

1 - Les enjeux de la compréhension du cerveau

Comprendre le cerveau humain, son fonctionnement, son développement et ses dysfonctionnements constitue l'un des défis majeurs du XXI^{ème} siècle. Une meilleure compréhension du fonctionnement du cerveau humain aura un impact direct dans le domaine de la santé et des neurosciences (neurochirurgie, neurologie et psychiatrie...), mais aussi en terme sociétaux (communication entre individus, éducation, ergonomie,...).

En effet, une fraction croissante de la population des pays développés est touchée chaque année par des affections neurologiques ou psychiatriques. Des sommes considérables sont dépensées pour le traitement et la rééducation de ces patients. L'espérance de vie augmente et les bénéfices potentiels des recherches sur le fonctionnement cérébral dans une population vieillissante sont évidents.

Cette recherche peut participer, par exemple, une meilleure compréhension des processus de communication entre individus, des comportements collectifs, de notre appréhension de l'art ou encore à une optimisation des méthodes d'apprentissage. De nouveaux types d'ordinateurs "biologiques" s'inspirant du fonctionnement cérébral pourraient être conçus. L'interface homme-machine (conception de robots, ergonomie des cockpits des avions ou des tableaux de bord des voitures,...) pourrait être améliorée par nos progrès dans la connaissances du fonctionnement cérébral.

2 - La neuro-imagerie :

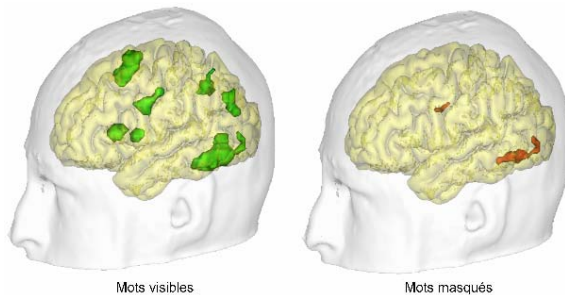
2-1 - une panoplie d'outils unique pour les neurosciences

Dans cette quête du cerveau humain, l'imagerie neurofonctionnelle détient aujourd'hui une place unique en permettant l'obtention d'informations *in vivo* et *in situ* sur le fonctionnement des organes, et ce, de manière non invasive. Non seulement elle complète, mais elle affine les données biologiques provenant d'autres approches (telles la biologie moléculaire et l'électrophysiologie...). Les images obtenues apportent des informations couplées à la fois d'ordre anatomique (agencement des tissus dans les organes) et fonctionnel (état métabolique, par exemple).

L'imagerie biomédicale s'est essentiellement développée, ces dernières années, dans deux directions : l'imagerie fonctionnelle cérébrale et l'imagerie moléculaire.

- L'imagerie fonctionnelle cérébrale relève de l'étude des processus cognitifs humains, chez le sujet sain ou le patient. Elle vise à relier les fonctions cognitives supérieures (perception des objets, langage, attention, mémoire, raisonnement, action...) avec leurs composantes biologiques, les neurones. Elle permet ainsi d'appréhender les bases cérébrales impliquées dans les processus cognitifs humains.
- L'imagerie moléculaire s'intéresse au développement d'une imagerie de l'expression des gènes. Elle permettra, à terme, de traduire la connaissance du génome en information fonctionnelle utilisable en physiologie, physiopathologie, ou pharmacologie. Grâce à ces méthodologies, suivre, fonctionnellement et anatomiquement, le développement du cerveau d'un embryon de souris sera possible. Comprendre, prévenir ou traiter les maladies neurologiques causées par des anomalies génétiques ou acquises lors du développement cérébral constitue l'enjeu même de ces techniques d'imagerie.

Les techniques de neuro-imagerie mises en œuvre visent notamment à :

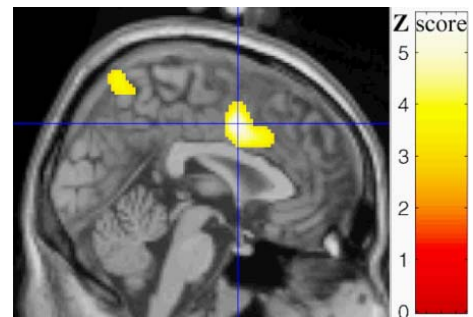


- Cartographier les aires cérébrales sous-tendant les fonctions cognitives de plus en plus précisément. Elles permettent de distinguer les assemblées de neurones et les processus mentaux mis en jeu dans le langage, la mémoire, le calcul, la préparation à l'action, l'apprentissage de la lecture voire même la conscience.

Lecture consciente et inconsciente. *Un sous-ensemble de régions cérébrales impliquées lors du processus de lecture, sont aussi activées de manière inconsciente lors de la présentation subliminale de mots.*
Crédit : CEA/inserm

- Comprendre le cheminement et le mode de traitement de l'information dans le cerveau, en visualisant l'ordre d'activation des régions cérébrales activées dans le traitement d'une information et en montrant les faisceaux de connexions qui permettent la transmission de l'activation entre les différentes régions cérébrales.
- Elucider le code neural. L'objectif est connaître comment l'information est codée dans le cerveau. Ce codage, comme le code génétique pour l'ADN, doit reposer sur une organisation très structurée dans l'espace des assemblées de neurones. Cette organisation est en même temps très modulable pour permettre l'adaptation à l'environnement et l'apprentissage, au cours du développement et même de tout au long de la vie.
- Comprendre les pathologies cérébrales - psychiatriques (schizophrénie), neurologiques (sclérose en plaques), neurodégénératives ou du développement (dyslexie, dyscalculie), pour mieux les reconnaître, les prévenir et les traiter.

Régions altérées lors du contrôle des réponses dans une tâche de mémoire immédiate dans un cas de schizophrénie (CEA/Inserm)



Des exemples concrets d'apports de l'imagerie aux neurosciences sont détaillés dans l'Annexe 1.

2-2 - Les limites de la neuro-imagerie

L'imagerie biomédicale se heurte aujourd'hui encore à un certain nombre de contraintes techniques qui limitent ses potentialités :

- les résolutions spatiales atteintes excèdent largement l'unité fonctionnelle qui sous-tend l'activité cérébrale c'est-à-dire des assemblées de quelques milliers de neurones ;
- les résolutions temporelles sont en général voisines de la seconde, trop grossières pour être réellement représentative des processus mis en jeu ;
- les paramètres visualisés (débit sanguin) ne sont que le reflet indirect du fonctionnement des neurones. D'autres méthodes doivent être développées pour voir directement l'activité des neurones ;
- il est fondamental d'étudier d'autres molécules que l'eau. La métabolisme, la neurotransmission (chimique), l'expression des gènes mettent en jeu des molécules clés qu'il est nécessaire de visualiser et de quantifier.

Pour dépasser ces obstacles et repousser à l'extrême les limites actuelles de l'imagerie, le CEA s'engage dans la construction de NeuroSpin, un plateau technique où seront développés et utilisés des outils d'imagerie d'une puissance à ce jour inégalée.

La technique privilégiée par le CEA pour NeuroSpin est l'imagerie par résonance magnétique (IRM) en champ intense. En effet, traduisant de très faibles aimantations des tissus, l'IRM permet l'observation, en trois dimensions et avec une grande précision, de la structure et de l'activité des circuits cérébraux avec une sensibilité d'autant plus grande que le champ magnétique augmente.

NeuroSpin : un centre de RMN en champ intense

Pour dépasser et repousser à l'extrême les limites actuelles de l'imagerie, le CEA s'engage dans la construction d'un plateau technique où seront développées et utilisées des outils d'imagerie d'une puissance à ce jour inégalée. La technique physique choisie est la résonance magnétique nucléaire.

1 - L'imagerie par résonance magnétique (IRM)



Aimant 3 Tesla du Service hospitalier Frédéric Joliot (CEA, Orsay)

L'IRM fait appel aux propriétés magnétiques des noyaux des atomes. Ils se comportent comme des aiguilles aimantées qui, lors de l'application d'une onde électromagnétique de fréquence adaptée changent d'orientation et émettent des signaux lorsqu'ils retrouvent leur position d'origine. L'IRM utilise un champ magnétique élevé et homogène ainsi qu'un équipement électronique et informatique spécialisé. Traduisant de très faibles aimantations des tissus, l'IRM permet l'observation, en trois dimensions et avec une grande précision, de l'activité des circuits cérébraux et d'organes profonds et opaques avec une sensibilité d'autant plus grande que le champ magnétique augmente.

Aujourd'hui, la plupart des systèmes d'imagerie par résonance magnétique installés dans les hôpitaux fonctionnent à des champs inférieurs ou égaux à 1,5 T¹. Le développement de protocoles de recherche plus ambitieux exige des appareils à plus haut champ (supérieurs à 3 T). Récemment, les États-Unis se sont dotés de scanners IRM à très haut champ opérant à 7, 8 T et récemment 9.4 T destinés aux études sur l'homme. Des systèmes "clefs en main" opérants à 4,7 T et 10,4 T existent déjà pour des études chez l'animal². Ils servent à des applications biologiques ou pharmacologiques quasi-industrielles. Des systèmes encore plus performants sont disponibles avec des aimants de 11,7 voire 14 T et des diamètres variant entre 10 à 40 cm. Chez l'homme le recours à des champs au-delà de 10 T sur des diamètres proches de 1m demeure un défi technologique.

2 - Les enjeux de l'IRM en champ intense

C'est dans ce cadre que le CEA propose NeuroSpin pour concevoir, réunir et utiliser un ensemble de grands instruments physiques dédiés à l'imagerie du vivant. Le CEA suit trois objectifs :

- Augmenter la sensibilité de l'IRM afin d'améliorer la résolution spatiale et temporelle. La résolution spatiale des images (aujourd'hui quelques millimètres) doit descendre à quelques centaines de microns. Les données doivent être obtenues de manière non traumatique sur l'ensemble du cerveau avec une grande résolution temporelle (quelques centaines de millisecondes). La résolution actuelle des imageurs IRM est limitée par le rapport signal/bruit des signaux mesurés. Cette résolution peut être considérablement améliorée (jusqu'à quelques microns) en augmentant en rapport le champ magnétique opérationnel de ces imageurs. Plus le champ est élevé, plus grande est la sensibilité et donc la résolution spatio-temporelle qui peut être atteinte.

¹ T, le Tesla est l'unité de champ magnétique. Le champ magnétique terrestre à Paris est de 0,000 05 T

² Il est techniquement plus facile d'augmenter le champ quand le diamètre est petit. C'est pourquoi l'on trouve des aimants à plus grands champs destinés à l'animal.

- Créer de nouvelles approches pour cartographier des paramètres biologiques fondamentaux et développer les modèles mathématiques et méthodes informatiques de traitement des données associées.
- Valider, de la souris à l'homme, les données et leurs applications et permettre ainsi des retombées en clinique, intelligence artificielle ou sciences sociales.



*Aimant 3 Tesla du Service
hospitalier Frédéric Joliot
(C. Boulze/CEA)*

3 - Les équipements de NeuroSpin

Pour relever ce défi, NeuroSpin sera équipé de plusieurs types d'imagerie par résonance magnétique nucléaire (RMN) en champ intense.

- un système haut champ 3 T pour les études cliniques (volontaires, patients),
- deux systèmes très haut champ (7 T et 11,7 T) pour les études cliniques chez l'homme,
- un système haut champ (>10 T) pour les études précliniques,
- un système très haut champ (>17 T) pour les études chez les rongeurs (modèles transgéniques).

Aujourd'hui, la plupart des systèmes d'imagerie par RMN (ou IRM) installés dans les hôpitaux fonctionnent à des champs inférieurs ou égaux à 1,5 T. Pour aller plus loin dans la compréhension du cerveau, le CEA a décidé de concevoir dans le cadre de NeuroSpin un IRM de 11,7 T destiné à l'homme. Réaliser un tel aimant pour l'homme constitue un défi technologique.

1 - Un aimant avec des caractéristiques à ce jour inégalées : produire un champ magnétique intense (près de 234 000 fois le champ terrestre) dans un grand volume (plusieurs mètres cubes)

Il n'existe à ce jour aucun aimant avec de telles performances. En effet, les dernières mises en service d'aimants destinés à des systèmes d'IRM sont :

- en février 2004, un aimant atteignant 11,74 teslas, d'un diamètre de 26 cm ;
- en 2003, un aimant atteignant 9,4 teslas et d'un diamètre de 65 cm ;
- actuellement en phase de réception, un aimant atteignant 9,4 teslas et d'un diamètre de 80 cm.

2 - Les compétences spécifiques du Dapnia

La construction de cet IRM à haut champ constitue un défi technologique que le CEA a décidé de relever grâce notamment aux compétences de ses équipes du Département d'astrophysique, physique nucléaire et instrumentation associée (Dapnia), à Saclay. Ces équipes bénéficient d'une culture de « grands projets » ainsi que d'une expertise internationalement reconnue dans la conception, la réalisation et les tests d'aimants supraconducteurs et dans les systèmes utilisant les radiofréquences.



Aimant du détecteur Atlas, l'un des deux plus grands aimants supraconducteur du CERN

Le Dapnia, fortement impliqué dans de grands programmes internationaux « classiques » ou spatiaux, nécessitant souvent la collaboration de plusieurs dizaines d'instituts, a **acquis une forte culture de grands projets**. Les équipes assurent la conduite de projets avec : le respect des spécifications techniques, le contrôle du budget et des plannings, et aussi la définition des limites de fournitures et de responsabilités, le plan assurance qualité global, la prise en compte des aléas et des dérives... La proximité des chercheurs et des ingénieurs, donc des demandeurs et des concepteurs, permet une meilleure évaluation de l'instrument et des risques associés. Les équipes du Dapnia intègrent aussi, dès la préconception, des discussions avec les industriels potentiels pour optimiser les solutions, donc les coûts et les plannings, pour ainsi, mieux préparer le plan de développement.



Conception des quelques 400 aimants quadripolaires qui équiperont le Large Hadron Collider (LHC) au CERN ; (CEA/Dapnia)

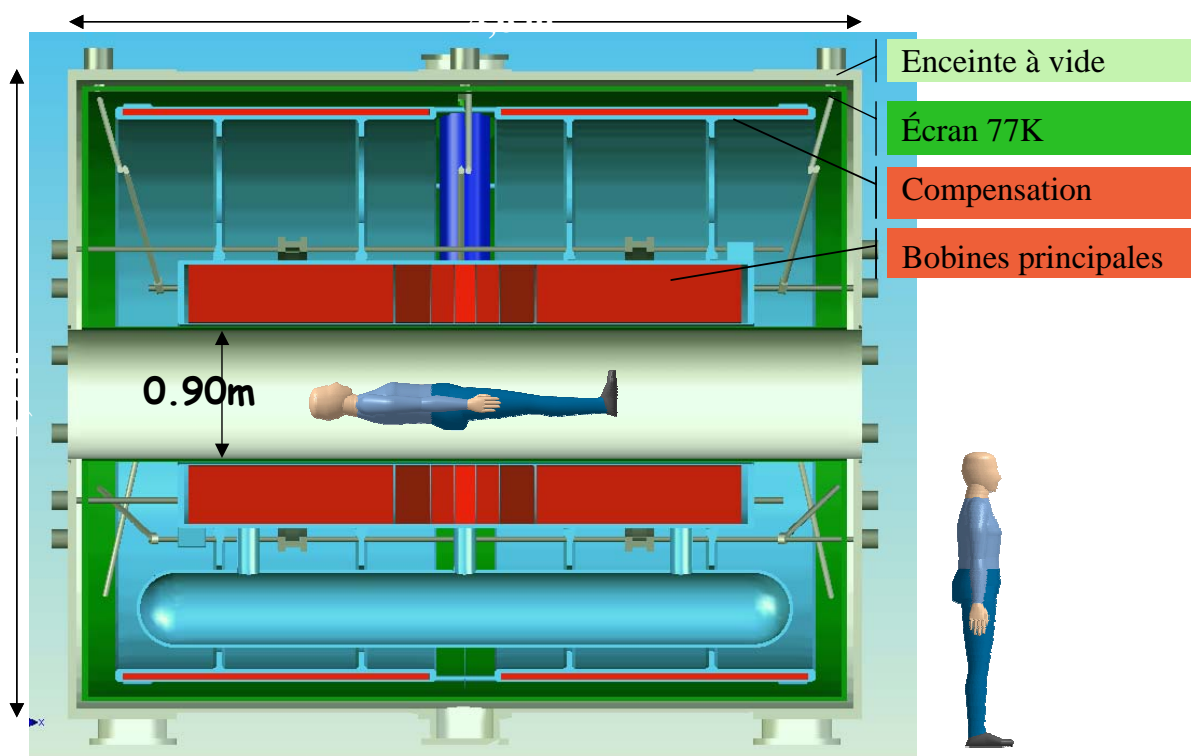
Le Dapnia dispose d'une compétence internationalement reconnue sur **les applications de la supraconductivité : aimants à haut champ magnétique et fort courant, cavités accélératrices et leur nécessaire cryogénie associée**.

Ainsi, le Dapnia, a eu notamment, la responsabilité de la conception des deux plus grands aimants supraconducteurs du Cern (Atlas et CMS), puis la part majeure du suivi industriel des sous ensembles, de l'intégration sur site et des tests. Pour l'expérience Atlas, le Dapnia est à l'origine de la conception globale du détecteur. Sur CMS, les ingénieurs du DAPNIA ont

développé avec l'industrie une solution très originale de supraconducteur mécaniquement renforcé. Pour l'accélérateur proprement dit, le LHC, le Département a conçu les aimants quadripolaires de focalisation. Après les études de conception, la réalisation de trois prototypes de validation avec les outillages de fabrication, le transfert industriel pour la réalisation de 400 aimants a été mené par les ingénieurs du CEA vers une entreprise allemande sélectionnée après appel d'offres. Enfin, dans le domaine des essais, le Dapnia réalise des tests d'aimants supraconducteurs destinés à la machine de fusion W7X, dans sa station d'essais située sur le site du CEA Saclay

3 - Des choix technologiques innovants

Le Dapnia travaille depuis plusieurs années sur l'avant projet de conception de l'aimant principal 11,7 T de NeuroSpin avec une ouverture de 90 cm (cf schéma joint) afin d'affiner les choix technologiques et proposer une solution nécessairement originale compte tenu du cahier des charges : type d'aimant et de bobinage, valeur du courant électrique, type d'alimentation, mode de refroidissement cryogénique.



Compte tenu de la valeur du champ magnétique et du volume considéré, la réalisation de cet aimant destiné à l'IRM sera une première mondiale. En effet, non seulement les performances de niveau du champ magnétique sont aux limites, mais les caractéristiques à atteindre pour ce champ (stabilité dans le temps et homogénéité dans l'espace) sont un défi supplémentaire.

De plus, grâce à ses compétences, le Dapnia est impliqué dans la conception :

- De nouvelles bobines de gradients de champ permettant d'atténuer les problèmes de fatigue mécanique et les effets acoustiques. En août 2003, un brevet a été déposé sur une solution nouvelle.
- Des antennes radio-fréquences adaptées à des volumes et champs aussi importants, notamment en terme de rapport signal sur bruit

Les avancées technologiques générées par les nécessaires développements pourront être, à terme, utiles à l'ensemble de la communauté scientifique utilisant les champs magnétiques intenses et aux industriels associés à ce projet. Ces derniers, leaders mondiaux dans leur domaine, leurs compétences, en terme de recherche et développement, recouvrent l'ensemble des domaines qu'il est nécessaire de maîtriser pour assurer le succès de ce projet. (Cf. fiche 4)

NeuroSpin : un grand instrument pour la biologie

1 - Une plate-forme d'imagerie unique

NeuroSpin met à disposition de la communauté scientifique un « grand instrument de biologie » unique en son genre, offrant à la communauté scientifique une combinaison d'instruments, de matériels et d'expertises nécessaires pour comprendre le fonctionnement du cerveau et déchiffrer le « code neural ».



Vasconi Associés Architectes

Trois approches complémentaires et indissociables structurent NeuroSpin :

- **L'instrumentation** : la mise en œuvre à NeuroSpin d'aimants à très haut champs permettra d'améliorer d'un ou deux ordres de grandeur les résolutions spatiale et temporelle des images.

NeuroSpin disposera des instruments suivants :

- Un système IRM 3 T réservé aux études cliniques et aux examens chez l'homme (volontaires et patients),
- Un système très haut champ (7 T) réservé aux études chez l'homme (volontaires et patients),
- Un système très haut champ (11,7 T) réservé aux études chez l'homme (volontaires et patients),
- Un système très haut champ (11,7 T) réservé aux études précliniques,
- Un système très haut champ (17 T) réservé aux études chez la souris transgénique et le petit animal.

La conception et la réalisation d'un aimant de 11,7 T destiné à l'homme (diamètre proche de 1m) reste un défi technologique. NeuroSpin sera la première infrastructure mondiale à être dotée d'un tel aimant.

- **La modélisation** : des moyens de calculs considérables pour manipuler, traiter, modéliser et archiver de très grands volumes de données produites par les instruments d'imagerie équiperont NeuroSpin et permettront d'élaborer les modèles nécessaires pour l'élucidation du code neural.
- **La validation et les applications** : la plate-forme NeuroSpin se structure en deux secteurs, clinique et pré-clinique. Le secteur destiné à la recherche pré-clinique permettra de valider les modèles élaborés. Cette étape est indispensable avant l'utilisation de ces modèles pour leur

objectif ultime, c'est-à-dire la compréhension des processus cognitifs humains, leurs pathologies et leurs thérapeutiques, assurés dans le secteur clinique.

NeuroSpin offrira une **plate-forme d'imagerie unique** dotée de ressources exceptionnelles et d'outils d'une puissance à ce jour inégalée pour repousser les limites actuelles de l'imagerie cérébrale.

2 - Une interface pluridisciplinaire entre méthodologistes et neurobiologistes

Cette interface particulière entre méthodologistes, neurobiologistes et médecins constitue un environnement exceptionnel où seront relevés les défis actuels de l'imagerie cérébrale afin de mieux comprendre le fonctionnement, le développement et les dysfonctionnements du cerveau humain.

Une telle plate-forme ne peut se faire sans un dialogue permanent entre ceux qui développent et ceux qui utilisent ces futurs IRM. C'est précisément sur cette conjugaison de savoir-faire et de cultures différentes, de chercheurs, d'ingénieurs, de techniciens publics et privés, de compétences complémentaires que reposent le fondement et l'originalité de NeuroSpin.

8000m² de laboratoires, bureaux, plates-formes techniques et locaux de d'enseignement équiperont NeuroSpin. Près de 150 personnes parmi lesquelles des médecins, des pharmaciens, des mathématiciens, des informaticiens, des physiciens, des chimistes, des biochimistes, des neurophysiologistes ou encore des cognitivistes du plus haut niveau international sont attendus à NeuroSpin. Ensemble et en synergie, ils développeront les modèles et outils nécessaires pour repousser à l'extrême les limites actuelles de l'imagerie pour l'étude du fonctionnement cérébral.

Les équipes méthodologiques s'attacheront à repousser les limites techniques de l'imagerie et à créer de nouvelles approches, permettant de cartographier des paramètres biologiques fondamentaux depuis la conception d'aimants jusqu'à celle de logiciels d'analyse d'images.

Les équipes de neurosciences, de sciences cognitives, de psychologues, linguistes et cliniciens bénéficieront de ces apports méthodologiques pour leur thématique propre, qu'il s'agisse de biologie moléculaire ou cellulaire, de neurobiologie, du développement et de l'étude du post-génome, de neurosciences ou de sciences cognitives.

3 - Un regroupement de ressources au service d'une politique régionale

NeuroSpin participe donc activement à la constitution du pôle de compétitivité santé en région Ile-de-France dans le domaine de l'imagerie, lequel comprend notamment NeuroSpin, le Service hospitalier Frédéric Joliot du CEA à Orsay, les installations du centre de Fontenay-aux-Roses (CEA) ainsi que le projet d'Institut du Cerveau et de la Moelle, du Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière.

Situé à Saint-Aubin, dans l'enceinte du CEA Saclay, ce grand instrument s'inscrit dans une démarche cohérente de regroupement des moyens et des compétences en neuro-imagerie. NeuroSpin dote la région Ile-de-France d'un instrument unique.

Il s'inscrit dans la complémentarité méthodologique du Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ, CEA Orsay) où se trouve aujourd'hui encore le seul centre en Europe à regrouper sur un même site la plupart des méthodes d'exploration fonctionnelle chez l'homme tout en possédant à la fois des laboratoires de recherche fondamentale et une unité clinique en médecine nucléaire. Créé il y a 40 ans, ce service est au cœur d'un Institut Fédératif de Recherche (IFR 49 : Imagerie

Neurofonctionnelle) et réunit 17 équipes en Ile-de-France représentant l'ensemble des autres organismes de recherche.

Cet ensemble de compétences et de ressources comprend par ailleurs :

- Le centre de Fontenay-aux-Roses (CEA), lequel prévoit la construction d'une plate-forme préclinique d'imagerie pour la thérapie génique et cellulaire ainsi qu'une interface homme-robotique qui complétera les installations du SHFJ et de NeuroSpin.
- Le CIERM (Hôpital de Bicêtre) qui développe des méthodes d'IRM à visée clinique, en particulier dans le domaine cardio-vasculaire. Il assure la formation d'un grand nombre de cliniciens de l'imagerie en Ile-de-France.
- Le Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière (AP-HP, AFM) qui est déjà très lié au SHFJ dans des collaborations très actives en neurologie, neurochirurgie et psychiatrie. Il prévoit de s'équiper d'un instrument d'IRM d'une puissance de 3 T. Ce complexe comporte, de plus, un centre de recherche en Magnétoencéphalographie (LENA) du plus haut niveau et expérimente actuellement la Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS).
- L'Inria, l'Inra, l'Institut Pasteur ou le Génopole d'Evry qui sont également potentiellement intéressés par le développement de ce plateau technique. Implanté près du synchrotron Soleil le nouveau Centre bénéficiera des infrastructures prévues (dessertes, hébergement...) pour l'accueil d'étudiants, de chercheurs, de nouvelles équipes de recherche ou pour l'implantation d'industriels intéressés par ses activités.

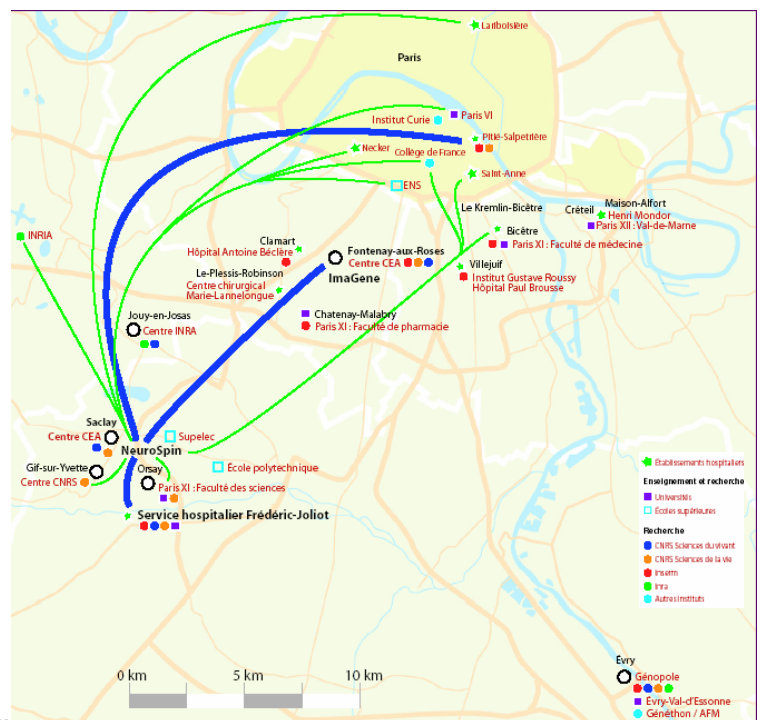
De nombreux industriels sont par ailleurs associés à NeuroSpin. Leaders mondiaux dans leur domaine, leurs compétences, en terme de recherche et développement, recouvrent l'ensemble des domaines qu'il est nécessaire de maîtriser pour assurer le succès de ce projet.

En Europe, Siemens, premier vendeur d'imagerie multimodalité, détient la primatie en IRM, avec 35% du marché, tandis que Brucker, est le premier constructeur d'appareil IRM de recherche. De son côté, Guerbet, est un laboratoire pharmaceutique français indépendant à dimension internationale spécialisé dans la recherche, le développement et la commercialisation d'agents de contraste pour l'imagerie médicale.

Les retombées prévisibles de ce grand instrument sont tout à la fois scientifiques, cliniques, industrielles et économiques :

- Les verrous technologiques qui seront franchis avec ces nouveaux aimants pourraient modifier les concepts en vigueur pour le développement des scanners IRM cliniques.
- Le développement de nouveaux agents de contraste adaptés à de telles puissances de champs est d'ores et déjà envisagé. Ceux-ci permettront de mettre en évidence des pathologies à un stade très précoce et de cibler plus précisément les traitements (imagerie moléculaire).
- Les modèles et outils développés bénéficieront en premier lieu aux hôpitaux, soit par un accès direct à la plate-forme clinique prévue à NeuroSpin, soit par le biais de formations, soit à travers les retombées que de tels développements auront sur les protocoles et systèmes IRM des milieux hospitaliers.

NeuroSpin constituera un véritable moteur de l'innovation et de la diffusion technologique en favorisant les prises de brevets, les mises en routine clinique, les transferts vers l'industrie, le développements de PME, l'implantation de laboratoires pharmaceutiques, autant de développements qui bénéficieront en premier lieu au tissu industriel et économique de la région Ile-de-France.



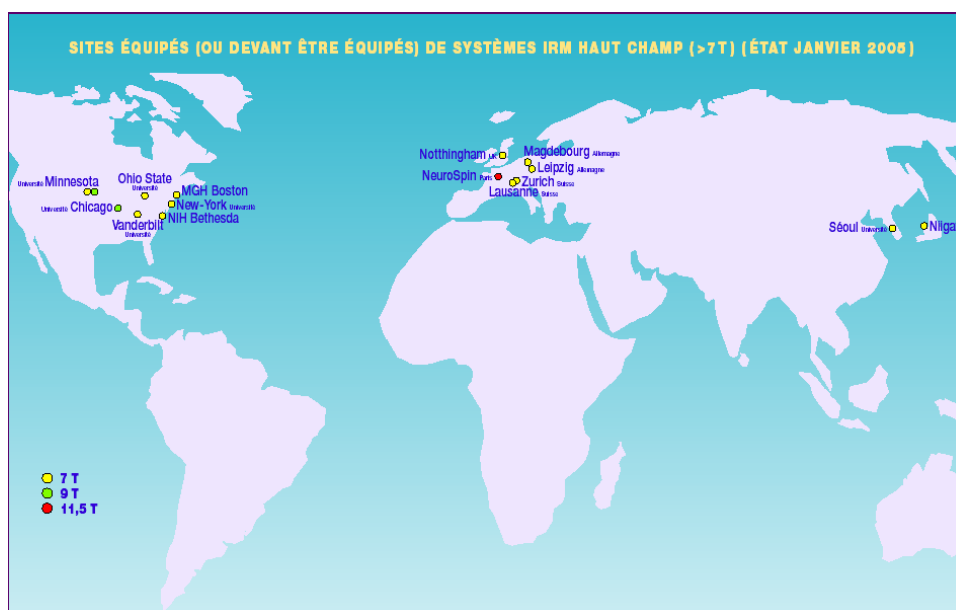
4- Une infrastructure européenne de dimension internationale

Avec la conception et la réalisation d'un aimant de 11,7T destiné à l'homme (diamètre proche de 1m) NeuroSpin constituera la première infrastructure mondiale à être dotée d'un tel aimant. De même l'installation dans NeuroSpin d'un aimant de 17T pour le petit animal constituera une première mondiale. La communauté scientifique nationale et internationale a déjà manifesté son intérêt pour une cette grande installation.

L'imagerie fonctionnelle est une discipline en plein essor. Les recherches dans ce domaine sont de plus en plus importantes et variées. Régulièrement, de nouvelles méthodes apparaissent. Son utilisation dans les milieux hospitaliers s'accroît et s'intensifie.

Les Etats-Unis ont déjà pris la pleine mesure des enjeux et des retombées potentielles de l'imagerie. La création, en 2002 au sein des NIH, du « National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering » témoigne de l'intérêt porté à ces technologies. L'institut de recherche en IRM de l'Université du Minnesota comporte 3 systèmes 'homme' (4,7T, 7T, et un aimant 9,4T vient d'être installé) et 2 systèmes animaux (4,7 T et 10 T). D'autres centres sont équipés en imageurs opérant à haut champ : Massachusetts Institute of Technology (MIT-MGH, Boston) et NIH (7 T), Ohio University (8 T), Université de Chicago (9 T),....

En Europe, le Functional Imaging Laboratory (Institut de Neurologie de l'University College de Londres) s'est récemment équipé d'un système IRM à 4 T. En Allemagne la Max Planck Society s'est engagée à supporter le développement d'un nouveau centre destiné à développer des techniques de neuroimagerie à Tübingen. Ce centre sera équipé d'une série de systèmes RMN opérant à 16,4 T pour le petit animal et 7,0/9,4 T pour l'homme. Lausanne s'équipe également de scanners 7 T (homme) et 14 T (souris).



De par son équipement, ses collaborations ou encore l'accueil prévu d'équipes de R&D, NeuroSpin a vocation aux collaborations nationales (SHFJ et ImaGene au CEA, Inserm, IFR 49, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière (AP-HP, AFM), CIERM (Hôpital Bicêtre), Inria, Institut Pasteur, la Génopole d'Evry...), et internationales (Europe, Japon, USA, NIH, Harvard-MIT).

Il bénéficie déjà d'un pôle d'excellence reconnu en imagerie médicale. Le Service hospitalier Frédéric Joliot accueille et fédère les compétences humaines à travers un important réseau de recherche national et international. Il compte trois laboratoires mixtes avec l'Inserm et une unité mixte avec le CNRS. Au plan national, il s'est associé avec les autres organismes de recherche : le CNRS, l'Inserm, l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, les universités (Paris V et Paris XI notamment), les grandes écoles, les Instituts Curie et Pasteur, et bien d'autres encore. Au plan international, il coordonne le réseau européen d'excellence Emil sur l'imagerie moléculaire. Egalement, il a noué d'étroites collaborations avec le NIH ou encore avec les universités et centres

de recherche européens ou japonais. Par ailleurs, les physiciens du CEA, en particulier du Dapnia, bénéficient d'une expertise de tout premier plan et d'une reconnaissance internationale reconnue dans le domaine de la conception mais aussi de la réalisation d'aimants supraconducteurs et de radiofréquences.

La communauté scientifique nationale et internationale a déjà manifesté son intérêt pour une telle installation et une quinzaine d'équipes internationales souhaitent bénéficier de séjours de quelques semaines à quelques mois. On peut citer : l'université de Fribourg, en partenariat avec les sites de Jülich et Berlin, l'University College en Angleterre, l'université de Leuven en Belgique, le Riken et le NIPS au Japon, l'UCLA et l'Université du Minnesota aux États-Unis ou encore l'Université McGill au Canada.

Ce projet a fait l'objet d'un engagement pris conjointement, le 26 avril dernier, lors du 5^{ème} sommet franco-allemand, par le Président de la République Jacques Chirac et le chancelier allemand Gerhard Schröder, à un effort de recherche majeur pour les IRM de nouvelle génération.

ANNEXES

Les méthodes de la neuro-imagerie ont considérablement enrichi la panoplie des outils disponibles en neurosciences.

Ces techniques se révèlent particulièrement bien adaptées à l'étude non traumatique d'organes profonds, réputés difficiles d'accès, tel que le cerveau. De plus, elles permettent d'étudier le fonctionnement cérébral sans interférer avec son fonctionnement normal.

La Tomographie par Emission de Positons (TEP) constitue l'une de ces techniques d'imagerie. Elle est aujourd'hui largement utilisée pour des études physiologiques et physiopathologiques de la cognition et du comportement ainsi que pour l'étude de différentes pathologies affectant le système nerveux central telles que l'épilepsie, l'ischémie cérébrale, les accidents vasculaires cérébraux et les maladies neurodégénératives. Comme exemple d'utilisation de la TEP, nous pouvons ainsi citer : l'étude du système dopaminergique chez les malades atteints de la maladie de Parkinson, la mise en évidence d'un déficit majeur de cette neurotransmission chez des sujets parkinsoniens de novo (forme débutante de la maladie) ; l'atteinte précoce de la consommation régionale de glucose ou des récepteurs dopaminergiques chez des malades atteints de maladie de Huntington ou de la maladie d'Alzheimer. (voir également la fiche concernant la TEP).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) repose, quant à elle, sur l'utilisation des propriétés magnétiques des noyaux des atomes. Ils se comportent comme des aiguilles aimantées qui, lors de l'application d'une onde électromagnétique de fréquence adaptée changent d'orientation et émettent des signaux lorsqu'ils retrouvent leur position d'origine. L'IRM utilise un champ magnétique élevé et homogène ainsi qu'un équipement électronique et informatique spécialisé.

Par la mesure de très faibles aimantations des tissus, il devient alors possible de visualiser l'anatomie d'organes profonds et opaques, mais aussi et surtout l'activité des circuits cérébraux. Cette technique permet de produire des coupes virtuelles montrant les détails des structures cérébrales (matière grise, matière blanche) avec une précision millimétrique. Cette imagerie « anatomique » est utilisée par les radiologues pour la détection et la localisation de lésions cérébrales. Plus récemment, grâce à la vitesse d'acquisition et de traitement de données, l'IRM est aussi devenue « fonctionnelle » (IRMf), révélant l'activité des différentes structures qui composent notre cerveau. L'imagerie neurofonctionnelle par IRMf repose sur un concept suggéré par l'anglais Sherrington à la fin du siècle dernier : les régions cérébrales actives à un moment donné voient leur débit sanguin augmenter. C'est cette augmentation locale et transitoire de débit sanguin, et non directement l'activité des neurones, qui peut être détectée par l'IRMf du fait de l'aimantation de l'hémoglobine contenue dans les globules rouges. L'IRM de diffusion qui mesure les mouvements moléculaires de l'eau, est un marqueur très sensible à la structure dynamique des tissus, à l'échelon microscopique, comme l'agencement spatial et la taille des cellules. Elle permet le diagnostic très précoce de certaines pathologies (infarctus cérébral en particulier) et la visualisation des faisceaux de fibres (matière blanche) qui relient les différentes régions cérébrales. La spectroscopie, quant à elle, s'intéresse à d'autres molécules fondamentales que l'eau impliquées dans le métabolisme, la neurotransmission ou l'expression des gènes.

Au CEA, les études de neuro-imagerie portent principalement sur le cerveau au cours de son développement et de son fonctionnement normal ou pathologique.

Etude du cerveau en fonctionnement normal : sciences cognitives

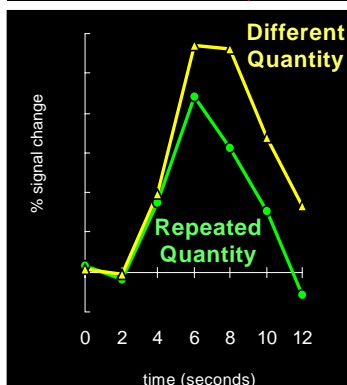
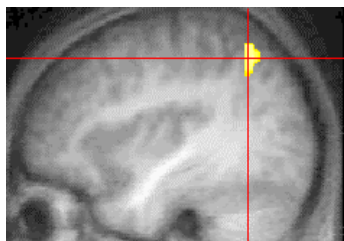
L'analyse du fonctionnement normal du cerveau par Tomographie par émission de positons (TEP) peut être abordée de plus façon, en utilisant le couplage entre l'activation des régions cérébrales et le débit sanguin local mesuré à l'aide d'injections d'eau marquée par l'oxygène 15, ou en utilisant des traceurs qui permettent de mesurer l'activité métabolique (consommation de glucose, synthèse des protéines, ...), l'activité de synthèse ou de dégradation des neurotransmetteurs, les liaisons de radioligands spécifiques reconnus par leurs récepteurs.

L'IRM fonctionnelle utilise principalement l'aimantation de l'hémoglobine contenue dans les globules rouges du sang. Cette hémoglobine existe sous deux formes selon que les globules rouges sont oxygénés ou désoxygénés et émettant des signaux distincts. Lorsque nous lisons, bougeons, pensons certaines zones du cerveau s'activent ce qui se traduit par une variation locale du débit sanguin. En suivant les variations de signaux, il est alors possible d'observer l'afflux de sang oxygéné et de déceler ainsi les zones actives du cerveau.

Grâce à ces techniques, il a pu être possible de montrer que les circuits cérébraux utilisés par l'activité de « pensée » sont communs avec ceux utilisés par des processus de perception ou d'action réels. Ce résultat n'est pas surprenant a priori, si l'on considère que certaines formes de pensée (créer et voir une image mentale, imaginer une musique, inventer une histoire, évoquer des souvenirs...) ne sont autres que des simulations ou reproductions internes d'événements que nous avons vécus ou que nous pourrions vivre. Au delà de l'identification des régions impliquées dans les processus cognitifs, les voies de communication entre réseaux doivent être connues pour établir des cartes de connectivité anatomo-fonctionnelle à l'échelle individuelle, prenant en compte la très grande variabilité interindividuelle liée à des facteurs génétiques et à la plasticité cérébrale. Des données préliminaires montrent que l'IRM de diffusion pourrait donner accès aux changements dynamiques tissulaires qui accompagnent une activité neuronale corticale (approche directe). De plus l'IRM de diffusion permet avec une précision croissante de voir les faisceaux de fibres axonales de la substance blanche qui sous-tendent l'ensemble de la connectivité intracérébrale. Ainsi, les travaux en cours laissent présager qu'un jour nous pourrions peut-être avoir accès en partie à la nature de l'information traitée par les différentes régions de notre cerveau, et donc, d'une certaine manière, à une petite fraction du contenu de nos pensées...

Si la résolution spatiale de l'IRM, de l'ordre de quelques millimètres, ne permet pas encore d'étudier les neurones isolés, ou les petits groupes de neurones qui sont les unités fonctionnelles du système nerveux, cette technique d'imagerie est néanmoins irremplaçable lorsqu'il s'agit d'étudier des fonctions cognitives qui n'ont pas d'équivalent en dehors de l'espèce humaine.

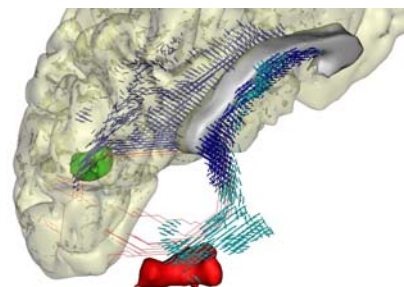
Exemples d'applications de la neuroimagerie aux neurosciences cognitives :



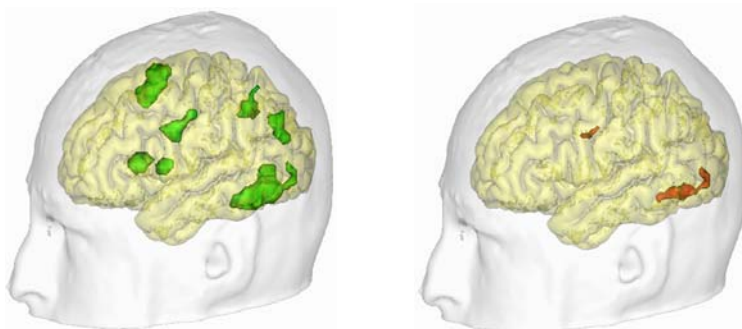
Les travaux sur le calcul mental ont permis d'identifier, dans les régions pariétales droite et gauche, deux régions critiques. Ces régions sont systématiquement activées dès qu'une personne effectue un calcul ou réfléchit à une quantité numérique. Un précurseur de ces régions semble exister chez l'animal, ce qui suggère que notre « sens des nombres » trouve son origine dans l'évolution des circuits cérébraux et sert de fondation à l'arithmétique.

Effet d'amorçage "subliminal" dans le cortex pariétal dans une tâche de comparaison de deux nombres.

L'alphabet fait également l'objet d'une activation précise dans le cerveau. La neuro-imagerie a permis de démontrer que toutes les personnes alphabétisées activent, au cours de la lecture, la même région cérébrale située dans la région occipito-temporale gauche. Cette région est impliquée progressivement, au cours de l'apprentissage de la lecture, pour le codage des séquences de lettres. Des études récentes, y compris des études de lésion de cette région ou de ses connexions, ont récemment mises en évidence des déficits de lecture par une « alexie » ou incapacité à lire.



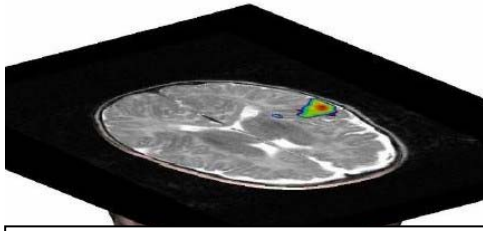
Visualisation par l'imagerie de diffusion des connexions en direction de la région occipito-temporale gauche impliquée dans la lecture (en vert).



L'imagerie cérébrale confirme l'hypothèse d'une perception subliminale des mots. En combinant l'IRM fonctionnelle et l'électroencéphalographie, on peut montrer qu'un sous-ensemble des régions impliquées lors du processus de lecture conscient sont aussi actives de manière inconsciente lors de la présentation subliminale des mots.

La neuro-imagerie cognitive soulève de nombreuses questions importantes qui ne pouvaient, auparavant, être abordées qu'empiriquement. C'est ainsi qu'elle permet d'étudier les bases cérébrales de la conscience. Plusieurs expériences récentes ont démontré la réalité, mais aussi les limites du traitement « subliminal » : des mots présentés trop brièvement pour être perçus consciemment activent une fraction seulement de nos aires cérébrales, et ne conduisent pas à l'intense état d'activation pariéto-frontale qui semble caractériser l'« effort conscient ». En revanche, ils provoquent une reconnaissance ultérieure plus rapide de ces mêmes mots.

Une équipe de chercheurs français vient de publier la première étude détaillée d'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IRMf) des réponses du cerveau du nourrisson de trois mois à des sons de parole. Cette étude révèle que dès les tous premiers mois de la vie, le cerveau humain possède déjà une spécialisation pour le langage et une mémoire de la langue maternelle. L'acquisition du langage résulte donc d'une spécialisation progressive d'un



réseau pré-déterminé génétiquement, sous l'influence de mécanismes actifs d'attention et de mémoire dirigés vers la langue de l'environnement de l'enfant. A l'avenir, la méthode d'IRM fonctionnelle du nourrisson devrait également permettre de visualiser le développement d'autres fonctions cérébrales (vision, audition, motricité) et de leurs pathologies

Comme chez l'adulte, on observe une forte asymétrie des activations en faveur de l'hémisphère gauche. Le fait que cette latéralisation à gauche soit déjà présente à trois mois de vie suggère fortement l'existence d'un biais génétique dans l'organisation des aires cérébrales du langage.

Etude du cerveau en fonctionnement pathologique :

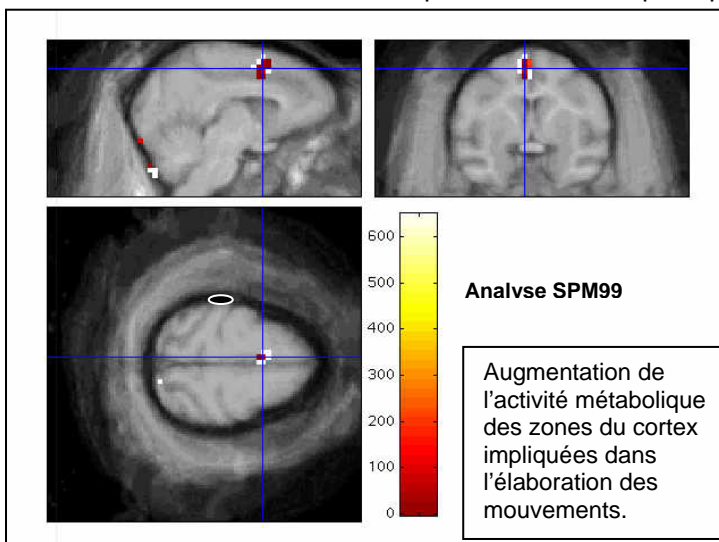
Le fonctionnement pathologique du cerveau utilise les mêmes techniques d'imagerie. Dans ce cas, il s'agit alors d'évaluer le retentissement de certaines affections neurologiques sur le fonctionnement cérébral général en mesurant la consommation d'oxygène ou le métabolisme. Pour certaines affections particulières, il est également possible de caractériser certains neurones en suivant la synthèse de neurotransmetteur (molécules permettant la transmission d'une information d'une cellule nerveuse à une autre) ou leur capacité à réceptionner à leur surface ce message chimique.

Plusieurs domaines ont particulièrement été étudié en neuro-imagerie :

Les maladies neurodégénératives

- **La maladie de Parkinson** se caractérise par la perte de neurones dopaminergiques, c'est-à-dire des neurones impliqués dans la production d'un neurotransmetteur, la dopamine. Le manque en dopamine de certaines structures cérébrales, s'il n'est pas détectable par IRM, est observable en Tomographie par émission de positons (TEP). Les études menées ont fourni de précieuses informations quant à l'apparition et l'évolution de cette maladie. Elles ont ainsi permis de montrer que les anomalies cérébrales (diminution de l'ordre de 20 à 40 % de la dopamine) apparaissent avant que le diagnostic soit posé. Comme les symptômes cliniques, celles-ci sont fréquemment asymétriques et prédominantes du côté où les symptômes sont les plus sévères. De plus, elles s'aggravent avec l'évolution de la maladie.

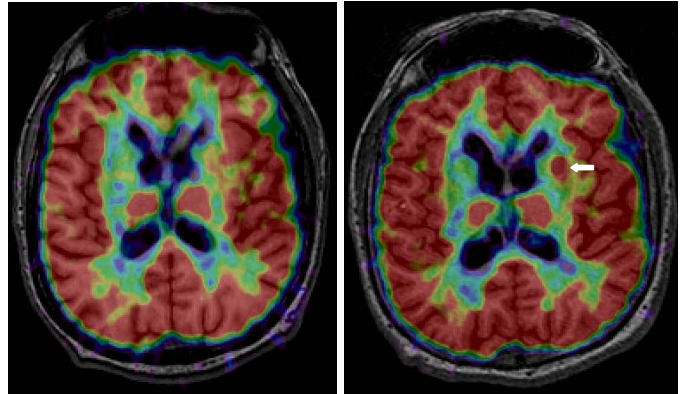
L'analyse par Tomographie par émission de positons de cette affection neurologique constitue un outil précieux pour l'évaluation de nouvelles thérapeutiques. Récemment, cette technique a ainsi permis de mettre en évidence une récupération progressive de la fonction dopaminergique après greffe de neurones. Elle a également démontré l'efficacité de traitements médicamenteux neuroprotecteurs visant à stabiliser ou ralentir l'évolution de la maladie. Le caractère non traumatique de la TEP, et la possibilité de suivre l'activité de la dopamine, font de cette méthode une des mieux adaptée au suivi thérapeutique.



Récemment, une étude pré-clinique a permis de montrer que la stimulation électrique du cortex moteur permettait de corriger les troubles associés à la maladie de Parkinson. Cette stimulation améliore significativement les symptômes associés à la maladie, tout en normalisant l'activité neuronale des noyaux gris profonds, affectée par la maladie et ce sans qu'aucun effet secondaire n'ait pu être constaté. Mis au point et validé sur modèle animal, ce nouveau traitement symptomatique, basé sur une stimulation peu invasive permet de faire évoluer les traitements

actuels facilitant la prise en charge d'un plus grand nombre de patients. Une application clinique chez l'homme est d'ores et déjà prévue dans les mois à venir.

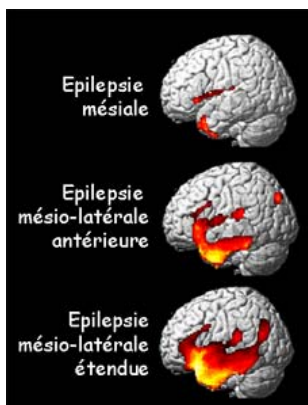
- La maladie de Huntington** se traduit par une atteinte précoce des récepteurs de la dopamine et une baisse de la consommation de glucose. Des greffes de neurones fœtaux ont permis à trois patients atteints de cette maladie de recouvrer une activité normale. Dans ce cas, une étude approfondie par Tomographie par émission de positons a démontré l'existence d'une amélioration du métabolisme énergétique non seulement dans les régions greffées mais également à distance, dans des aires corticales essentielles pour la réalisation de tâches cognitives. Par ailleurs la TEP a révélé une étroite corrélation entre l'amélioration du métabolisme énergétique de certains circuits neuronaux et la récupération de fonctions motrices et cognitives, précédemment perdues au cours de l'évolution de la maladie. Cet exemple d'application fait de la Tomographie par émission de positons un véritable instrument de recherche clinique et d'aide au diagnostic.



Greffe neuronale dans la maladie de Huntington. A gauche, avant l'opération. A droite, deux ans après, la région où les neurones fœtaux ont été greffés recouvre son activité (flèche blanche).

L'épilepsie

- L'épilepsie** est une maladie qui affecte environ un demi million de patients en France et dont les causes sont de mieux en mieux connues. La neuroimagerie a permis des avancées considérables dans la compréhension de cette maladie. L'Imagerie par Résonance Magnétique a permis de mettre en évidence des lésions souvent causales chez un grand nombre de patients, et l'imagerie fonctionnelle fournit des informations sur le déroulement des crises ainsi que sur leur physiopathologie. La majorité des travaux effectués dans la période entre les crises ont été réalisés en utilisant la TEP. La TEP est utilisée dans le bilan pré-chirurgical chez certains patients qui continuent à faire des crises malgré la prise de médicaments antiépileptiques et pour lesquels le seul espoir est une intervention chirurgicale visant à enlever la zone du cerveau responsable des crises, après avoir pu la localiser avec précision et s'être assuré de l'absence de risque de cette intervention. La TEP en utilisant le ^{18}F -FDG comme traceur, permet d'aider à cette localisation en montrant une diminution locale de la consommation d'énergie entre les crises chez la quasi-totalité des patients.

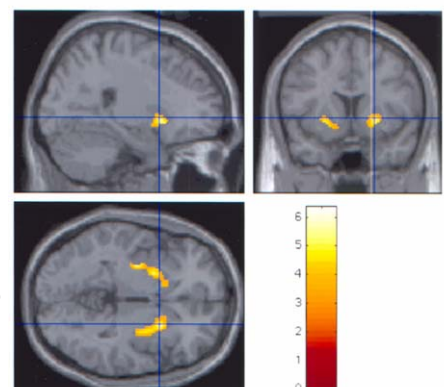


Diminution de l'activité métabolique entre les crises épileptiques des zones du cerveau responsables des mêmes.

Des travaux récents réalisés dans notre laboratoire ont aussi montré qu'il existait des relations étroites entre ces anomalies et le point de départ des crises ainsi qu'avec les réseaux mis en jeu. Nous avons également montré le rôle important que jouaient certaines régions du cerveau distantes du point de départ des crises dans les réseaux mis en jeu par les crises d'épilepsie, en particulier grâce à l'étude d'autres systèmes de neurotransmetteurs comme les récepteurs aux

benzodiazépines, en utilisant le ^{11}C -flumazénil comme traceur en TEP, qui a montré des anomalies dans des régions du cortex éloignées du point de départ des crises.

D'autres travaux ont même pu montrer que les régions situées dans la profondeur du cerveau, comme les noyaux gris centraux, étaient impliquées dans l'épilepsie même quand le patient ne faisait pas de crises. Ces dernières anomalies mises en évidence

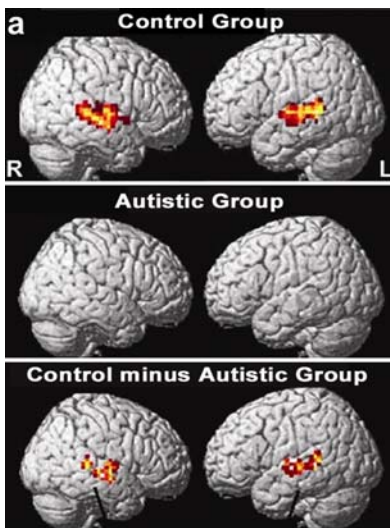


en utilisant la TEP et la ^{18}F -fluorodopa permettent de penser que l'épilepsie ne se résume pas à une petite région atteinte mais doit être envisagée comme une affection atteignant souvent des réseaux de neurones très étendus.

Diminution du métabolisme dopaminergique dans les noyaux gris de la base chez un groupe de malades atteints d'une forme sévère d'épilepsie associée à une anomalie du chromosome 20.

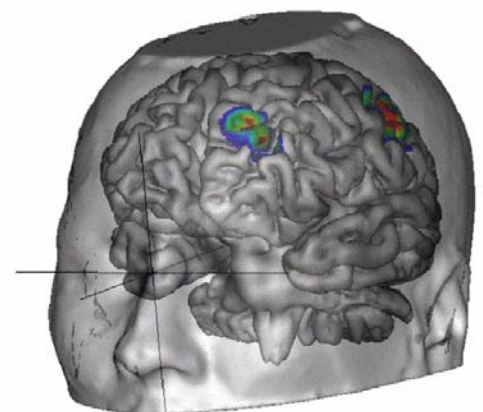
L'autisme

L'autisme infantile est vraisemblablement la conséquence d'un trouble du développement cérébral. L'imagerie anatomique morphologique traditionnelle ne permet pas de déceler les anomalies cérébrales liées à l'autisme. Les progrès actuels de la neuro-imagerie révolutionnent l'étude de l'anatomie et du fonctionnement normal et pathologique du cerveau. La TEP a ainsi permis de mettre en évidence une diminution bilatérale du débit sanguin cérébral au repos, localisée dans la partie supérieure du lobe temporal. Cette anomalie a été détectée de façon individuelle chez 80 % des enfants autistes. Grâce à une nouvelle méthode d'analyse des images IRM, il a également été possible d'identifier, chez les enfants autistes, des anomalies anatomiques localisées dans ces mêmes régions temporales. Cette localisation serait à l'origine de nombreux symptômes de l'autisme : le lobe temporal joue un rôle central dans le traitement des signaux environnementaux qui entrent dans le système nerveux par les organes visuels et auditifs et transforme ces signaux en expériences donnant un sens au monde qui nous entoure. Le lobe temporal serait également impliqué dans le contrôle de la direction du regard, dans la reconnaissance des visages et dans le langage, piliers de la socialisation.



Ainsi l'imagerie cérébrale a permis de révéler la dimension neurologique de l'autisme qui se traduit par une incapacité des autistes à activer les aires cérébrales spécifiques de la reconnaissance de la voix humaine. Ces anomalies tant fonctionnelles que structurelles sont localisées dans les régions clés pour l'établissement des rapports sociaux. Ces résultats étayaient l'hypothèse selon laquelle les difficultés relationnelles des autistes seraient liées à un déficit de la perception des stimuli sociaux. Ils pourraient permettre l'élaboration de stratégies de rééducation visant à induire un traitement spécifique des informations vocales et faciales, traitement qui semble ne pas s'être développé spontanément chez l'autiste.

Précision par IRM fonctionnelle des bases cérébrales par rapport à d'autres sons (animal)



Dépression mélancolique : détection des zones hypoactivées par fusion d'images TEP avec l'IRM anatomique.

La dépression

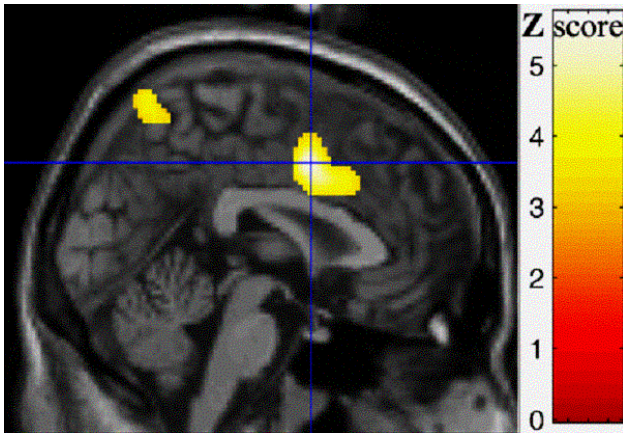
L'imagerie cérébrale permet de rechercher comment les troubles mentaux s'incarnent dans des modifications du fonctionnement du cerveau, et de trouver des informations utiles au développement de traitements spécifiques chez les patients.

- **La dépression** : des modifications localisées et évolutives de l'activité du cerveau ont été mesurées grâce à la TEP. Très hypoactif lorsque les symptômes de dépression sont majeurs, le cerveau améliore son fonctionnement sous l'effet des traitements. Mais la normalisation est plus longue que la disparition des symptômes de dépression, témoignant d'une fragilité des patients à la rechute pendant plusieurs mois. Les modifications de la fonction dopaminergique, une substance chimique modulant l'activité des cellules nerveuses, ont été détectées dans des régions du cerveau, différentes selon la symptomatologie de la dépression : dépression anxieuse ou dépression avec émoussement des émotions. Les régions importantes pour l'intégration des *émotions* ont d'ailleurs une activité différente en fonction de la

personnalité. Les interactions des médicaments antidépresseurs avec des récepteurs cérébraux ont été quantifiées. Les informations obtenues sur les dysfonctionnements des régions du cerveau de patients déprimés résistants aux traitements usuels sont appliquées pour guider de nouvelles méthodes thérapeutiques.

La schizophrénie

- Dans la **schizophrénie** : maladie mentale chronique débutant chez l'adolescent, et se caractérisant par un retrait social, des délires et des hallucinations, des altérations des régions sélectionnant les



Schizophrénie : régions altérées lors du contrôle des réponses dans une tâche de mémoire immédiate

informations conscientes ont été démontrées, grâce à la tomographie par émission de positons et à l'IRM.

Des modifications de l'anatomie de régions se développant pendant la grossesse, mais aussi à l'adolescence, ont été scientifiquement confirmées. La mesure des interactions des médicaments habituellement utilisés dans cette affection, avec les récepteurs cérébraux de la dopamine permettent de mieux connaître les doses utiles, et de préciser les régions du cerveau jouant un rôle dans l'effet thérapeutique, ou dans les effets indésirables. Ces informations sont utiles au développement de médicaments antipsychotiques. La localisation des régions du langage est également utilisée pour guider individuellement

une nouvelle méthode thérapeutique par stimulation, en développement chez les patients psychotiques ayant des hallucinations auditives résistantes aux traitements usuels.

Le développement de nouveaux radiotraceurs

Les récepteurs nicotiniques cérébraux jouent un rôle majeur dans les principales fonctions du système nerveux central (fonctions cognitives, mnésiques...). Ces récepteurs semblent également impliqués dans un grand nombre d'atteintes neuro-psychiatriques comme les maladies de Parkinson et d'Alzheimer, la schizophrénie et les phénomènes liés à l'addiction. C'est pour établir le rôle des récepteurs nicotiniques dans le développement de ces atteintes que le SHFJ a développé un outil permettant de visualiser chez l'homme, par TEP, les récepteurs nicotiniques. Les premières études ont permis de mesurer leur densité chez l'homme sain dans différentes structures cérébrales. En collaboration avec différentes équipes de neurologues, des études sont menées afin de mieux cerner l'implication des récepteurs nicotiniques dans trois grandes maladies neurologiques : la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et un type particulier d'épilepsie familiale. Enfin d'autres études ont pour but de comprendre le rôle des récepteurs nicotiniques dans le développement et le maintien de la dépendance au tabac ainsi que leur interaction avec les systèmes dopaminergique et gabaergique. Parallèlement, des études réalisées par TEP sur des modèles animaux permettent de valider ou d'invalider des hypothèses et de quantifier les altérations fonctionnelles des récepteurs.

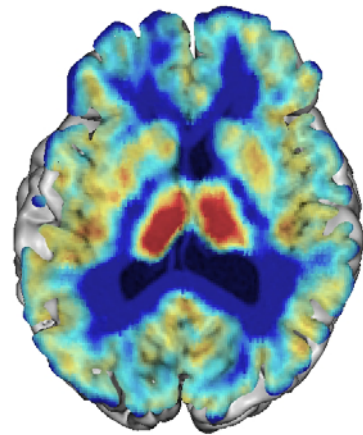


Image TEP représentant la distribution régionale et la concentration des récepteurs nicotiniques dans le cerveau d'un homme sain.

Ces programmes de recherches sont réalisées en collaboration avec des médecins de plusieurs services de psychiatrie, de radiologie, et de neurophysiologie de la région, afin de favoriser le transfert de ces applications vers le milieu hospitalier, et leur valorisation.

L'imagerie biomédicale est **une méthode unique permettant de visualiser des processus biologiques au sein même des organismes vivants de manière non invasive**. Elle est essentielle à la compréhension de leur physiologie et de leurs pathologies afin de mieux les diagnostiquer, les pronostiquer et les soigner. L'imagerie constitue donc un outil d'investigation de choix de plusieurs champs de la médecine et de la biologie.

Initiée avec la radiographie par rayons X, l'imagerie médicale a bénéficié de la découverte de la radioactivité artificielle et des méthodes de détection associées pour se développer. Par la suite, la découverte de la RMN puis des aimants supraconducteurs ont permis des avancées technologiques significatives dans le domaine de l'imagerie par résonance magnétique.

L'imagerie biomédicale est apparue au CEA, dès sa création, avec la volonté de promouvoir et de développer les applications du nucléaire aux domaines de la biologie et de la santé

Les recherches menées au CEA

Les recherches conduites dans le domaine de l'imagerie au CEA portent sur le développement **de nouveaux outils et de nouvelles méthodes pour l'imagerie** donnant accès à des informations essentielles pour **l'étude fonctionnelle des organes**.

Les développements méthodologiques menés dans le domaine de l'imagerie s'appuient sur des compétences particulières en radiochimie, traitement du signal, traitement et reconstruction d'images, analyses statistiques, modélisations mathématiques, aimants supraconducteurs et cryogénie associée ou encore micro-technologies.

Les recherches menées par **l'imagerie fonctionnelle du cerveau en sciences cognitives**, contribuent à une cartographie des fonctions cérébrales de plus en plus précise. On comprend aujourd'hui les processus mentaux mis en jeu dans le langage, la mémoire, le calcul, la préparation à l'action, l'apprentissage de la lecture voire même la conscience mais aussi le développement du cerveau.

Outre le fait que l'imagerie biomédicale renseigne sur le fonctionnement cérébral normal, elle permet aussi d'en mieux saisir les anomalies de développement et les dysfonctionnements. Les méthodologies d'imagerie offrent des outils sans commune mesure pour l'étude et la compréhension des **maladies cérébrovasculaires**, de **l'épilepsie**, des **affections psychiatriques** (autisme, schizophrénie, dépression,...) ou encore des **maladies neurodégénératives**, telles que les maladies de Parkinson, d'Alzheimer ou de Huntington.

Dans le domaine de la cardiologie, les recherches s'attachent à la **compréhension des mécanismes des diverses pathologies myocardiques** qui permettront de déboucher sur la définition de facteurs pronostiques. L'activité clinique en médecine nucléaire aborde en outre l'oncologie, la cardiologie et la pneumologie.

Les moyens d'investigation développés sont mis au service de la recherche et du **développement de nouvelles stratégies thérapeutiques** pour les différentes pathologies étudiées. Le CEA est ainsi à l'origine de résultats prometteurs concernant le traitement de la maladie de Huntington par la réalisation de **greffes neuronales**. Egalement, en collaboration avec d'autres équipes, la possibilité d'un traitement de la maladie de Parkinson par thérapie génique a pu être montrée. Dans le domaine de la thérapie génique, une avancée méthodologique importante a pu être apportée par le développement d'une **imagerie génique** offrant la possibilité de visualiser *in vivo* le cheminement de brins d'ADN par tomographie à émission de positon. Enfin, le CEA a collaboré à la réalisation d'une thérapie de l'insuffisance cardiaque par autogreffe de cellules musculaires conduite avec succès et pour la première fois chez l'homme.

L'imagerie offre par ailleurs la possibilité d'un suivi quantifiée de l'efficacité thérapeutique en cours de traitement. Ce qui, appliqué à la **cancérologie**, permet d'accroître l'efficacité clinique et de diminuer le coût global de la maladie. A l'échelle moléculaire, le développement **d'une imagerie de l'expression des gènes** permettra de traduire *in vivo* en information fonctionnelle l'immense gisement que constitue la connaissance du génome. Outre ces développements, le CEA évalue, en partenariat avec

l'industrie pharmaceutique, l'efficacité et la sécurité de médicaments (toxicité, capacité à diffuser vers les tissus, à franchir les membranes plus ou moins étanches et à agir sur les cibles prédéterminées).

Moyens technologiques

Pour répondre aux demandes croissantes et prévisibles des chercheurs, cliniciens et de l'industrie pharmaceutique, le CEA met en œuvre les moyens technologiques indispensables aux recherches actuelles et à leur développement. Il réunit compétences et savoirs-faire autour de plateaux techniques performants afin de concevoir, de tester et d'optimiser les stratégies thérapeutiques de l'avenir mais aussi afin de permettre des développements technologiques de pointe qui donneront accès à des informations biologiques essentielles.

Le Service hospitalier Frédéric Joliot du CEA (SHFJ), créé il y a près de 50 ans à Orsay est aujourd'hui encore **la seule unité de recherche en Europe à regrouper la plupart méthodes d'exploration fonctionnelle et atraumatique chez l'homme** (tomographie par émission de simple photons, tomographie par émission de positons, imagerie et spectroscopie par résonance magnétique nucléaire,...), tout en possédant à la fois des laboratoires de recherche fondamentale et une unité clinique en médecine nucléaire.

En complément de ce service hospitalier, le CEA, installe à Fontenay-aux-Roses, en partenariat avec l'Inserm, **une plate-forme pré-clinique d'imagerie pour la thérapie génique et cellulaire, ImGene**, dédiée notamment aux traitements des maladies neurodégénératives ainsi qu'**un centre d'imagerie par résonance magnétique nucléaire en champ intense, NeuroSpin**, à Saint-Aubin. Ce centre a pour objectif de repousser les limites actuelles de l'imagerie dans l'exploration du cerveau de façon à obtenir une résolution plus fine, plus rapide, plus représentative de certains paramètres biologiques. Ce projet ambitieux implique la construction d'un aimant à très haut champ magnétique unique au monde. Il constituera un « grand instrument en biologie » offrant à la communauté scientifique la combinaison nécessaire d'instruments, de matériels et d'expertises nécessaires pour leur permettre de comprendre le fonctionnement du cerveau.

Pôle de compétitivité

L'ensemble de ces projets et thématiques sont abordés de manière coordonnée avec les **autres organismes de recherche** (CNRS, Inserm), les **universités** et les **CHU** (Assistance-publique-Hôpitaux de Paris) au travers d'un réseau de chercheurs, médecins, techniciens, cliniciens assurant ainsi **un continuum entre recherche fondamentale et recherche clinique vers la valorisation industrielle**. Au niveau européen, le CEA coordonne le réseau d'excellence portant sur l'imagerie moléculaire réunissant 58 partenaires de 13 pays européens. Ce regroupement unique au monde de moyens et de compétences en région parisienne participe à la constitution d'un **pôle de compétitivité santé en région Ile-de-France** dans le domaine de l'imagerie.