



agence d'évaluation de la recherche  
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Évaluation de l'AERES sur l'unité  
interdisciplinaire :

Imagerie Moléculaire In Vivo

IMIV

sous tutelle des  
établissements et organismes :

Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies  
Alternatives - CEA

Centre National de la Recherche Scientifique - CNRS

Institut National de la Santé Et de la Recherche  
Médicale - INSERM

Université Paris Sud



Décembre 2013



agence d'évaluation de la recherche  
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

*Pour l'AERES, en vertu du décret du 3  
novembre 2006<sup>1</sup>,*

- M. Didier HOUSSIN, président
- M. Pierre GLAUDES, directeur de la section  
des unités de recherche

*Au nom du comité d'experts,*

- M. Luc ZIMMER, président du comité

---

<sup>1</sup> Le président de l'AERES « signe [...], les rapports d'évaluation, [...] contresignés pour chaque section par le directeur concerné » (Article 9, alinea 3 du décret n°2006-1334 du 3 novembre 2006, modifié).



# Rapport d'évaluation

Ce rapport est le résultat de l'évaluation du comité d'experts dont la composition est précisée ci-dessous.

Les appréciations qu'il contient sont l'expression de la délibération indépendante et collégiale de ce comité.

Nom de l'unité :	Imagerie Moléculaire In Vivo
Acronyme de l'unité :	IMIV
Label demandé :	UMR CEA-INSERM-CNRS-Université Paris-Sud
N° actuel :	U 1023
Nom du directeur (2013-2014) :	M <sup>me</sup> Anne FLÛRY-HERARD
Nom du porteur de projet (2015-2019) :	M <sup>me</sup> Irène BUVAT

## Membres du comité d'experts

Président :	M. Luc ZIMMER, Université Claude Bernard Lyon 1
Experts :	M. Jean-Marc DINTEN, CEA LETI, Grenoble M <sup>me</sup> Catherine GHEZZI, Université Joseph Fourier, Grenoble M. Eric GUEDJ, Université Aix-Marseille M. Sylvain MIRAUX, CNRS, Bordeaux (représentant du CoNRS) M. Mikaël TANTER, INSERM, Paris (représentant des CSS de l'INSERM)

### Délégués scientifique représentants de l'AERES :

M<sup>me</sup> Véronique DONZEAU-GOUGE  
M. Jacques HAIECH

### Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Jacques BITTOUN, Université Paris-Sud  
M. Gille BLOCH, CEA  
M. François COULOUVRAT, CNRS  
M<sup>me</sup> Marie-Joséphine LEROY-ZAMIA, INSERM

## 1 • Introduction

### Historique et localisation géographique de l'unité

Le laboratoire Imagerie Moléculaire In Vivo (IMIV) sera localisé au sein du Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ), sur le site du centre hospitalier d'Orsay (CHO).

Au-delà de ses missions de soins (service de médecine nucléaire du CHO), le SHFJ est une plateforme d'imagerie préclinique et clinique pour la recherche, dépendant de l'Institut d'Imagerie Biomédicale (I2BM) de la Direction des Sciences du Vivant du CEA. Il comporte une unité de médecine nucléaire et trois groupes de recherche (radiochimie, physique biomédicale et pharmacologie). Quatre laboratoires de recherche sont actuellement hébergés par le SHFJ :

- l'Unité INSERM U1023 «Imagerie de l'expression des gènes ;
- l'unité INSERM U1000 « Imagerie et Psychiatrie » ;
- l'unité INSERM U663 « Epilepsie et plasticité cérébrale » (partiellement);
- l'unité CNRS UMR 8081 IR4M « Instrumentation et méthodologie IRM » (partiellement).

Ces unités accèdent ainsi aux infrastructures du SHFJ et à son personnel technique et médico-scientifique : un cyclotron et un laboratoire de chimie et de radiochimie ; un plateau de radiopharmacie ; un plateau d'analyses in vitro ; un plateau d'imagerie disposant de 2 gamma caméras et une TEP/TDM (clinique), 5 caméras TEP (2 pour la recherche clinique et 3 pour la recherche préclinique), 1 micro TEMP/TDM, 1 IRM 1.5 T (recherche clinique et préclinique, UMR 8081 IR4M) ; une animalerie de transit (rongeurs, canins, primates) ; une unité d'hospitalisation dédiée à la recherche clinique.

Récemment, le responsable de l'équipe « Quantification en Imagerie Moléculaire » de l'UMR CNRS 8165 (Universités Paris Saclay et Paris Diderot) a rejoint la direction de la recherche du SHFJ.

Le projet IMIV résulte de la restructuration, sur le site du SHFJ, de différentes équipes labellisées (issues de l'INSERM U1023, l'équipe « Quantification en Imagerie Moléculaire » de l'UMR CNRS 8165) et de la mise en commun des trois groupes de recherche et d'une partie de l'unité de médecine nucléaire émanant du SHFJ.

### Équipe de direction

L'équipe de direction est constituée par la directrice, les quatre responsables d'équipe (« Sondes moléculaires », « Physique biomédicale », « Imagerie expérimentale », « Investigations cliniques ») et les trois responsables de projets (Neuroinflammation, TEP-IRM et LOTUS). Une réunion est prévue toutes les deux semaines.

Un conseil d'unité inclut, au-delà de l'équipe de direction, les responsables des différents plateaux du site (cyclotron, radiochimie, préclinique, clinique, réglementations, représentants des techniciens, étudiants...).

La gouvernance d'IMIV a fait le choix de constituer un conseil scientifique (forme de *Scientific Advisory Board*) qui examinerait les travaux et projets d'IMIV tous les deux ans. Cette initiative, certes exigeante, sera probablement utile pour avoir un regard extérieur sur la stratégie scientifique d'IMIV et, ainsi, préparer le laboratoire aux futures évaluations.

### Nomenclature AERES

ST2 Physique

ST5 Sciences pour l'ingénieur

ST6 Sciences et technologies de l'information et de la communication



### Effectifs de l'unité

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
<b>N1</b> : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	1	1
<b>N2</b> : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	17	19 (16,6)
<b>N3</b> : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	13	16
<b>N4</b> : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
<b>N5</b> : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	4	
<b>N6</b> : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)		
<b>TOTAL N1 à N6</b>	<b>35</b>	<b>36 (33,6)</b>

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	7	
Thèses soutenues	21	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	9	
Nombre d'HDR soutenues	3	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	6

## 2 • Appréciation sur l'unité

### Avis global sur l'unité interdisciplinaire

IMIV est le projet d'un laboratoire de recherche translationnelle centré sur l'imagerie par tomographie par émission de positons (TEP) dans le cadre de l'étude de processus physiopathologiques en oncologie et en neurologie.

Les objectifs scientifiques d'IMIV sont de développer pour l'imagerie moléculaire TEP :

- de nouvelles sondes moléculaires ;
- des modèles expérimentaux ;
- des protocoles d'imagerie préclinique et clinique ;
- des méthodes d'analyse dans le cadre de l'étude de pathologies.



La stratégie d'IMIV est la fédération de compétences et d'expertises complémentaires dans le domaine de la TEP : radiochimie, radiopharmacologie, imagerie. L'équilibre des formations initiales des chercheurs appartenant à ce projet reflète cette interdisciplinarité : chimistes, biologistes, pharmaciens, physiciens, médecins.

Il s'agit là d'une démarche interdisciplinaire, résolument tournée vers la méthodologie de l'imagerie TEP. Chaque groupe conserve ses spécificités et sa culture scientifique mais la transversalité est développée et entretenue au moyen de projets collaboratifs structurants.

Si la cohabitation de ces « métiers » existe déjà au sein d'autres plateformes ou sites de recherche (les exemples nationaux « historiques » étant le CERMEP à Lyon ou Cyceron à Caen), ils sont rarement rassemblés au sein d'un même laboratoire de recherche. En effet, la plupart des structures existantes sont l'articulation de laboratoires de recherche qui cohabitent et ne travaillent pas systématiquement ensemble.

### Points forts et possibilités liées au contexte

Les résultats scientifiques produits par les chercheurs d'IMIV montrent clairement leur complémentarité méthodologique. IMIV constituera ainsi l'un des rares sites européens rassemblant au sein d'une même gouvernance scientifique les compétences et outils pour l'imagerie TEP, de la molécule au sujet sain, en passant par l'analyse de l'image.

L'accès à une plateforme du CEA décharge le laboratoire de la gestion de gros équipements d'imagerie. Le laboratoire pourra également bénéficier de l'expertise complémentaire des plateformes MIRCEN et NeuroSPIN du CEA/I2BM.

Le soutien affiché des tutelles est un grand atout. Ces dernières sont conscientes du potentiel fédérateur d'un tel laboratoire à l'échelle de l'Institut d'Imagerie Biomédicale du CEA et, plus largement, à l'échelle du Campus Paris Saclay.

### Points faibles et risques liés au contexte

Beaucoup de chercheurs CEA d'IMIV sont associés à des plateformes du SHFJ. Ils devront trouver un équilibre entre une activité de plateforme (aboutissant à des publications collaboratives) et une recherche propre, essentielle pour la visibilité et la reconnaissance internationale du laboratoire, qui devra être plus exigeante en terme de niveau de publication.

Les différents « métiers » présents au sein d'IMIV devront veiller à entretenir au quotidien l'interdisciplinarité qui fait toute la force du projet d'IMIV.

### Recommandations

Il est souhaitable que IMIV soit appuyé par les tutelles pour que un (des) chercheur(s) ou enseignant-chercheur(s) contribuant à la stratégie de choix de nouvelles cibles pour l'imagerie TEP, puisse(nt) rejoindre cette unité pendant le prochain contrat.

La recherche d'IMIV s'appuie sur deux domaines d'expertise: l'imagerie cérébrale et l'imagerie oncologique. Il appartiendra au laboratoire de rester centré sur ces domaines en tentant de travailler sur les cibles ou mécanismes physiopathologiques communs (inflammation, neuro-oncologie...) et en veillant à ne pas se disperser au gré des collaborations.

L'activité d'IMIV implique l'accès à des plateformes de radiochimie et d'imagerie très coûteuses. Si le CEA en reste le partenaire central, il est indispensable pour IMIV d'avoir une bonne visibilité des coûts qui seront à sa charge.

### 3 • Appréciations détaillées

#### Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Les contributions saillantes des équipes sont résumées ci-dessous.

Les membres provenant de l'INSERM U1023 ont contribué à l'établissement de la preuve de concept expérimentale de l'intérêt de la protéine translocatrice 18 kDa (TSPO) dans l'imagerie de l'inflammation centrale et périphérique.

Les membres de l'équipe CEA de chimie-radiochimie-radiopharmacie ont une expertise reconnue dans la conception et la synthèse de radioligands TEP marqués au carbone 11 et au fluor 18, ayant significativement contribué au passage de radiotraceurs expérimentaux précliniques à des radiopharmaceutiques injectables à l'homme.

Les membres de l'équipe CEA de pharmacologie ont une expertise reconnue dans l'évaluation biologique de radioligands, tant chez l'animal que chez le sujet sain, incluant l'exploration pharmacologique, l'analyse compartimentale et l'étude du métabolisme des radiotraceurs. Ils ont notamment une grande expérience dans l'imagerie de systèmes de neurotransmission.

Les membres de l'équipe CEA d'acquisition et traitement d'images ont été moteurs dans le développement et la diffusion du simulateur Monte Carlo GATE pour la tomographie d'émission et la radiothérapie. Ils en assurent depuis 2003 la coordination technique. Ils ont également proposé des méthodes originales de reconstruction tomographique haute résolution et de segmentation de structures en TEP.

Les membres de l'équipe « Quantification en Imagerie Moléculaire » de l'UMR 8165 ont également contribué au développement de GATE depuis 2001 et, plus récemment, à sa mise en œuvre dans le contexte de l'hadronthérapie couplée à la TEP. Ils ont aussi apportés des améliorations significatives aux méthodes de qualification en TEP oncologique.

Il apparait clairement que ces groupes ont pour priorité de rester en pointe de leurs spécialités respectives en publiant et en communiquant au sein de leurs communautés scientifiques. Cependant, si l'analyse quantitative de la bibliométrie des groupes montre des publications régulières, il est souhaitable que l'ensemble des groupes cherche dorénavant à publier dans des journaux de haut *impact factor* (IF) et d'audience plus large. L'exemple (non exclusif) du *Journal of Nuclear Medicine* (IF 5-6) est adapté à IMIV car ce journal leader dans les disciplines de l'imagerie biomédicale accepte des articles de radiochimie, radiopharmacologie, imagerie clinique et biophysique. Ce point sera crucial pour la reconnaissance ultérieure du leadership d'IMIV.

#### Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Plusieurs membres d'IMIV sont coordinateurs et/ou associés à des réseaux professionnels et scientifiques (sociétés savantes, collaborations nationales et internationales sur contrats de type ANR, EU Framework Programmes...) et sont également sollicités pour des activités d'évaluation et d'expertise (comités scientifiques, éditeurs-associés de journaux scientifiques, reviewers...). Les membres des différentes équipes sont également régulièrement associés à des jurys de thèse, confirmant que le laboratoire a une bonne visibilité nationale, voire internationale, dans le domaine de la TEP (de la chimie à l'imagerie).

L'objectif d'IMIV sera de faire en sorte que ce rayonnement se traduise en attractivité, c'est-à-dire en capacité à attirer, ou à recruter avec l'appui des tutelles, des chercheurs de haut niveau de l'université, de l'INSERM et du CNRS.

#### Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

Les chimistes, pharmacologues et biologistes constituant le futur laboratoire IMIV font état de près d'une dizaine de contrats avec des industriels du médicament (incluant des groupes pharmaceutiques de niveau international) ainsi que des brevets en licence d'exploitation. Ceci montre la reconnaissance d'une expertise et d'une rigueur dans les travaux réalisés. En dépit de collaborations industrielles moins faciles pour les biophysiciens (notamment du fait du nombre réduit d'industriels de l'imagerie isotopique en France), il est tout de même fait mention de collaborations industrielles. Cette dynamique vers le monde économique est tout à fait en phase avec les missions du CEA et perdurera grâce au projet du CEA, LOTUS, dont IMIV sera l'un des partenaires. En bref, le



programme transverse LOTUS a pour objectif de développer un système de production de radiotraceurs TEP pouvant être installés directement dans les hôpitaux. Il reviendra à la gouvernance d'IMIV de trouver un équilibre entre la prestation des radiochimistes, pouvant mobiliser beaucoup de temps-chercheur, et les possibilités pour un laboratoire de recherche de valoriser des collaborations (sous forme de travaux complétant la thématique du laboratoire, de publications, d'éventuels brevets).

Un autre point fort des interactions d'IMIV avec l'environnement socio-économique tient à l'intégration du SHFJ sur le site du Centre Hospitalier d'Orsay (CHO). Si les relations CHO-SHFJ dépassent le cadre de cette évaluation, les représentants des tutelles ont tout de même insisté sur l'importance de leur pérennité.

### Appréciation sur l'organisation et la vie de l'unité

La future directrice d'IMIV a choisi une organisation « mono-équipe » et non « pluri-équipe », en dépit de groupes de métiers et de laboratoires d'origine distincts. Ce choix paraît tout à fait justifié car il contribue à l'interdisciplinarité d'IMIV, favorisant les projets communs et contribuant à renforcer l'esprit de groupe des membres d'IMIV. Les réunions communes proposées permettront l'échange des connaissances entre disciplines. De toute évidence, les chercheurs et les ITAs adhèrent à cette organisation de la future unité, apportant du crédit au mode de gouvernance choisi.

### Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

La plupart des chercheurs sont associés à des formations de niveaux LMD liées à l'imagerie, tant au niveau national qu'au niveau européen. Ceci dénote encore une fois de la visibilité des expertises regroupées au sein d'IMIV.

En termes de formation par la recherche, il est cependant relevé que le potentiel d'encadrement d'IMIV (3 titulaires de l'HDR mais 6 au premier janvier 2015) est actuellement sous-exploité puisque moins de 7 doctorants sont au profil de la future unité. Ce nombre relativement faible peut être lié à la phase de transition des structures actuelles. Cependant cette implication dans l'encadrement doctoral devra être l'une des priorités du nouveau laboratoire. Dans ce contexte, il sera probablement demandé à IMIV de se recentrer sur moins d'écoles doctorales (actuellement les membres d'IMIV sont liés à 4 écoles doctorales distinctes). D'autre part, il sera nécessaire que d'avantage de chercheurs d'IMIV soient titulaires de l'HDR.

### Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

L'organisation du laboratoire IMIV en équipes « métiers » rassemblées au sein de projets communs est cohérente car ceci affiche clairement la volonté d'interdisciplinarité et le rôle structurant du laboratoire (qui doit se démarquer du concept de plateforme de recherche). Il y a donc des projets propres à chaque équipe « métier » (sondes moléculaires, physique biomédicale, imagerie expérimentale et investigations cliniques) et une fédération par des grands « chantiers communs » : neuroinflammation, TEP-IRM, LOTUS.

Si, par souci de clarté, le comité d'experts a distingué des appréciations ciblant séparément les différentes équipes « métiers », il nous paraît crucial de ne pas distinguer des équipes dans l'évaluation et de garder une organisation « mono-équipe ». Il est tout d'abord difficile de distinguer clairement des bilans scientifiques, largement partagés par plusieurs de ces équipes. D'autre part, l'objectif majeur de la gouvernance d'IMIV est de structurer et de fédérer les groupes en place.

Le comité d'experts émet ainsi quelques recommandations, tant pour les équipes « métiers » que pour les projets communs.

L'équipe « Sondes moléculaires » et l'équipe « Imagerie expérimentale » devront veiller à développer une veille scientifique commune tournée vers l'identification de nouvelles cibles pour l'imagerie. Si l'imagerie de l'inflammation est un choix de recherche justifié, ouvrant à des collaborations complémentaires en neurologie, addictologie et oncologie, il reste très concurrentiel et nécessite une diversification stratégique : identifier dès maintenant d'autres cibles TEP plus spécifiques et plus originales est crucial pour la visibilité d'IMIV. Dans ce contexte, le fait que les équipes « Sondes moléculaires » et « Imagerie expérimentale » aient des rapports réguliers avec des équipes académiques (biologistes moléculaires, cliniciens...) et industrielles (firmes pharmaceutiques) ainsi que des rôles actifs dans des sociétés savantes, concourra à l'émergence de cibles originales (idéalement communes à la neurologie et à l'oncologie). L'accès à des journaux publiant des travaux de validation de nouveaux radiotraceurs TEP à un plus haut *impact factor* (Journal of Medicinal Chemistry, Journal of Nuclear Medicine...) en sera facilité.



Le recrutement d'un biologiste/pharmacologue de culture biomédicale par l'une des tutelles partenaires (Université, CNRS ou INSERM) serait également un atout pour l'aide à l'identification et à la validation de nouvelles cibles.

L'équipe « Physique biomédicale » résulte du rapprochement de deux équipes qui ont déjà collaboré ensemble, garantissant la complémentarité des axes développés (plateforme de simulation GATE, reconstruction tomographique appliquée à la TEP, et quantification en imagerie TEP). Ce groupe sera moteur dans le projet commun « TEP-IRM » apportant une plus-value méthodologique en quantification TEP à partir de l'IRM et en segmentation TEP-IRM, notamment pour l'imagerie tumorale. Cependant, à ce stade, la place des autres équipes dans le projet TEP-IRM est moins bien définie et reste au niveau de la déclaration d'intention. Il sera notamment utile d'identifier rapidement les équipes de recherche clinique ou d'imagerie IRM qui pourront porter ou partager des projets en TEP-IRM. La proximité de NeuroSpin et du laboratoire d'Imagerie par Résonance Magnétique Médicale et Multi-Modalités (IR4M) seront un atout à exploiter. Il sera également important que les membres d'IMIV s'approprient cette double modalité afin de préciser en quoi elle enrichira les projets affichés (notamment « neuroinflammation » qui reste, pour l'instant, déconnecté de la TEP-IRM).

L'équipe « Investigations cliniques » a la particularité d'avoir un grand nombre de ses chercheurs qui partageront leur temps entre IMIV et une activité de service (imagerie médicale, radiopharmacie...). Si ce groupe a cosigné des articles de bon *impact factor*, la plupart sont initiés/dirigés par des équipes partenaires de cliniciens qui peuvent en revendiquer le leadership. Il est donc important pour l'équipe « Investigations cliniques » de focaliser son effort de publication sur des études *first-in-man* que seule IMIV peut mener à bien au sein du SHFJ, ainsi que sur la validation de méthodes de quantification, en collaboration avec le groupe « Physique biomédicale ». Ceci suppose de faire des choix dans les thématiques en rendant prioritaires l'imagerie en neurologie et en oncologie.

Le projet LOTUS constitue une opportunité de valorisation pour IMIV avec des retombées en termes de visibilité internationale (le site du SHFJ sera une unité pilote, vitrine du CEA) et, éventuellement, de publications. Le principal partenaire sera le groupe « Sondes moléculaires », le groupe « Imagerie expérimentale » semblant être en deuxième ligne.



## 4 • Déroulement de la visite

### Dates de la visite

Début : 12 décembre, 2013 à 13 heures

Fin : 13 décembre 2013 à 16 heures

### Lieu de la visite

Institution : CEA-SHFJ (Service Hospitalier Frédéric Joliot, Hôpital d'Orsay)

Adresse : 4 Place du Général Leclerc, Orsay

### Locaux spécifiques visités

Visite plateformes (préclinique et clinique)

### Déroulement ou programme de visite

#### Jeudi 12 décembre 2013

13h00	Huis clos du comité d'experts
13h45	Rencontre comité d'experts - tutelles
14h30	Introduction par le chef du SHFJ (Dr Badia HELAL)
14h40	Présentation du projet (M <sup>me</sup> Irène BUVAT)
15h25	Equipe 1 : « Sondes moléculaires » (discussion)
15h55	Equipe 2 : « Physique biomédicale » (discussion)
16h30	Pause
16h50	Equipe 3 : « Imagerie expérimentale » (discussion)
17h20	Equipe 4 : « Recherche clinique » (discussion)
18h - 19h15	Visite plateformes (préclinique et clinique) et discussion avec les chercheurs / ITA autour des plates-formes

#### Vendredi 13 décembre 2014

8h30	Accueil
9h	Projet « Neuroinflammation » (discussion)
9h25	Projet « TEP-IRM » (discussion)
9h50	Projet « LOTUS » (discussion)
10h15	Rencontre comité d'experts - doctorants (discussion)
10h45	Pause



11h15	Rencontre comité d'experts - techniciens/administratifs (discussion)
11h45	Rencontre comité d'experts - ingénieurs/chercheurs (discussion)
13h15	Rencontre comité d'experts - direction
14h00	Réunion à huis clos du comité d'experts



## 5 • Observations générales des tutelles

Le Président de l'Université Paris-Sud

à

Monsieur Pierre GLAUDES  
Directeur de la section des unités de recherche  
**AERES**  
20, rue Vivienne  
75002 Paris

Orsay, le 25 mars 2014

N/Réf. : 69/14/JB/LM/AL

Objet : Rapport d'évaluation d'unité de recherche  
N° S2PUR150007936

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez transmis le 4 mars dernier, le rapport d'évaluation de l'unité de recherche Imagerie Moléculaire In Vivo - IMIV- n° S2PUR150007936 et je vous en remercie.

L'université se réjouit de l'appréciation portée par le Comité sur cette unité et prend bonne note de ses suggestions.

Vous trouverez en annexe les éléments de réponse de Madame Irène BUVAT, directrice de l'unité de recherche.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de ma sincère considération.

  
Jacques BITTOUN  
Président  
Bâtiment 300  
91405 ORSAY cedex



Irène Buvat  
CEA-Service Hospitalier Frédéric Joliot  
4 place du Général Leclerc  
91400 Orsay  
email : buvat@imnc.in2p3.fr  
Tél direct : 01 69 86 77 79  
Tél : 01 69 86 78 67  
Fax : 01 69 86 77 86

Orsay, le 18 mars 2014,

A l'attention de :  
Monsieur Didier Houssin  
Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur  
20 rue Vivienne - 75002 PARIS

---

Objet : Demande de création d'unité mono-équipe « Imagerie Moléculaire In Vivo » sous tutelles  
CEA, CNRS, Inserm et Université Paris 11  
Réponse du porteur du projet IMIV au pré-rapport de l'AERES

---

Monsieur le Président,

Le candidat directeur ainsi que tous les participants au projet tiennent à remercier les membres du comité d'évaluation pour l'important travail consacré à examiner le projet de création d'UMR « Imagerie Moléculaire In Vivo » (IMIV), dans le contexte de restructuration des activités scientifiques autour de la plateforme d'imagerie clinique et préclinique du Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ) à Orsay.

Nous avons apprécié que le comité soit très sensible au caractère particulièrement original du projet proposé, en France et sur le plan européen, de par l'intégration de chercheurs apportant toutes les expertises nécessaires pour aborder les problématiques associées à l'imagerie moléculaire par Tomographie d'Emission de Positons (chimie, physique, biologie, pharmacologie, médecine).

Nous sommes très reconnaissants des recommandations qui ont été formulées, sur lesquelles le candidat directeur ne manquera pas de s'appuyer pour mener à bien son projet.

Nous pouvons d'ores et déjà apporter quelques éléments de réponse et réflexions à certaines remarques figurant dans le rapport :

- Le comité a relevé, à juste titre, le soutien des tutelles à notre projet, notamment à l'échelle du Campus Paris Saclay. Depuis la rédaction du dossier et la visite en décembre 2013, ce soutien a été fortement réaffirmé en sélectionnant le projet PIM (Physique et Ingénierie pour la Médecine : Recherche intégrative en TEP-IRM et ses applications médicales) comme projet phare, structurant et interdisciplinaire de l'Université Paris Saclay (<http://www.campus-paris-saclay.fr/Actualites/Appels-a-projets/AAP-Recherche-2014-Resultats>). Ce projet PIM, porté par le candidat directeur d'IMIV, est étroitement lié au projet transverse TEP-IRM d'IMIV, qui bénéficiera directement de la stratégie adoptée par l'Université.
- « *L'accès à une plateforme du CEA décharge le laboratoire de la gestion des gros équipements d'imagerie* ». Nous souhaitons préciser ici que si l'accès à la plateforme du CEA-SHFJ est effectivement un remarquable atout pour la réalisation de notre projet, l'ensemble des chercheurs, ingénieurs et techniciens impliqués dans le projet contribuent très largement à la gestion et au fonctionnement de la plateforme au quotidien, et participent activement à son évolution. Le terme « *décharge* » ne nous semble donc pas approprié. Cette forte implication des acteurs du projet dans le fonctionnement et l'évolution de la plateforme garantit son utilisation optimale dans le cadre de nos recherches. Elle représente cependant aussi un investissement collectif pour servir la communauté scientifique faisant usage de l'imagerie moléculaire, sans nécessairement de retombée scientifique directe (en termes de publications) pour les membres de l'Unité.



- Comme noté par le comité de visite, l'activité d'IMIV repose sur l'accès à des plateformes de radiochimie et d'imagerie très coûteuses. On peut ajouter l'accès à un cyclotron académique, permettant la production de traceurs innovants dont ceux de demi-vie très courte, utilisés sur place pour des applications originales. La contrepartie, soulignée par le comité, est un coût de fonctionnement élevé. L'équilibre budgétaire est assuré par subventions et contributions des contrats de recherche aux coûts des examens et reste difficile à garantir. Cette situation n'est pas propre au SHFJ. Le coût élevé des installations de recherche en imagerie biomédicale est un des domaines d'analyse de l'infrastructure nationale en biologie santé FLI (France Life Imaging) dont le SHFJ est partie prenante (nœud Paris Sud coordonné conjointement par l'I2BM et l'IR4M). IMIV intégrera bien évidemment les résultats de cette analyse dans l'élaboration des budgets et les négociations afférentes auprès des tutelles.
- Les experts ont bien compris que les recherches réalisées étaient de deux types : les recherches propres, portées par les membres d'IMIV, et les recherches réalisées dans le cadre d'activités de collaboration autour de la plateforme. Actuellement, plus de la moitié (~55%) des publications émanant des membres participant au projet IMIV correspondent à des recherches portées par ses membres. Cet équilibre entre activité plateforme et recherche propre témoigne de la capacité des chercheurs à être à la fois investigateur principal tout en apportant leur expertise à des actions de collaboration conduisant à des productions scientifiques auxquels ils sont associés.
- Les membres du comité nous recommandent également de « *veiller à entretenir au quotidien l'interdisciplinarité qui fait toute la force du projet IMIV* ». A titre d'indicateurs, dans le bilan, environ 30% des publications ont été co-signées par des membres relevant des différents thèmes constituant le projet IMIV (Sondes Moléculaires, Physique Biomédicale, Imagerie Expérimentale, Investigations Cliniques). Cette valeur suggère que la pluridisciplinarité est déjà bien une réalité, que nous nous attacherons bien évidemment à conserver et consolider. Ceci devrait être facilité par les projets transverses définis : en particulier, le projet TEP-IRM est fortement fédérateur des activités des thèmes « Physique Biomédicale » et « Investigations Cliniques », tandis que le projet Neuroinflammation, adossé au projet Européen INMiND en cours, rassemble les quatre thèmes qui constituent IMIV.
- Nous adhérons totalement à la recommandation concernant la nécessité qu'IMIV, appuyé par les tutelles, attire de nouveaux chercheurs pendant le prochain contrat, en particulier biologistes ou pharmacologues, notamment pour élargir nos recherches à de nouvelles cibles pharmacologiques et ligands pour l'imagerie TEP. Une des missions d'IMIV est de développer et de valider toute la méthodologie nécessaire à l'imagerie de nouvelles cibles et nous nous emploierons à atteindre cet objectif. Ce travail est déjà en cours, en explorant notamment de nouveaux ligands de transporteurs de médicaments et de nouvelles cibles alternatives et/ou complémentaires au TSPO 18 kDa. Nous soulignons également la nécessité de renforcer l'axe « modélisation cinétique », indispensable pour exploiter au mieux les données issues de l'imagerie. Nous comptons sur l'appui des tutelles pour élaborer une stratégie de recrutement efficace répondant aux besoins d'IMIV.
- Le comité d'évaluation nous recommande de rester focalisés sur nos deux domaines d'expertise : l'imagerie cérébrale et l'imagerie oncologique, en tentant de travailler sur des cibles ou des mécanismes physiopathologiques communs. Si nous sommes globalement d'accord avec cette recommandation, nous soulignons que le fait de travailler sur des cibles ou des mécanismes physiopathologiques communs à différentes pathologies peut nous amener à explorer des applications autres, pour lesquelles les cibles identifiées dans le contexte de l'imagerie cérébrale ou oncologique s'avèrent pertinentes. Nous ne nous interdisons donc pas des découvertes fortuites (serendipity en anglais) via un radioligand initialement dévolu à des applications en imagerie cérébrale ou oncologique. La vocation d'IMIV est avant tout de réaliser des développements méthodologiques au niveau de tous les maillons de l'imagerie TEP (chimie, biologie, physique, pharmacologie) pour résoudre des problématiques biomédicales impliquant l'imagerie cérébrale ou oncologique. Cependant, si ces développements s'avéraient pouvoir servir de façon quasi-immédiate d'autres applications, il est aussi de l'intérêt d'IMIV de les valoriser via ces autres applications.



- Nous prenons bonne note de l'incitation à pratiquer une politique de publication plus audacieuse. Au delà du facteur d'impact des revues dans lesquelles nous publions, nous accordons aussi une importance toute particulière au nombre de citations associées à nos publications. Ainsi, certaines de nos publications, publiées dans les meilleurs journaux de notre spécialité qui n'atteignent cependant pas de haut facteur d'impact du fait même de la spécialité (exemple de Physics in Medicine and Biology, IF = 2,701), connaissent des nombres de citations très élevés ( $\geq 100$  et jusqu'à plus de 600 citations), démontrant que la communauté ciblée a bien été atteinte et que le travail a eu des répercussions conséquentes.
- Concernant les interactions avec l'environnement économique, nous sommes conscients de la nécessité de négocier avec beaucoup d'attention notre position dans le partenariat associé au projet LOTUS. L'objectif sera que l'investissement d'IMIV, notamment en moyens humains, ait des retombées directes et substantielles pour IMIV (leadership de sous-projets associés à LOTUS, publications) et qu'IMIV soit partenaire du projet depuis la mise en place du démonstrateur (1<sup>ère</sup> phase) jusqu'à ses applications.
- Le faible nombre de doctorants au profil de la future Unité relevé par le comité de visite vient du fait que nous avons uniquement fait figurer les doctorants actuellement en poste et qui seront toujours présents au 1/1/2015. Le projet PIM ci-dessus mentionné va, à lui seul, être pourvoyeur de cinq doctorants recrutés en 2014 et 2015 (financements acquis). En outre, cinq chercheurs prévoient de passer leur HDR lors du prochain mandat, ce qui devrait contribuer à augmenter le nombre de doctorants en formation dans IMIV. Enfin, notre positionnement par rapport aux écoles doctorales sera revu à la lumière des résultats des réorganisations des écoles doctorales actuellement en cours à l'Université Paris Saclay (ED évaluées en Vague E).
- Comme le comité, nous pensons que la structure mono-équipe multi-thèmes reflète le mieux la nature extrêmement intégrée et pluridisciplinaire de nos recherches. Cependant, nous insistons sur le fait que chaque thème doit développer également des recherches dans son cœur dur (chimie-radiochimie, physique biomédicale, biologie expérimentale, pharmacologie) pour rester au plus haut niveau de sa discipline. Le caractère mono-équipe du projet ne doit donc pas occulter les besoins en ressources très divers des différents thèmes.
- Si le comité a bien compris le rôle majeur du thème 'Physique Biomédicale' dans le projet TEP-IRM, l'implication des autres acteurs lui est apparue plus faible. Le projet PIM ci-dessus mentionné précise en détail cette implication, que nous n'avons pas détaillée faute de certitude (maintenant acquise) quant aux financements associés. Grâce au projet PIM, les équipes « Sondes Moléculaires » et « Investigations Cliniques » vont être impliquées dans le projet transverse TEP-IRM, notamment pour effectuer des démonstrations « First in Man » de nouveaux protocoles d'imagerie TEP-IRM impliquant de nouveaux radioligands. L'équipe « Imagerie Expérimentale » interviendra pour des validations de protocoles chez le primate non-humain. En outre, les équipes de recherche clinique et d'imagerie IRM ont été clairement identifiées dans PIM : il s'agit de l'Institut Gustave Roussy, du Centre de Protonthérapie d'Orsay, de l'U1000 Inserm et de l'U663 Inserm pour la recherche clinique, et de l'IR4M et du CEA-Neurospin pour l'imagerie IRM. La localisation au SHFJ de l'U1000 Inserm, l'U663 Inserm et d'une partie de l'IR4M facilitera la réalisation des sous-projets. Enfin, nous chercherons à attirer en interne des collègues ingénieurs ou chercheurs compétents en IRM afin de tirer le meilleur parti de cette modalité qui complètera de plus en plus souvent la TEP dans nos recherches. Notons qu'un radiologue – médecin nucléaire, avec lequel nous entretenons des collaborations étroites depuis 3 ans et qui a déjà une large expérience en TEP et en IRM, est déjà inscrit au profil d'IMIV.

Restant à votre disposition pour de plus amples informations, je vous prie de croire, Monsieur le Président, à l'expression de mes salutations respectueuses.

Irène Buvat



*Bout*