



HAL
open science

IR4M - Imagerie par résonance magnétique médicale et multi-modalités

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. IR4M - Imagerie par résonance magnétique médicale et multi-modalités. 2009, Université Paris-Sud. hceres-02032965

HAL Id: hceres-02032965

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032965v1>

Submitted on 20 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Imagerie par Résonance Magnétique Médicale
et MultiModalités (IR4M)

de l'Université de Paris 11



Mars 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche

Imagerie par Résonance Magnétique Médicale
et MultiModalités (IR4M)

de l'Université de Paris 11



Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

mars 2009



Rapport d'évaluation



L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Imagerie par Résonance Magnétique Médicale et MultiModalités (IR4M)

Label demandé : UMR

N° si renouvellement : UMR 8081 et EA 4040 pour UMR 8081

Nom du directeur : M. Luc DARRASSE

Université ou école principale :

Université de Paris 11

Autres établissements et organismes de rattachement :

CNRS

Date(s) de la visite :

11 décembre 2008



Membres du comité d'évaluation

Président :

M. Patrick COZZONE, Université de la Méditerranée

Experts :

M. Christoph SEGEBARTH, INSERM Grenoble

M. Jean-Michel FRANCONI, CNRS et Université Victor Segalen

M. Serge MONNERET, Institut Fresnel Marseille

Expert(s) représentant des comités d'évaluation des personnels (CNU, CoNRS, CSS INSERM, représentant INRA, INRIA, IRD.....) :

M. Pascal LAUGIER, représentant le CoNRS

Mme Valérie MADRANGEAS, CNU

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Jean-Léon HOUZELOT

M. Christian BARILLOT

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Marc RABAUD, représentant l'Université de Paris 11

Représentant(s) des organismes tutelles de l'unité :

M. Dominique LEGUILLON, représentant le département ST2I du CNRS



Rapport d'évaluation



1 • Présentation succincte de l'unité

Ce projet de laboratoire résulte du rapprochement de 2 unités, l'Unité de Recherche en Résonance Magnétique Médicale U2R2M UMR 8081 et le Laboratoire d'imagerie fonctionnelle de la microvascularisation et de la perfusion tumorale EA 4040 pour donner l'unité Imagerie par Résonance Magnétique Médicale et MultiModalités (IR4M)

U2R2M

- Effectif 22, dont enseignants-chercheurs 6, chercheurs 4, ingénieurs 2, doctorants 8, techniciens et administratifs 2 ;
- Nombre de HDR 6, nombre de HDR encadrant des thèses 6 ;
- Nombre de thèses soutenues 9 et durée moyenne lors des 4 dernières années 46 mois, nombre de thèses en cours 8 ;
- Nombre de membres bénéficiant d'une PEDR 0 ;
- Nombre de publiants 9.

EA 4040

- Effectif 15, dont enseignants-chercheurs 1, chercheurs 8 (Institut Gustave Roussy), ingénieurs 3, doctorants 1, techniciens et administratifs 2 ;
- Nombre de HDR 3, nombre de HDR encadrant des thèses 3 ;
- Nombre de thèses soutenues 3 et durée moyenne lors des 4 dernières années 38 mois, nombre de thèses en cours 1 ;
- Nombre de membres bénéficiant d'une PEDR 0 ;
- Nombre de publiants 7.

IR4M

- Effectif 35, dont enseignants-chercheurs 7, chercheurs 14 (dont 8 Institut Gustave Roussy), ingénieurs 5, doctorants 9, techniciens et administratifs 2 ;
- Nombre de HDR 10, nombre de HDR encadrant des thèses 9 ;
- Nombre de thèses soutenues 14 et durée moyenne lors des 4 dernières années 42 mois, nombre de thèses en cours 9 ;
- Nombre de membres bénéficiant d'une PEDR 0 ;
- Nombre de publiants 20 (19 EC + 1 IR).

2 • Déroulement de l'évaluation

L'évaluation s'est déroulée sur une journée selon le programme établi. Elle a débuté par une réunion à huis clos du comité de visite et s'est poursuivie avec différentes présentations. La première partie de l'évaluation a débuté par une présentation du bilan de l'unité U2R2M puis par la présentation du bilan de l'unité EA 4040.

Enfin, une présentation du projet de la nouvelle unité IR4M a été faite par le futur Candidat Directeur.

Le laboratoire étant situé sur 2 sites, la fin de matinée a été consacrée d'une part à la visite du CIERM au Kremlin Bicêtre, et d'autre part à la visite du laboratoire sur le site d'Orsay.

L'après midi a été consacrée à la présentation des thématiques de chaque équipe, équipe 1 Développements méthodologiques et expérimentaux, équipe 2 Caractérisation tissulaire, équipe 3 Imagerie fonctionnelle, équipe 4 Imagerie métabolique et marquage moléculaire, et équipe 5 Imagerie multimodale en cancérologie.



L'ensemble de ces exposés a permis au comité d'avoir une vue complète sur les activités développées au laboratoire.

La visite des locaux a permis d'apprécier la qualité des équipements et de rencontrer en peu de temps un grand nombre de chercheurs.

La seconde partie de l'évaluation a été consacrée aux réunions à huis clos successivement avec les représentants du personnel (E/C, ITA, doctorants), le Directeur de l'unité de recherche et le futur Candidat Directeur, le Chargé de Mission du CNRS ainsi que le représentant de l'Université Paris 11.

Une réunion à huis clos du comité a ensuite permis de jeter les bases de la pré-rédaction du rapport d'évaluation.

Le comité de visite a apprécié l'accueil qui a été excellent, l'implication et le dynamisme de tout le personnel du laboratoire qui s'est exprimé tout au long de sa visite. A ce titre, les documents fournis ont permis d'apprécier la structure des équipes et la production scientifique.

3 • Analyse globale de l'unité, de son évolution et de son positionnement local, régional et européen

Le projet de l'Unité, intitulé IR4M (Imagerie par Résonance Magnétique Médicale et Multimodalités) se situe en partie dans la continuité et en partie dans l'évolution thématique. On y retrouve ainsi les trois équipes constituantes de l'U2R2M et leurs axes de recherche. L'évolution proposée consiste d'une part à fusionner l'UMR 8081 avec l'équipe associée 4040 (Imagerie Fonctionnelle de la Microvascularisation et de la Perfusion Tumorale) installée à l'Institut Gustave Roussy, et d'autre part à intégrer l'équipe RMN Biologique de l'UPR 2301 (Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette). L'EA 4040 possède des compétences en imagerie photonique et en ultrasons que l'on peut considérer comme complémentaires des approches par résonance magnétique. L'équipe de l'IGR apporte également l'ouverture vers les thématiques de la cancérologie. Par ailleurs, l'équipe de RMN Biologique de l'UPR 2301 utilise des méthodes, des modèles animaux et des instruments qui sont déjà familiers au sein de l'UMR 8081, notamment dans l'équipe 2. La stratégie d'augmentation des effectifs de l'UMR 8081 dans la nouvelle IR4M est certainement louable et rationnelle pour essayer d'atteindre une taille critique. De plus, l'avancée vers une pluridisciplinarité accrue doublée d'une approche multimodale en imagerie pré-clinique et médicale, correspondent bien aux tendances actuelles de ce domaine de recherche au plan international. Il conviendra d'évaluer rapidement les risques et les modalités associées à ce projet de développement afin que le rapport coût/bénéfice soit clairement favorable aux projets de l'Unité. Par exemple, il est urgent d'étudier les problèmes organisationnels liés à la dispersion des activités de l'Unité sur 4 sites géographiques. De même, le statut de l'équipe venant de l'UPR 2301 (quatre personnes) devrait être évalué en envisageant une intégration à l'équipe 2 et sa relocalisation (personnels et équipements) sur le site d'Orsay.

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Equipe 1 Développements méthodologiques et instrumentaux

C'est une des composantes importantes de l'UR4M. Elle regroupe 5 permanents (1DR2, 1PR2, 1MC2, 1CR1, 1TCH), 3 post-doctorants et 5 étudiants en thèse.

Thématiques de recherche, bilan et projet

Les objectifs fixés dans la précédente contractualisation étaient :1) l'amélioration de la sensibilité, de la résolution spatiale et de la résolution temporelle des images IRM. 2) le développement de méthodes d'imagerie quantitative. La stratégie pour augmenter la sensibilité repose d'une part sur la réduction du bruit en utilisant des antennes refroidies et d'autre part l'utilisation des gaz hyperpolarisés (hélium 3) pour accroître le signal.

Les principaux faits marquants présentés lors de l'évaluation sont une modélisation poussée de l'origine du bruit en fonction de la taille de l'échantillon et de l'intensité de l'induction magnétique de polarisation. Le travail de simulation a aussi été mené dans le but de proposer des géométries innovantes d'antenne de



réception. Sur le plan de la réduction du bruit, les efforts ont été concentrés sur la conception d'antennes miniatures. Avec ces capteurs, les chercheurs ont obtenu des images ayant des résolutions spatiales très élevées pour l'étude morphologique du cerveau de souris ou la détection de lymphocytes marqués.

Les autres activités de l'équipe concernent essentiellement l'amélioration des conditions de polarisation de l'hélium 3 et le développement d'une méthode d'élastographie sur le poumon en présence de gaz hyperpolarisé. Les compétences instrumentales de l'équipe sont sollicitées par d'autres équipes sur des projets très innovants (développement du volet imagerie IRM dans l'expérience de retournement temporel conduite par le Laboratoire d'Optique et d'Acoustique (LOA) de l'ESPCI, collaboration sur les capteurs à champ intense avec Neurospin).

Les résultats ont permis de publier 16 articles dans les bonnes revues internationales à comité de lecture de la spécialité (MRM, MAGMA, NMR in Biomedicine). Les travaux ont été présentés lors de 16 conférences sur invitation et 54 communications internationales ou nationales. Cinq thèses ont été soutenues durant la dernière contractualisation. Les collaborations sont nombreuses tant académiques qu'industrielles. La reconnaissance de l'équipe a permis l'obtention de 2 contrats ANR et de 4 contrats internationaux, dont la participation à un réseau européen Marie Curie.

Les projets s'inscrivent dans la continuité des travaux en cours. L'effort sera concentré sur le développement de nouvelles antennes (antennes refroidies en réseau, antenne miniature pour la spectroscopie fonctionnelle) et sur l'utilisation de nouveaux matériaux microstructurés. L'équipe devrait aussi proposer de nouveaux concepts : concentration de champ pour l'imagerie macromoléculaire, suivi par IRM de traitement neurochirurgical par ultrasons focalisés en relation avec le LOA et une société industrielle.

Cette équipe est certainement la composante la plus dynamique de l'unité. Ses compétences très originales et bien reconnues sur le plan international (antennes refroidies) constituent un point très fort de l'équipe mais aussi du laboratoire. Ceci est prouvé par les fortes demandes de collaboration qu'elle reçoit. Cette compétence méthodologique pointue est un véritable patrimoine qu'il convient de valoriser et d'éviter de diluer dans une multitude de projets.

Equipe 2 Caractérisation tissulaire : Paramètres RMN et microstructure

Cette équipe est localisée au laboratoire d'Orsay. Elle regroupe 4 permanents (1DR2, 1CR1 responsable de l'équipe, 1MCU, 1IE2) et 2 doctorants. Elle a accueilli également 2 post-doctorants.

Elle comptait auparavant un second MCU parti en retraite en septembre 2008.

Thématiques de recherche, bilan et projet

L'équipe a une activité de longue date portant sur l'IRM des tissus ostéoarticulaires et du parenchyme pulmonaire. L'arrivée en septembre 2005 par mutation d'un DR2 a amené l'équipe à s'intéresser également à la caractérisation par IRM des tissus mous sur la base des propriétés d'agents magnétiques endogènes ou exogènes. Les objectifs de cette équipe sont : 1) la réalisation d'image haute résolution sur l'os, 2) la réalisation d'images paramétriques sur le cartilage et le tendon, 3) l'IRM solide du poumon, 4) la détection du noyau ^{23}Na tissulaire endogène (intra/extra cellulaire) et du noyau ^{19}F en ventilation intrapulmonaire (gaz fluoré inhalé), 5) le développement de nouveaux agents de contraste pour les tumeurs. Le nombre important de sujets est lié aux nombreuses collaborations que l'équipe a développées aussi bien dans le domaine fondamental que clinique. Parmi les faits marquants, on remarquera dans l'imagerie à haute résolution de l'os et l'étude de la durabilité des prothèses d'épaule. Dans l'imagerie des structures orientées comme les tendons, l'équipe a développé le filtrage double quanta sur un imageur clinique. Il sera ainsi possible dans le proche avenir d'évaluer l'intérêt de ce type d'image dans l'identification de marqueurs diagnostiques ou pronostiques de processus pathologiques. Dans le domaine pulmonaire, les efforts se sont focalisés sur la modélisation de la diffusion de l'hélium 3 dans un modèle d'acinus.

L'équipe a par ailleurs joué un rôle important dans l'assemblage de l'imageur 4,7 T petit animal et dans la mise en place de protocoles d'imagerie de routine sur cet équipement.

Le bilan d'activité mentionne 21 publications dans des revues internationales à comité de lecture. Trois parmi ces publications sont signées seuls par un des 2 post-docs sur des aspects de confinement géométrique et de diffusion, cinq réfèrent à des travaux de caractérisation et/ou d'évaluation à 1,5 Tesla d'antennes HTS développées par l'Equipe 1. Faisant abstraction des articles signés seuls par le chercheur postdoctoral, deux articles ont été publiés sur la



thématique ostéoarticulaire (Magma 2005 et Radiology 2005), et trois articles sur la thématique du parenchyme pulmonaire (MRM 2005, JMR 2007, MRI 2008). La thématique portée par le nouveau chercheur DR2 n'a pas encore engendré de publications (hormis celles émanant de son laboratoire d'origine).

En termes de valorisation, l'équipe affiche 2 contrats nationaux (INCA et FRM), un contrat bilatéral avec l'université de Tel-Aviv et un partenariat dans le projet européen Philinet.

Le projet s'inscrit dans le prolongement de l'activité passée et présente, l'objectif général restant d'explorer de nouvelles voies permettant une meilleure caractérisation de différents tissus biologiques et de leurs atteintes pathologiques, *ex vivo*, puis, si possible, *in vivo*. Les projets sont articulés autour de trois thématiques dont deux déjà anciens : IRM des tissus ostéoarticulaires, IRM du parenchyme pulmonaire, et caractérisation par IRM des tissus mous. L'intégration dans le laboratoire de l'équipe 5 (IGR) devrait amener l'équipe 2 à porter l'accent, en matière d'IRM des tissus mous, sur l'IRM des tissus tumoraux (étude de l'électrotransfert par incorporation d'agent de contraste, quantification des cellules de Kupffer, et imagerie de ganglions métastatiques de mélanomes).

Cette équipe a mis en oeuvre des développements réellement originaux (imagerie double quanta). Elle bénéficie d'interactions fructueuses avec les équipes 1 (antennes HTS et hélium hyperpolarisé) et 3 (hélium hyperpolarisé transfert vers la clinique) qui devraient être encore renforcées.

Par contre, la production scientifique dans les thématiques propres de l'équipe mériterait d'être plus soutenue. Dans ce contexte, il faut noter que l'un des deux postdocs accueillis dans l'équipe a été particulièrement productif - il semble avoir été moteur dans cinq publications majeures de l'équipe - et que le second postdoc n'est encore associé à aucune publication, en dépit d'un séjour de deux ans dans l'équipe.

On peut cependant regretter le nombre de thèmes et de projets totalement démesuré en regard de l'effectif de l'équipe chargée de les mettre en oeuvre. Il serait probablement profitable de recentrer les efforts sur un ou deux thèmes dans lequel l'équipe a une position reconnue sur le plan international.

Equipe 3 Imagerie fonctionnelle

Cette équipe, « Imagerie métabolique et fonctionnelle » dans l'U2R2M et « Imagerie fonctionnelle » dans la proposition IR4M, est localisée au CIERM. Elle regroupe 4 permanents (2 PU-PH, 1MCU, 1IE) et 2 doctorants.

Thématiques de recherche, bilan et projet

Les thématiques de recherche sont centrées sur l'imagerie fonctionnelle pulmonaire à l'aide de l'hélium-3 hyperpolarisé - qui constitue le cœur de l'activité de cette équipe - et sur les imageries fonctionnelles cardiaque et rénale. Quelques travaux collaboratifs en IRM fonctionnelle cérébrale, entamés au cours du quadriennal précédent, ont également été finalisés.

En imagerie fonctionnelle pulmonaire, un premier objectif de l'équipe est de déterminer les paramètres les plus sensibles dans le suivi des atteintes obstructives (en particulier dans le cas de la maladie asthmatique qui est considérée comme le modèle d'application le plus intéressant) et d'évaluer le potentiel clinique dans le diagnostic, le suivi et l'évaluation thérapeutique. Un second objectif porte sur la cartographie des flux gazeux dans les voies aériennes, dans le contexte d'un projet sur les traitements par voie inhalée initié il y a plusieurs années en collaboration avec Air Liquide Santé.

Les travaux en imagerie fonctionnelle pulmonaire chez l'homme (volontaires sains et patients asthmatiques) ont subi d'importants retards, à la suite du remplacement de l'ancien imageur 1,5 T du CIERM par le système Philips Achieva 1,5 T - l'ancien équipement a été arrêté en février 2004 et le nouveau système n'est devenu opérationnel à la fréquence de l'hélium-3 qu'à partir de mars 2007 (en imagerie proton, le nouvel équipement était opérationnel dès décembre 2004). Dans ces conditions, les travaux en hélium-3 hyperpolarisé ont pour l'essentiel été réalisés sur fantômes, sur l'équipement 0,1 T installé sur le site d'Orsay. Ces difficultés n'ont pas empêché l'équipe d'obtenir des résultats très intéressants parmi lesquels on notera l'application de la vélocimétrie en phase gazeuse à la validation de simulations numériques dans une géométrie complexe (modèle d'arbre bronchique réalisé en résine).

En imagerie fonctionnelle cardiaque, les efforts ont porté sur l'amélioration des techniques de vélocimétrie - notamment en vue de rendre leur temps d'acquisition compatibles avec une apnée - et sur le développement des mesures d'accélération de manière à pouvoir accéder à des cartes de pression. Des résultats intéressants ont été obtenus, notamment sur l'utilisation d'impulsions RF sélectives en vitesse.



Le projet en imagerie fonctionnelle rénale est plus récent. Le bilan se limite ici au pilotage d'une étude multicentrique (350 patients) de comparaison de l'uro-IRM (après injection d'un agent de contraste à base de Gadolinium) à la scintigraphie - dont l'équipe assure la coordination.

Le bilan d'activité mentionne 14 publications dans des revues à Comité de Lecture. Quatre parmi celles-ci réfèrent à des travaux sur la thématique de l'hélium-3 polarisé (ITBM-RBM 2005, MRM 2005, MRM 2006, J Appl Physiol 2007), trois à des travaux sur l'imagerie cardiovasculaire (MRM 2005, Phys Med Biol 2006, MRM 2006), un à la scintigraphie appliquée aux mesures de temps de transit rénaux (Semin Nucl Med 2008), trois à une participation de l'équipe à des travaux en IRM fonctionnelle cérébrale (NeuroImage 2005, 2006 et 2008), deux à des travaux cliniques hors thématique de l'équipe (Skeletal Radiol 2005, Am J Neuroradiol 2006) et un à un article de revue portant sur l'IRM de la peau (NMR Biomed 2006).

En termes de valorisation, l'équipe affiche cinq contrats nationaux (dont un projet ANR et un pôle de compétitivité), et un partenariat dans un réseau européen Marie Curie.

Le projet s'inscrit dans le prolongement de l'activité passée et présente, l'objectif général restant d'explorer l'apport de l'IRM de l'hélium-3 hyperpolarisé à l'investigation fonctionnelle pulmonaire (imagerie des déplacements du parenchyme pulmonaire au cours du cycle ventilatoire, imagerie du dépôt et du transport de médicaments inhalés), d'appliquer les techniques de vélocimétrie à l'imagerie fonctionnelle cardiaque, de rendre plus quantitatives les mesures en IRM fonctionnelle rénale.

L'équipe bénéficie d'interactions très fructueuses avec l'équipe 1 (hélium hyperpolarisé ; interventions instrumentales sur le nouvel imageur Philips en vue de rendre possible l'imagerie à la fréquence de l'hélium-3). Elle dispose à présent d'un équipement de type clinique (mais dédié recherche) de tout premier plan. Elle a acquis une très bonne visibilité internationale dans une thématique peu répandue (ventilation pulmonaire à l'aide de l'IRM de l'hélium-3 polarisé).

Cependant la taille de l'équipe demeure très réduite - pas de chercheurs statutaires, pas de postdocs. On peut anticiper que l'implication en recherche des deux hospitalo-universitaires diminuera encore avec la croissance de leurs charges hospitalières, organisationnelles et d'enseignement.

Aussi, une priorité pour cette équipe est clairement de recruter au moins un chercheur statutaire afin de la rendre plus compétitive dans son activité de transfert du fondamental vers la clinique.

Equipe 4 Imagerie métabolique et marquage moléculaire

Cette équipe ne faisait pas partie à l'origine de l'U2R2M. Elle est en cours de migration du site de Gif-sur-Yvette vers le site d'Orsay pour rejoindre l'IR4M. Elle est constituée d'un DR2 CNRS, un DR INSERM, d'un IR CNRS et d'un doctorant.

Thématiques de recherche, bilan et projet

Il n'est pas aisé d'identifier les thématiques propres de cette équipe. Le Comité de Visite n'a disposé d'aucun document « Bilan » détaillé - seulement d'un résumé succinct des activités passées (présenté comme « Bilan ») dans le dossier « Projet » soumis par le candidat-directeur de l'IR4M.

Selon cette source d'information et les présentations orales, les objectifs de l'équipe sont « le développement de méthodes d'imagerie, de micro-IRM et de spectroscopie adaptées au diagnostic, au suivi de modèles expérimentaux de pathologies et à l'évaluation de leurs traitements thérapeutiques potentiels. Les modèles expérimentaux étudiés concernent essentiellement les métabolismes cérébral et musculaire ».

L'activité de cette équipe au cours des quatre dernières années s'est développée dans des directions très diverses, comprenant notamment : l'évaluation, au niveau musculaire, de l'effet de la L-arginine (et d'autres molécules) sur le phénotype dystrophique de souris *mdx* (modèles de la dystrophie de Duchenne) ; la mise en évidence de différences morphologiques entre un modèle murin de syndrome de Down et des souris « wild-type » (étude similaire sur la souris *mdx* en cours) ; l'évaluation par IRM du tissu cérébral suite à une ischémie cérébrale focale permanente par occlusion de l'artère cérébrale moyenne chez la souris adulte ou suite à une ischémie focale transitoire par occlusion permanente de l'artère cérébrale moyenne et occlusion transitoire des carotides droite et gauche chez le rat nouveau-né (évaluations à moyen et à long terme) ; le développement d'agents de contraste spécifiques ; la détection uni-cellulaire *in vitro* à haut champ (cellules marquées en fer) ; le suivi *in vivo* de cellules souches mésenchymateuses marquées dans un modèle murin d'ischémie focale...



Le bilan en matière de publications mentionne 19 publications dans des revues à Comité de Lecture. Quatre parmi celles-ci réfèrent à des travaux n'impliquant aucun des trois membres de l'équipe actuelle. Les 15 autres articles sont dans l'ensemble publiés dans des revues majeures de spécialité (JCBFM, Neurobiol Dis, J Control Release, Contrast media and molec imag, MRM, NeuroReport, Amer J Physiol, JMRI, Radiology, Biochim Biophys Acta (G), ...). Parmi ces 15 articles, trois articles sont signés en premier ou en dernier auteur par l'un des membres de l'équipe, les autres correspondent à des collaborations sur des thèmes divers.

En termes de valorisation, l'équipe affiche le soutien des différents appels d'offre CNRS-CEA « Imagerie du petit animal » depuis 2001, de l'Action Concertée Nanosciences 2003, d'un projet ANR (2007) et la participation à un réseau d'excellence européen EMIL.

Le projet s'inscrit dans le prolongement de l'activité passée. Les objectifs affichés sont le développement de protocoles IRM et SRM à haut champ pour l'étude de modèles expérimentaux des pathologies neurologiques et musculaires, le développement d'agents de contraste « intelligents » - vectorisation et imagerie cellulaire et moléculaire -, et la micro-imagerie histologique.

L'équipe possède une expertise en chimie et en biologie, notamment en modèles animaux de l'ischémie cérébrale. Cette compétence peut être considérée comme étant complémentaire par rapport au spectre de compétences présentes par ailleurs dans le projet IR4M. L'équipe dispose d'équipements de RMN complémentaires de ceux disponibles au sein de l'IR4M - ces équipements seront-ils transférés vers l'IR4M ? Par contre, l'activité de l'équipe semble s'apparenter plus à celle d'une « plateforme » qu'à celle d'une équipe labellisée, comme en témoignent la très grande diversité des thématiques abordées (en dépit de la taille très réduite de l'équipe) et le faible nombre de publications dans lesquelles les membres de l'équipe ont une place d'auteur majeur.

Il semble que le transfert de cette équipe de Gif-sur-Yvette soit réalisé sans aucune préoccupation/stratégie d'intégration dans les thématiques développées par le laboratoire d'accueil - mais peut-être cela reflète-t-il le souci du candidat-directeur d'élargir le spectre des thématiques abordées dans son laboratoire.

Il faudrait donc envisager une réflexion approfondie sur la manière d'intégrer au mieux cette équipe dans le laboratoire d'accueil. Il n'est pas évident que cette intégration doive nécessairement aller de pair avec la création d'une nouvelle équipe par rapport à celles déjà existant au sein de l'U2R2M. Moyennant un recentrage des thématiques d'intérêt, une intégration dans l'équipe 2 dans laquelle les modèles animaux sont déjà largement abordés pourrait constituer une alternative.

Quelle que soit la configuration choisie, il semble indispensable de recentrer l'activité de cette équipe dont la taille est sous-critique par rapport à l'étendue des thématiques abordées.

Equipe 5 Imagerie fonctionnelle de la micro-vascularisation tumorale

Cette équipe, créée en 2006 (EA 4040), est localisée à l'Institut Gustave Roussy (IGR). L'équipe de 17 personnes au total, est constituée de 4 permanents (1 PU-PH, 2 PH et un chercheur statutaire DR INSERM) assistés par un technicien et un assistant) et 7 ingénieurs, physiciens médicaux contractuels ou post-doctorants. Un doctorant est encadré dans l'équipe.

Thématiques de recherche, bilan et projet

La recherche menée par cette équipe est à caractère translationnel et vise des développements méthodologiques permettant d'optimiser l'imagerie fonctionnelle ultrasonore de contraste. Parmi les résultats marquants, on notera la mise au point d'un protocole standardisé d'imagerie ultrasonore fonctionnelle semi-quantitative reposant sur l'injection de produits de contraste en bolus et la modélisation de la courbe de prise de contraste par une équation de régression (brevet en 2006), permettant l'estimation de grandeurs caractéristiques de la prise de contraste. Ce protocole, mis au point sur un échographe Toshiba, a permis d'initier une collaboration soutenue avec cette société ainsi que plusieurs collaborations internationales en vue du transfert vers la clinique. En ce qui concerne les applications sur modèles animaux, ainsi que l'évaluation chez l'homme dans le domaine du cancer, des ressources importantes ont pu être mobilisées et les premières évaluations sont encourageantes. Le protocole est actuellement en cours d'évaluation multicentrique, et semble suivi avec attention par la communauté internationale de l'oncologie radiologique. D'autres résultats obtenus au cours des 3 thèses encadrées par l'équipe concernent l'amélioration de la spécificité (agents de contraste ciblés) et de la quantification (évaluation 3D) de l'imagerie de contraste ultrasonore et la caractérisation de l'environnement micro-tumoral (relation entre perfusion et oxygénation). Il faut noter



L'excellence de la production (publications) de l'équipe, principalement dans le champ de l'activité pré-clinique et clinique, le nombre d'articles concernant les aspects méthodologiques restant limité.

Le projet de l'équipe se situe dans le prolongement des travaux menés jusqu'à présent et a pour objectif le développement d'une approche multi-modale et multi-échelle du cancer associant imagerie ultrasonore, IRM et imagerie optique du petit animal et imagerie optique cellulaire. Des interactions avec l'équipe 2 sont envisagées, en ce qui concerne les approches combinant US et IRM (curiethérapie de la prostate, évaluation croisée de l'imagerie de contraste US et IRM). Toutefois, les thématiques proposées semblent avoir atteint des degrés de maturation inégaux selon les projets, - réflexion avancée dans le cas de la curiethérapie de la prostate combinant US/IRM, objectifs de recherche et verrous moins bien identifiés en ce qui concerne les approches associant l'imagerie optique.

Points forts, points faibles, recommandations

Il s'agit à l'évidence d'une équipe dynamique, qui bénéficie du soutien et de la logistique de l'IGR, lui permettant de mobiliser les ressources importantes pour la mise en route de protocoles d'évaluation pré-clinique ou cliniques dans le domaine du cancer. Cependant la fragilité de l'équipe se manifeste au niveau de l'encadrement, les départs prévus du seul chercheur statutaire de l'équipe (en juin 2009) et du seul enseignant-chercheur laisseront l'équipe avec un seul permanent titulaire de l'HDR. Les thématiques envisagées dans leurs aspects méthodologiques semblent inadaptées aux ressources scientifiques de l'équipe dans sa constitution actuelle.

Une réflexion approfondie au sein de l'Unité devient nécessaire et devrait permettre de mieux définir des axes de recherche tirant profit des ressources méthodologiques présentes dans les autres équipes (en particulier Eq. 1, 2 et 3), et de créer une véritable synergie avec les ressources propres à l'IGR, synergie qui n'apparaît pas de façon évidente dans le nouveau projet d'Unité.

5 • Analyse de la vie de l'unité

– En termes de management :

Le management de l'U2R2M a été très bon avec des responsables d'équipe clairement identifiés et une gestion volontariste mise en place par le Directeur qui jouit d'une grande notoriété dans le domaine de l'imagerie par Résonance Magnétique. Il faut aussi mentionner la mise en place d'une démarche qualité, fortement soutenue par le nouveau Directeur et par le personnel.

– En termes de ressources humaines :

La gestion des ressources humaines est bonne avec peu de problèmes internes identifiables. On pourrait souhaiter que l'IR4M puisse développer une politique plus active d'accueil de chercheurs post doctoraux français et étrangers qui serait totalement justifiée compte tenu de l'importance des programmes actuellement financés, des projets annoncés et de la plateforme instrumentale disponible. Certaines équipes ont clairement un déficit en chercheurs permanents statutaires et devraient recourir à des stagiaires post doctoraux en attendant de pouvoir faire émerger des candidats aux concours de recrutement dans les EPST et les Universités.

On notera à ce sujet, le bon équilibre existant entre les personnels enseignants chercheurs, hospitalo-universitaires et chercheurs temps plein au sein d'une Unité où la pluridisciplinarité est vécue au quotidien de façon harmonieuse.

– En termes de communication :

La communication interne à l'Unité notamment au plan scientifique, devra être améliorée par l'organisation de séminaires internes réguliers, de journal club, l'accueil de conférenciers extérieurs etc., largement demandés par les jeunes chercheurs de l'U2R2M. Le nouveau Directeur devra faire de l'animation scientifique une de ses priorités compte tenu de la dispersion géographique des équipes et de la nécessité de développer une culture scientifique commune.



La communication externe est très bonne, avec de très nombreuses publications dans les revues scientifiques de référence notamment dans le domaine de l'imagerie médicale et de l'instrumentation. Les collaborations sont particulièrement nombreuses en France, et en augmentation en Europe, avec une large ouverture vers les partenaires industriels. Le renforcement de la communication extérieure avec une participation accrue des personnels de l'IR4M dans les instances internationales de la discipline devrait assurer rapidement à l'Unité l'augmentation de la visibilité et de la reconnaissance internationale auquel elle peut légitimement prétendre.

6 • Conclusions

– Points forts :

L'UMR 8081 dispose à présent d'une plateforme instrumentale en Imagerie par RMN correspondant à l'état de l'art, aussi bien pour les études sur l'animal vivant que sur l'homme. Le projet IR4M est particulièrement ambitieux allant du développement de nouveaux outils méthodologiques aux applications pré-cliniques et cliniques dans un contexte fortement intégratif, translationnel et pluridisciplinaire.

Les approches sont souvent originales et innovantes dans des domaines de pointe en proposant des traits d'union intéressants entre recherche méthodologique et les transferts vers la médecine. L'Unité gère avec efficacité une plateforme instrumentale ouverte à de très nombreuses collaborations académiques et industrielles.

– Points à améliorer :

Dans sa configuration antérieure (U2R2M), l'Unité 8081 fait apparaître des déséquilibres d'activité et de performance entre les équipes. Dans le projet IR4M, il semblerait opportun que l'équipe 4 fusionne avec l'équipe 2 puisque les recouvrements thématiques sont certains et que la taille de l'ensemble serait plus crédible compte tenu de l'ampleur des projets annoncés. A ce sujet, il sera probablement opportun et nécessaire d'effectuer une sélection parmi la multiplicité des thématiques abordées par chacune des équipes afin de faire émerger des axes prioritaires dans lesquels l'UMR 8081 concentrera ses moyens pour accroître son efficacité et son impact international.

L'équipe 5, dans sa présentation actuelle apparaît plutôt comme une juxtaposition que comme une intégration au sein de l'IR4M. A nouveau, une hiérarchie dans les projets de l'équipe 5 devra être instituée afin que des projets prioritaires puissent être identifiés et développés au sein d'IR4M en tenant compte des savoir-faire disponibles mais aussi des ressources humaines pérennes actuellement limitées au sein de l'EA 4040.

L'UMR 8081 n'avait pas été très performante dans sa capacité à proposer des candidats au concours de recrutement des EPST et toute initiative afin de corriger cette situation devra être encouragée et soutenue par les tutelles.

– Recommandations :

La position de l'UMR 8081 est enviable dans la mesure où la situation qu'elle a à gérer correspond à une stratégie de croissance, de développements thématiques, d'augmentation des ressources humaines, et de recherche d'une plus grande reconnaissance nationale et internationale. L'arrivée de deux nouvelles équipes pour constituer l'IR4M doit être gérée avec résolution pour qu'elle constitue une véritable valeur scientifique ajoutée. Il faudra donc probablement que des fusions soient actées et que les thématiques prioritaires, propres à l'IR4M, émergent de façon claire.

L'activité de la plateforme instrumentale devra bien séparer ce qui correspond à une prestation de service, dégageant des ressources mais nécessitant qu'une implication modérée des personnels statutaires de l'UMR 8081, et d'autre part les thèmes propres aux équipes constitutives de l'IR4M qui devront tenir compte de l'état de l'art, des équipes existantes travaillant déjà sur les sujets sélectionnés, des effectifs et des savoir-faire disponibles au sein de l'IR4M.

En fait, la démarche de développement de la taille de l'UMR 8081 dans le projet IR4M n'est pas antagoniste d'un resserrement thématique considéré comme nécessaire au succès souhaité du nouveau projet.



Note de l'unité	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	B	A	A

Le Président de l'Université Paris-Sud 11

à

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

Orsay, le 7 avril 2009.

N/Réf. : 108/09/GCo/LM/LS

Objet : Rapport d'évaluation d'unité de recherche
N° S2100012443

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez transmis le vingt trois mars dernier, le rapport d'évaluation de l'unité de recherche « Imagerie par Résonance Magnétique Médicale et Multi-Modalités » - IR4M - et je vous en remercie.

L'université prend bonne note de l'appréciation et des suggestions faites par le Comité.

Les points à améliorer seront discutés avec le directeur d'unité dans un esprit constructif pour l'avenir de la recherche à l'université.

Veillez trouver ci-joint un message du directeur d'unité précisant des données factuelles et ajoutant quelques commentaires.

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

Guy COURRAZE
Président



P.J. : Commentaires de Mr DARASSE



Réponse du directeur de l'U2R2M et du porteur du projet IR4M au prérapport de l'AERES

Le directeur de l'unité et le candidat directeur tiennent tout d'abord à remercier les membres du comité d'évaluation pour l'important travail consacré à évaluer les activités et projets des différentes composantes du futur laboratoire, dans le contexte complexe de mutation de l'U2R2M en IR4M. La visite du comité a constitué un temps fort pour l'ensemble du personnel que l'épreuve des questions autour du projet commun a achevé de souder. Il faut souligner que l'UMR8081 est initialement composée d'une majorité de physiciens et d'hospitalo-universitaires, dont les seniors pour la plupart ont participé à la genèse puis à la maturation de cette modalité extrêmement riche qu'est l'IRM. C'est au bout d'un long parcours, effectué avec le désir de toujours améliorer l'image et sa compréhension tout en relevant les défis posés par les applications médicales, que cette communauté de spécialistes de l'instrumentation et de la méthodologie en IRM vient de décider de pratiquement doubler ses effectifs tout en élargissant significativement son spectre de compétences pluridisciplinaires. Il est évident que la mutation envisagée n'est pas sans risque, puisqu'ambitieuse, et les recommandations du comité d'experts sont donc précieuses.

D'une manière générale, les observations du comité d'évaluation ont été bien appréciées par le candidat-directeur, qui tâchera d'en tirer le meilleur parti pour mener à bien son projet. Il semble cependant que la stratégie d'intégration proposée, sous la forme de 5 équipes respectant les cultures scientifiques des différentes composantes de la future IR4M, n'ait pas paru totalement convaincre. La réserve exprimée par le comité s'appuie d'une part sur une considération thématique (recouvrement des thèmes des équipes 2 et 4), d'autre part sur des arguments d'efficacité (manque de productivité des équipes 2 et 4 sur leurs thématiques propres, effectif trop limité des équipes 3 et 4, manque d'interaction de l'équipe 5 avec le reste de l'unité). Le candidat directeur, soutenu en cela par l'ensemble des responsables d'équipe, souhaite cependant conserver la structure proposée.

L'équipe 2 a été recomposée en cours de quadriennal, avec d'une part le départ à la retraite d'un MCU, d'autre part l'arrivée d'un DR2 INSERM qui a effectué une mutation thématique volontariste pour mieux s'intégrer à la thématique générale de l'équipe tout en gardant sa spécificité de chercheur senior, et enfin l'accueil comme MCU d'un doctorant issu de l'équipe 1. Cette recomposition s'est inévitablement accompagnée d'une évolution thématique, notamment avec l'introduction du thème de la caractérisation du tissu tumoral. Mais bien que sa complexité apparente puisse être interprétée comme une dispersion des activités de l'équipe il s'agit d'un repositionnement louable, en synergie avec l'évolution de l'U2R2M vers l'IR4M. Notamment, le rehaussement dynamique de contraste en IRM (DCE-IRM), thématique entièrement portée par le nouveau DR2 INSERM au sein de l'actuelle U2R2M, vient compléter l'imagerie fonctionnelle ultrasonore (DCE-US), thématique portée par l'actuelle EA4040 et future équipe 5 de l'IR4M. Cette activité entre équipes s'est appuyée d'abord sur le projet INCA MELIMAGE, et vient d'aboutir à la soumission d'un projet (TRANSMATCH) à l'appel d'offre ANR TECSAN 2009. Enfin, le candidat directeur tient à souligner, d'une part l'implication totale de l'équipe 2 dans la mise en place de la plateforme petit animal à 4,7 T (contrat FRM porté par le DR2 INSERM), d'autre part la qualité du socle thématique offert par l'équipe en IRM de diffusion, qui a été le contexte essentiel de l'article de revue de 60 pages et près de 300 références de Rev. of Modern Physics 2007, signé seul par un post-doctorant théoricien.

En ce qui concerne l'équipe 4, l'absence de document aux normes de l'AERES dans le dossier du projet IR4M est liée à l'indisponibilité du bilan d'activité du laboratoire d'origine (UPR2301), évalué après l'UMR8081. La proposition, en mars 2008, de rattacher cette équipe à l'UMR8081 en incluant le transfert des équipements d'IRM/SRM à 7 T et 9,4 T a été jugée favorablement par les départements Chimie et ST2I du CNRS. L'affectation à l'U2R2M du DR2 CNRS et de l'IR CNRS

Directeur : Jacques BITTOUN - Tél. : 01 45 21 27 53 - Fax : 01 45 21 27 52

Site de Bicêtre : CIERM - Hôpital Bicêtre - 78, rue du Général Leclerc - 94275 Le Kremlin-Bicêtre

Secrétariat/gestion : Adela KABAKLIJA - Tél. : 01 69 15 79 65 - Fax : 01 69 15 41 36 - Web : www.u-psud.fr/u2r2m

Site d'Orsay : U2R2M - Centre scientifique d'Orsay - Bât. 220 - F 91405 Orsay cedex



UNITÉ DE RECHERCHE EN RÉSONANCE MAGNÉTIQUE MÉDICALE

UMR 8081

CNRS

Université Paris-Sud

de cette équipe est ainsi devenue effective au 1er octobre 2008, le DR2 INSERM préférant garder son affectation initiale jusqu'en fin 2009. Un quiproquo ayant laissé penser que le DR2 INSERM partirait à la retraite en fin 2009, le comité d'experts a sous-évalué la taille de l'équipe au sein du projet IR4M : en 2010 l'équipe comportera bien comme permanents 1 DR2 CNRS, 1 IR CNRS (publiant) et 1 DR2 INSERM. Le problème pratique de la relocalisation des équipements sera résolu en prenant en compte le plan de réaménagement du futur Campus.

Du point de vue thématique, l'équipe 4 apporte un savoir-faire basé sur la chimie et la biologie, complémentaire de celui de l'U2R2M composée de physiciens et de médecins. L'IRM métabolique a toujours figuré dans les objectifs affichés de l'U2R2M sans avoir pu jusqu'ici trouver les conditions favorables à ce développement. Ainsi, l'U2R2M élargit son champ de compétences tout en restant fidèle à sa motivation initiale, le développement d'outils et d'applications à la pointe de la recherche. L'apport de l'équipe 4 lié à sa pratique du haut champ est déjà visible sur le terrain : un travail avec l'équipe 2 a permis de cartographier le champ de déformation de l'os sous contrainte (article en révision). Le projet de micro-IRM histologique à 9,4 T de l'équipe 4 se fera en lien avec l'équipe 1 (thèse cofinancée par l'industriel Guerbet sur l'IRM du ciblage moléculaire à différents champs). Et le projet d'antennes implantées pour la spectroscopie fonctionnelle cérébrale, mis en place il y a plus d'un an, associe les équipes 4 et 1 et le centre d'IRM à ultra-haut champ Neurospin.

L'intégration de l'équipe 5 se fait également par une approche de terrain. Le projet MELIMAGE, un protocole de recherche méthodologique sur les paramètres de perfusion DCE-MRI et DCE-US incluant un volet clinique sur patients et un volet préclinique sur petit animal, associe l'équipe 5 et l'équipe 2 depuis 2007. Le projet TRANSMATCH qui devrait lui succéder associera l'équipe 5, l'équipe 2, une équipe de l'EPITA et le laboratoire d'anatomopathologie de l'IGR avec l'industriel TRIBVN. C'est ici l'imagerie photonique localisée sur l'anatomie qui permet de faire le lien entre l'image morphologique à grande échelle et la nature biologique de l'observation à échelle microscopique. Un autre projet de recherche méthodologique, utilisant plusieurs modalités dont l'IRM et visant à améliorer la brachythérapie de cancers prostatiques, fait l'objet d'une demande ANR en cours sous l'acronyme FIPROB et associe ici encore les équipes 2 et 5 avec une équipe de radiothérapie de l'IGR et avec l'EPITA. Par ailleurs, les travaux du doctorant de l'équipe 2 sont également marqués par une complémentarité entre les équipes 2 et 5, puisqu'il s'agit de proposer et de tester des méthodologies IRM novatrices pour l'étude des tumeurs expérimentales. Enfin, une étude comparative entre l'IRM et l'imagerie photonique sur le dépôt d'aérosols marqués a été initiée cette année entre les équipes 1, 3 et 5. À échéance moins immédiate, l'équipe 1 envisage d'associer les méthodes d'imagerie photonique pour faciliter l'établissement des preuves de concept dans son projet d'étude de la détection du marquage moléculaire à différentes intensités de champ.

Pour compléter ces observations, le candidat directeur souhaite répondre à la remarque du comité d'experts sur le risque d'affaiblissement en effectif réel de l'équipe 3. Un poste de CR2 a été fléché par l'INST2I en direction de l'UMR8081, ce qui permettra d'écarter ce problème dès la rentrée 2009.

A Orsay le 30 mars 2009,

Jacques Bittoun, directeur de l'U2R2M

Luc Darrasse, porteur du projet IR4M

Directeur : Jacques BITTOUN - Tél. : 01 45 21 27 53 - Fax : 01 45 21 27 52

Site de Bicêtre : CIERM - Hôpital Bicêtre - 78, rue du Général Leclerc - 94275 Le Kremlin-Bicêtre

Secrétariat/gestion : Adela KABAKLIJA - Tél. : 01 69 15 79 65 - Fax : 01 69 15 41 36 - Web : www.u-psud.fr/u2r2m

Site d'Orsay : U2R2M - Centre scientifique d'Orsay - Bât. 220 - F 91405 Orsay cedex