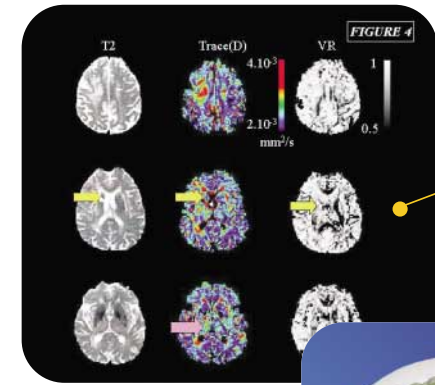
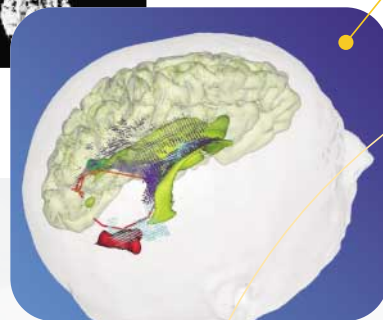


Une fraction croissante de la population des pays développés est touchée chaque année par des affections neurologiques ou psychiatriques, de trop nombreux enfants naissent encore avec des handicaps neurologiques majeurs. L'espérance de vie augmente et notre pays doit faire face à une population vieillissante sujette aux maladies neurodégénératives. Des sommes énormes sont dépensées pour le traitement et la rééducation de ces patients, et leur insertion dans la société reste souvent difficile. Les bénéfices potentiels de recherches sur le cerveau pour la santé sont donc plus qu'évidents. Mais cette recherche peut aussi grandement améliorer nos sociétés, en apportant, par exemple, une meilleure compréhension des processus de communication entre individus, des comportements collectifs ou encore une optimisation des méthodes d'apprentissage. L'interface homme-machine (conception de prothèses pour les handicapés, de robots assistant l'homme dans des cas difficiles liés à l'environnement ou la maladie, mais aussi l'ergonomie des cockpits ou des tableaux de bord des voitures,...) peut être améliorée par nos connaissances sur le fonctionnement cérébral. L'enjeu est donc considérable et la compréhension, même partielle, du cerveau humain constitue l'un des défis de ce siècle.

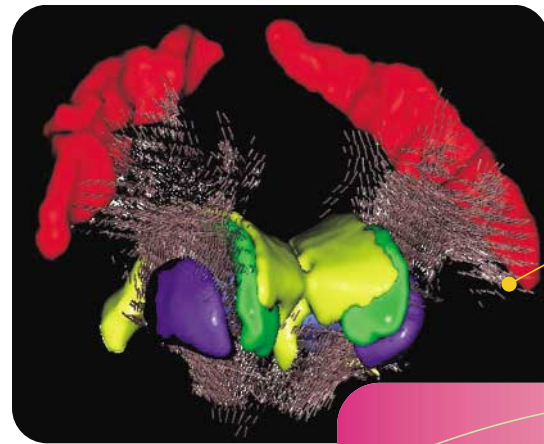


IMAGES IRM MONTRANT LES RÉGIONS CÉRÉBRALES AYANT SUBI UN INFARCTUS (COLLABORATION SHFJ/HÔPITAL LARIBOISIÈRE)

RENDU 3D À PARTIR D'IMAGES IRM MONTRANT LES STRUCTURES IMPLIQUÉES DANS LA LECTURE DES MOTS ET LEURS CONNEXIONS. CELLES-CI SONT INTERROMPUES CHEZ CE PATIENT PORTEUR D'UNE LÉSION DU CORPS CALLEUX.



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, le neurone; les résolutions temporelles sont en général voisines de la seconde quand la milliseconde serait plus représentative des processus mis en jeu; les paramètres visualisés (débit sanguin) ne sont que le reflet indirect du fonctionnement des neurones. Pour dépasser ces obstacles et repousser à l'extrême les limites actuelles de l'imagerie, le CEA s'engage dans la construction d'un plateau technique où seront développés et utilisés des outils d'imagerie d'une puissance à ce jour inégalée. La technique physique privilégiée est la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). La RMN fait appel aux propriétés magnétiques des noyaux des molécules. Elle utilise un aimant ayant un champ magnétique élevé et homogène ainsi qu'un équipement électronique et informatique spécialisé. Déclinable selon plusieurs modalités (spectroscopie, imagerie anatomique ou fonctionnelle...), la RMN permet d'accéder à un grand nombre de molécules et de paramètres physiques différents de manière non traumatique et sans utilisation d'isotopes radioactifs. Traduisant de très faibles aimantations des tissus, elle permet l'observation, en trois dimensions et avec une grande précision, d'organes profonds et opaques avec une sensibilité d'autant plus grande que le champ magnétique augmente. L'importance de l'imagerie par RMN a été soulignée par l'attribution du prix Nobel de Physiologie et Médecine 2003 à leurs concepteurs.



RENDU À 3 DIMENSIONS À PARTIR D'IMAGES IRM DU CORTÈX MOTEUR ET DES STRUCTURES CENTRALES, AINSI QUE DES CONNEXIONS QUI LES RELIENT.

## COMPRENDRE LE CERVEAU PAR L'IMAGE :

Une thématique de recherche à forts enjeux

Dans cette quête exploratoire, l'imagerie neurofonctionnelle a bouleversé les sciences du vivant. Elle détient aujourd'hui une place unique en permettant l'obtention d'informations in vivo et in situ sur le fonctionnement de tous les organismes vivants, et ce, de manière non traumatique. 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). D'une façon générale, l'imagerie biomédicale s'est imposée au cours de ces dernières années dans de nombreux domaines de la biologie et de la médecine. Elle s'est essentiellement développée 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 normal ou le patient. Elle vise à relier fonctions cognitives supérieures (perception des objets, langage, attention, mémoire, raisonnement, action...) avec leur composante biologique, le substrat neural. La neuro-imagerie est une méthodologie aujourd'hui devenue indispensable aux études de neurosciences cognitives. Elle permet d'appréhender les bases cérébrales impliquées dans les processus cognitifs humains et ce, chez le sujet normal ou le patient.

L'imagerie « moléculaire » s'intéresse, quant à elle, au développement d'une imagerie de l'expression des gènes. Elle permettra, à terme, de traduire l'immense gisement que constitue 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 désormais possible. Comprendre, prévenir ou traiter les maladies neurologiques causées par des anomalies génétiques ou acquises lors du développement cérébral constituent l'enjeu même de ces techniques d'imagerie.

RECONSTRUCTION 3D À PARTIR D'IMAGES IRM OBTENUES CHEZ LE FŒTUS IN UTERO MONTRANT LE DÉVELOPPEMENT DU PLISSEMENT CÉRÉBRAL (COLLABORATION SHFJ/HÔPITAL NECKER).

RENDU 3D D'IMAGES IRM MICROSCOPIE OBTENUES CHEZ L'EMBRYON DE SOURIS À 13,5 JOURS APRÈS CONCEPTION (COURTOISIE R. JACOBS, CALTECH).

## LA RÉSONANCE MAGNÉTIQUE À HAUT CHAMP

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 (\*). Le développement de protocoles de recherche plus ambitieux exige des appareils à plus haut champ (> 3 T). Récemment, les États-Unis se sont dotés d'un appareil à très haut champ opérant à 7 ou 8 T destinés aux études sur l'homme.

Des systèmes « clés en main » opérants à 4,7 T et 9,4 T existent déjà pour des études chez l'animal. Ils servent à des applications biologiques ou pharmacologiques quasi-industrielles. Des systèmes encore plus performants sont disponibles avec des aimants de 11 voire 15 T et des diamètres variant de 10 à 40 cm. Chez l'homme le recours à des champs au-delà de 10 T sur des diamètres proches de 1 m demeure un défi technologique.

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

- un système 3 T pour l'étude clinique (volontaires, patients),
  - un système haut champ (> 11 T) pour l'étude chez l'homme,
  - un système haut champ (> 11 T) pour l'étude pré-clinique,
  - un système très haut champ (> 17 T) pour l'étude chez la souris.
- Au cœur des appareils RMN développés se trouveront des aimants de champs magnétiques élevés et homogènes réalisés à partir de matériaux « supraconducteurs » refroidis dans l'hélium liquide.

(\* La Tesla est l'unité de champ magnétique: le champ magnétique terrestre à Paris est de 0,00005 Tesla.

La réalisation des aimants à très hauts champs va bénéficier du savoir-faire des équipes de la Direction des Sciences de la Matière du CEA, en particulier du DAPNIA, qui contribuent à l'équipement des accélérateurs de particules du CERN et à la réalisation de détecteurs associés.

### L'ORIGINALITÉ DE NeuroSpin EST DE RÉUNIR EN UN MÊME LIEU ACTEURS MÉTHODOLOGIQUES ET NEUROBIOLOGISTES AU PLUS HAUT NIVEAU

Ensemble et en synergie ils développeront outils et modèles nécessaires pour repousser à l'extrême les limites actuelles de l'imagerie dans l'exploration du cerveau. Ces méthodologies permettront de mieux comprendre le fonctionnement du cerveau humain ainsi que ses anomalies de développement et ses dysfonctionnements.

## UN GRAND INSTRUMENT POUR LES NEUROSCIENTISTES

### UNE INTERFACE ENTRE PHYSICIENS ET NEUROBIOLOGISTES

L'originalité de NEUROSPIN est de réunir en un même lieu acteurs méthodologiques et neurobiologistes du plus haut niveau international. Environ 160 chercheurs, médecins, cliniciens, biologistes, physiciens et techniciens s'uniront pour faire reculer les limites actuelles de l'imagerie cérébrale. Ensemble et en synergie ils développeront outils et modèles nécessaires pour mieux comprendre le fonctionnement du cerveau humain ainsi que ses anomalies de développement et ses dysfonctionnements. 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 le vieillissement et ainsi les maladies du cerveau humain.

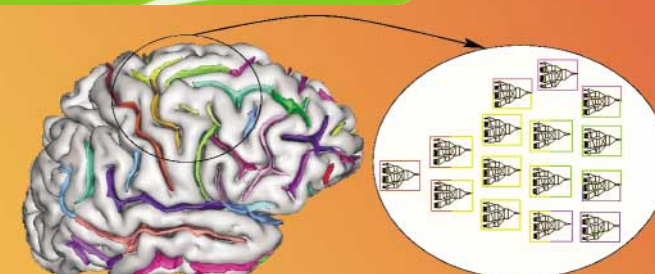
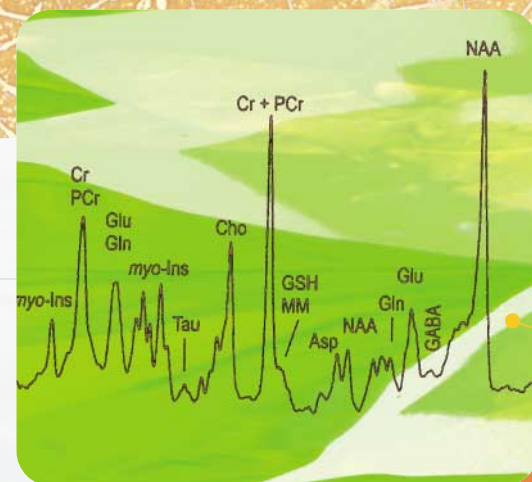
### UN CENTRE À VOCATION NATIONALE ET INTERNATIONALE

Ce centre alliant développements méthodologiques d'avant-garde et applications dans des domaines neurobiologiques du plus grand intérêt, dotera la région Ile-de-France d'un instrument unique. S'appuyant sur un long savoir-faire du CEA en matière d'aimants et de RMN en particulier, NEUROSPIN sera étroitement impliqué dans le tissu industriel et économique, fédérateur de nombreux partenariats régionaux, nationaux et internationaux. NEUROSPIN constituera un véritable moteur de l'innovation et de la diffusion technologique, centre d'un réseau d'excellence européen. Son équipement le positionnera confortablement au sein de l'Europe face aux réalisations similaires en cours dans d'autres institutions prestigieuses comme les NIH ou le complexe Harvard-MIT aux USA.

Ainsi NEUROSPIN se veut être une plate-forme ouverte sur l'extérieur, tant par les partenariats noués (équipes de recherche internationales, industriels, hôpitaux parisiens) que physiquement par sa localisation, proche du Christ de Saclay (visibilité), ses infrastructures (architecture exceptionnelle du bâtiment par le cabinet Vasconi, objet d'un concours international), et un accès facilité, qui s'intègre aisément dans le cadre des grandes infrastructures européennes.

Partie intégrante du CEA de Saclay à proximité de l'Institut National des Sciences et Techniques Nucléaires, situé sur la commune de Saint-Aubin (Essonne), NeuroSpin s'inscrit dans la complémentarité méthodologique du Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ) à Orsay où se trouve déjà un plateau technique d'imagerie radio-isotopique unique en Europe. Leur proximité géographique et leur gestion par le même organisme, constituent des atouts considérables. NEUROSPIN contribuera à la formation d'équipes du plus haut niveau et d'importants efforts pédagogiques seront menés pour sensibiliser le public aux bénéfices des recherches sur le cerveau.

SPECTRE RMN DU CERVEAU RÉVÉLANT LA PRÉSENCE DE NOMBREUX COMPLEXES CHIMIQUES IMPLIQUÉS DANS LE FONCTIONNEMENT CÉRÉBRAL (NEUROTRANSMETTEURS, MÉTABOLITES). SPECTRE OBTENU CHEZ L'HOMME À 7 T (COURTOISIE D' TKAC, CMRR, MINNEAPOLIS).



## UN REGROUPEMENT DE RESSOURCES AU SERVICE D'UNE POLITIQUE RÉGIONALE

Fidèle à sa volonté de mener une recherche scientifique de haut niveau, le CEA exploitera NEUROSPIN en étroite collaboration avec les autres organismes de recherche (CNRS, INSERM, INRIA). La proximité de ces instruments avec le campus universitaire d'Orsay, l'IPN, l'IN2P3, les laboratoires de Gif-sur-Yvette (en particulier en neurosciences et RMN), l'Institut d'Optique et les grandes écoles, de même les partenariats construits de longue date au sein du SHFJ entre le CEA et l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), les Universités (Paris XI et Paris V notamment), les grandes écoles d'ingénieurs (ENST, Polytechnique, ENS, Supélec, Centrale...) fédèrent compétences humaines et ressources techniques.

- Créé il y a 40 ans, le Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ) est aujourd'hui au cœur d'un Institut Fédératif de Recherche (IFR 49: Imagerie Neurofonctionnelle) et réunit les équipes des autres organismes de recherche.
- Le centre de Fontenay-aux-Roses (CEA) prévoit la construction d'ImaGene, plate-forme de thérapie génique et d'interface homme-robotique qui complètera les installations du SHFJ et de NeuroSpin.
- Le CIERM (Hôpital de Bicêtre) 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) 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 Magnéto-encéphalographie (LENA) du plus haut niveau et expérimente actuellement la Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS).
- L'INRA, l'Institut Pasteur ou la Génomole d'Evry sont également potentiellement intéressés par le développement de ce plateau technique.

Implanté près du synchrotron du projet 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.

Prises de brevets, transferts vers l'industrie, développements de PME répondant aux besoins d'aide en imagerie (conception de protocoles, montage de dossiers, optimisation de l'acquisition des données, traitement des données...) des équipes des plateaux techniques hospitaliers ou des collaborateurs de passage émergeront sans aucun doute de NeuroSpin. NeuroSpin contribuera à faire du « plateau de Saclay », en Ile-de-France, un lieu privilégié où sont développés centre de recherche, grands instruments de physique et de biologie ainsi qu'un important tissu industriel scientifique et technique.

SCANNER IRM DU SERVICE HOSPITALIER FRÉDÉRIC JOLIOT (SHFJ).

LE SERVICE HOSPITALIER FRÉDÉRIC JOLIOT (SHFJ) À ORSAY.



CAMERA À POSITIONS (TEP) DU SHFJ