

IPHC, Strasbourg, 16 Avril 2013



AG GDR MI2B

Pôle Imagerie

Contexte : Enjeux sociétaux

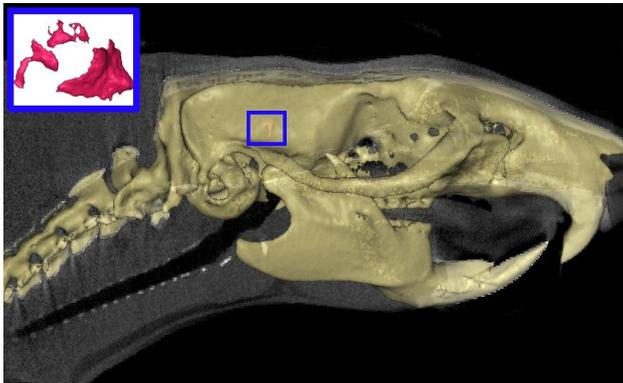
Développement de nouvelles méthodes d'imagerie pour la recherche clinique et préclinique fondamentale, diagnostique ou thérapeutique

Enjeux valorisation

- ✓ Transfert de technologie de la physique nucléaire vers les applications d'imagerie clinique et préclinique

Enjeux fondamentaux

- ✓ Compréhension des mécanismes biologiques à l'origine d'une pathologie
- ✓ Développement et évaluation de nouvelles stratégies diagnostiques ou thérapeutiques (criblage accéléré et réduction du coût)



➔ *Systèmes d'imagerie précliniques in vivo pour les études sur modèles animaux (imagerie haute-résolution, multimodale, animal vigile)*

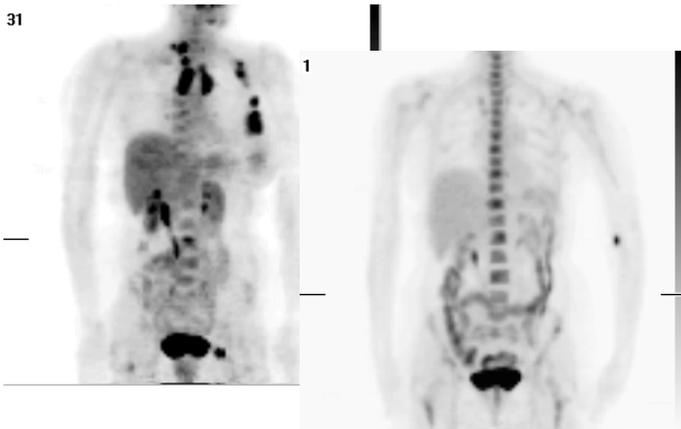
Contexte : Enjeux sociétaux

Développement de nouvelles méthodes d'imagerie pour la recherche clinique et préclinique fondamentale, diagnostique ou thérapeutique

Enjeux cliniques : diagnostic et thérapie

- ✓ Diagnostic précoce (détermination du stade de la maladie)
- ✓ Thérapie ciblée, individualisée et réactive (vecteurs de médicaments, planification et contrôle des traitements, techniques interventionnelles, suivi thérapeutique)
- ✓ Biomatériaux pour la médecine régénérative, l'ingénierie tissulaire ou cellulaire

31



Imagerie moléculaire haute-résolution et haute-sensibilité

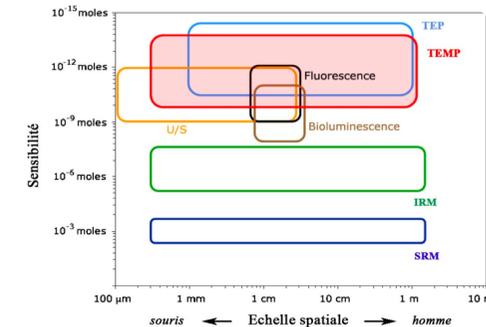
Multimodalité

Thérapie guidée par l'image

Optimisation des protocoles d'analyse et de traitement des images (quantification)

Atouts de l'IN2P3

- ✓ Approche intégrée : de la R&D amont jusqu'au patient
- ✓ Approche multimodale (radio-isotopique, X, optique) et multi-échelle (de la cellule à l'organe)



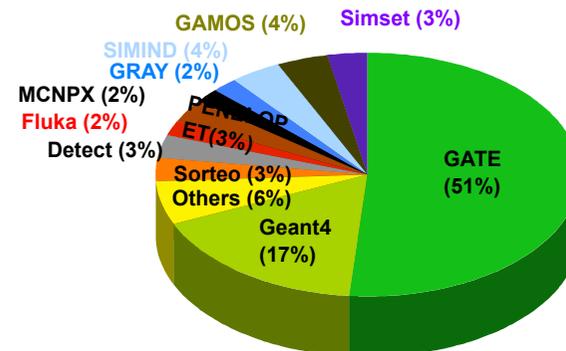
- ✓ Excellence amont : fortes compétences en instrumentation, électronique, modélisation et simulation 20 Chercheurs, 25 ITA, 30 Doct et post Doc
- ✓ Plateforme de simulation de référence (GATE)

Très large contribution de l'IN2P3 (5 laboratoires sur 17, porte parole de la collaboration) et référence mondiale pour la simulation Monte Carlo en TEP et TEMP (~1400 utilisateurs). Etendue récemment à la TDM, l'imagerie optique et la dosimétrie en radiothérapie classique ou par ions et protons (GATE V7).

IOP PUBLISHING PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY
 Phys. Med. Biol. 56 (2011) 881–901 doi:10.1088/0031-9155/56/4/001

GATE V6: a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy

S Jan¹, D Benoit², E Becheva¹, T Carlier^{3,4}, F Cassol⁵, P Descourt⁶, T Frisson⁷, L Grevillot⁷, L Guigues⁷, L Maigne⁸, C Morel⁵, Y Perrot⁸, N Rehfeld³, D Sarrut⁷, D R Schaart⁹, S Stute², U Pietrzyk¹⁰, D Visvikis⁶, N Zahra⁷ and I Buvat²



Stats issues de IEEE MIC 2011

Atouts de l'IN2P3

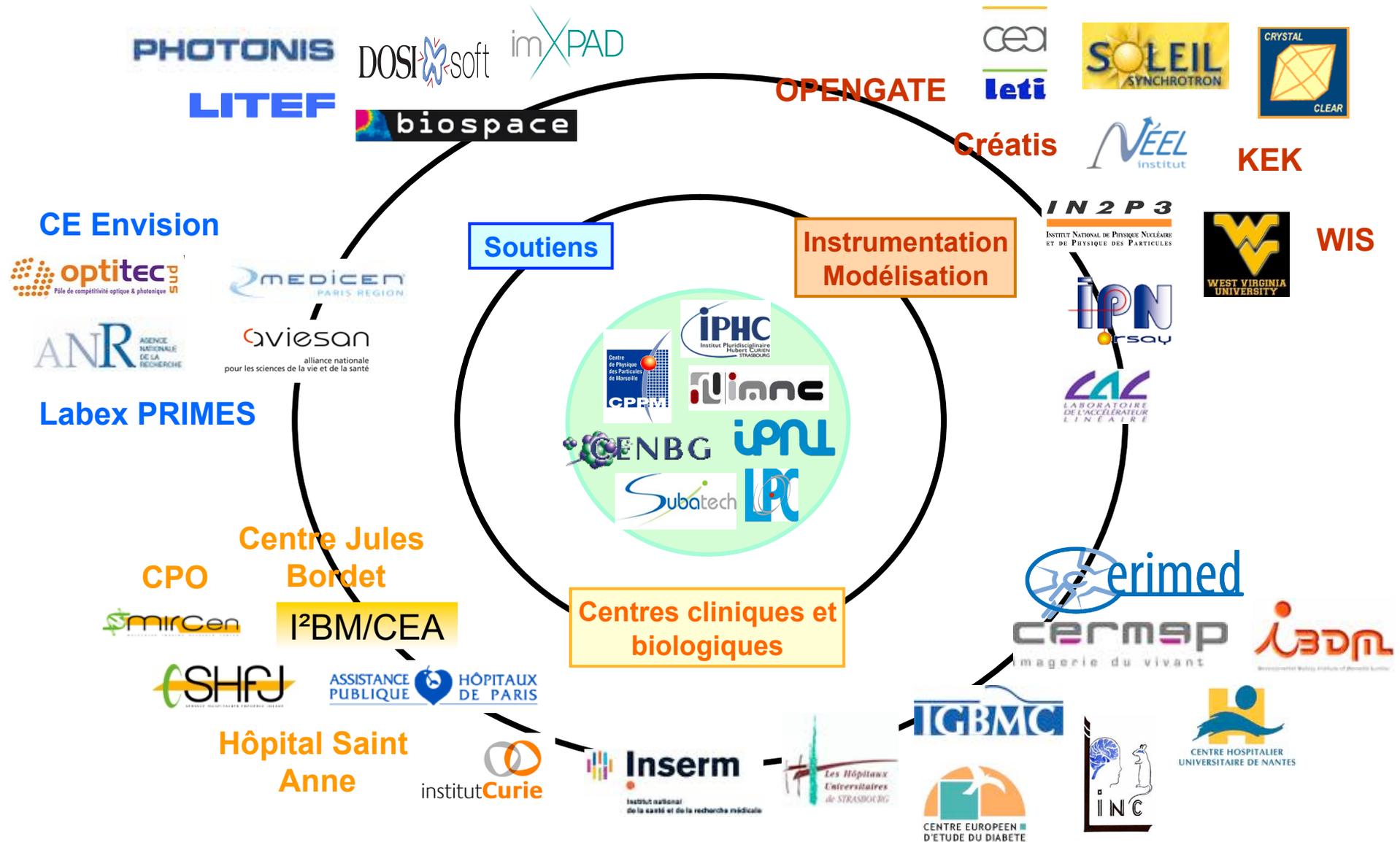
- ✓ **Structuration de l'activité d'imagerie au sein de l'IN2P3**
 - Création du GDR Mi2B
 - Création du laboratoire IMNC et de groupes de recherche (IMABIO à l'IPHC et imXgam au CPPM) dédiés à cette thématique
 - Développement et participation à des pôles de compétence : plateformes AMISSA (IPHC), CERIMED (CPPM) et AIFIRA (CENBG)
 - Création du labex PRIMES (IPNL, LPSC-Grenoble, LPC-Clermont)

- ✓ **Nombreuses synergies au sein du GDR MI2B et de l'IN2P3 (partenariats, contrats ANR communs, valorisation, ...)**
 - ANR PIXSIC (IMNC, CPPM), hGATE (IMNC, IPHC, CPPM) et Gamhadron (IPNL, LPC-Clermont)
 - AAP PhysiCancer QUAPIVI (IPHC-IPNL) et PROTOM (IPHC, IPNL, LPC-Caen)
 - Transfert de détecteurs per-opérateurs vers la société Northorp Gruman LITEF (IMNC-IPHC)

- ✓ **Réseau de collaborations étroites avec des centres cliniques et biologiques**

- ✓ **Reconnaissance internationale et visibilité croissante des activités du GDR dans la politique de restructuration nationale de la thématique (ITS-AVIESAN, France Life Imaging - Grand emprunt)**

Le réseau de collaborations



Les thèmes

P1-1 : R&D Imagerie Clinique

- R&D TEP ambulatoire
- R&D détecteurs liquides pour la tomographie
- R&D photodétecteur

P1-2 : Imagerie per-opératoire

- Chirurgie des cancers du sein
- Chirurgie des tumeurs cérébrales

P1-3 : Imagerie Préclinique

- Plateforme d'imagerie in vivo multimodale
- Tomodensitométrie classique ou par comptage de photons
- Imagerie du petit animal éveillé
- Imagerie TEMP haute résolution et sensibilité
- Imagerie autoradiographique

P1-4 : Modélisation et Calcul

- Plateforme GATE
- Utilisation de Grille de Calcul
- Utilisation d'architectures CPU/GPU

P1-5 : Quantification en Imagerie

- Suivi thérapeutique

P1-6 : Imagerie Chimique

- Imagerie cellulaire des éléments chimiques

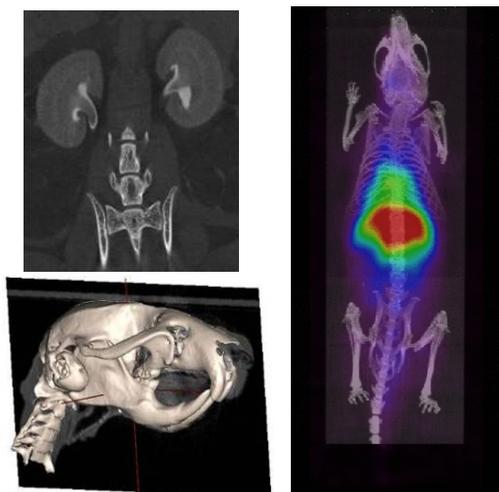
P1-7 : Imagerie par proton

- Tomographie par faisceaux de protons appliquée à la planification de traitement en protonthérapie

Imagerie moléculaire préclinique

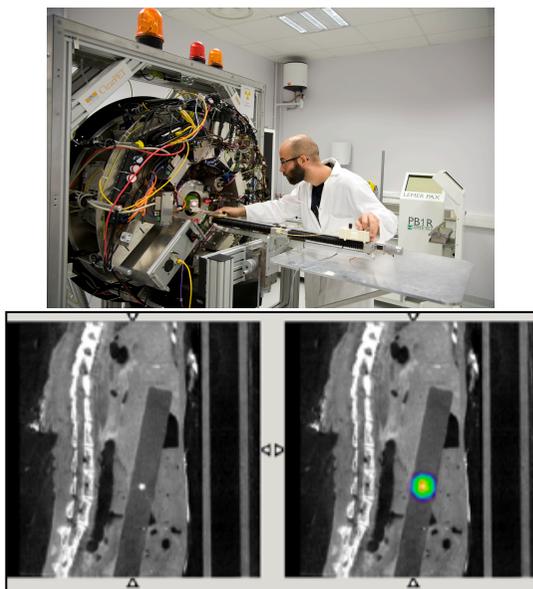
Enjeux : Répondre à la diversité des besoins des études précliniques sur modèles animaux en proposant des solutions d'imagerie dédiées et complémentaires

✓ Plateformes d'imagerie *in vivo* multimodale (TDM, TEMP, TEP, optique)



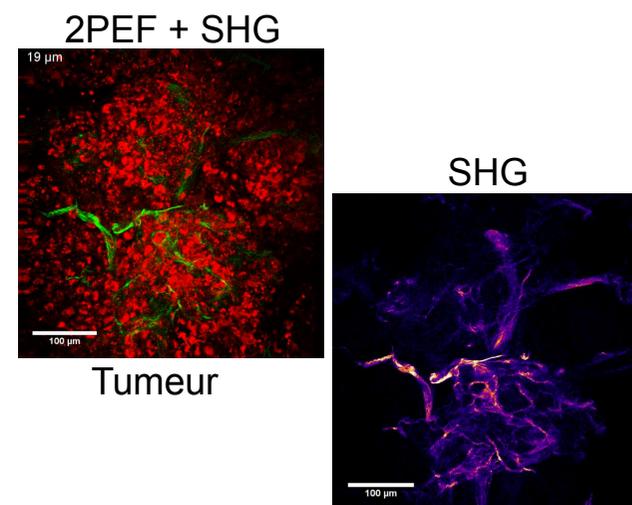
AMISSA (IPHC)

Plateforme TEMP/TDM
séquentielle
(plus de 600 exam./an)
El Bitar et al IEEE TNS 2011



ClearPET/XPAD et PIXSCAN II (CPPM)

Tomographie hybride TEP/TDM simultanée
Plateforme d'irradiation sous faisceau X conique
Nicol et al IEEE NSS/MIC 2009

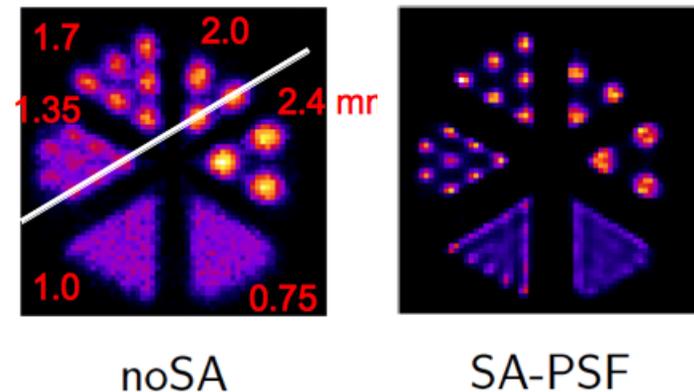
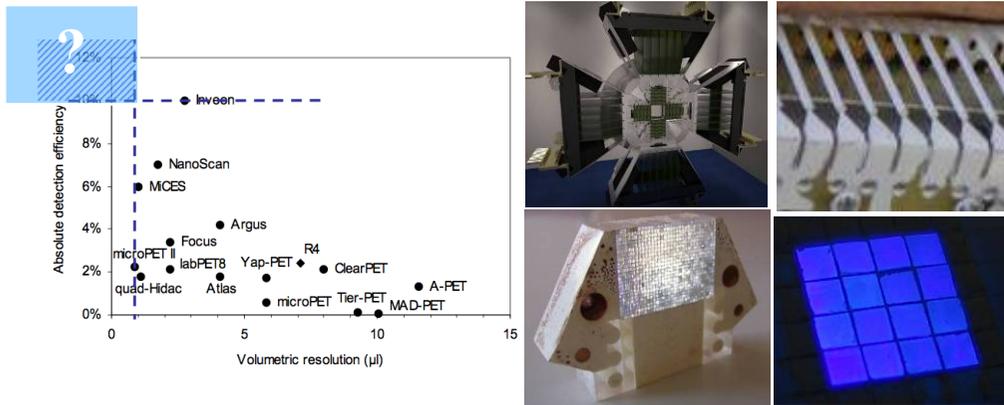


PIMPA (IMNC)

Imagerie multiphotonique en
microscopie optique non-linéaire
Démarrage fin 2013

Imagerie moléculaire préclinique

- ✓ Développement de systèmes précliniques haute performance : μ TEP haute-sensibilité, μ TEMP modulaire et autoradiographie beta haute-résolution
 - μ TEP avec architecture axiale (IPHC) : résolution millimétrique et sensibilité proche de 15%
 - μ TEMP haute sensibilité (IMNC) : collimateur à focales variables



TEP axial (IPHC)

MCP-PMT, H9500, matrices SiPM
 ASIC IMOTEP
 Matrice LYSO:Ce (1,5x1,5x20 mm³)

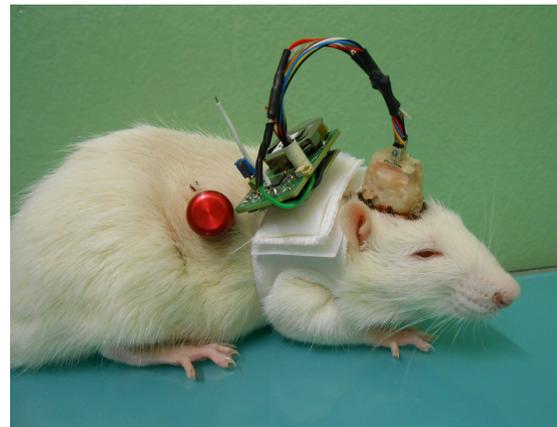
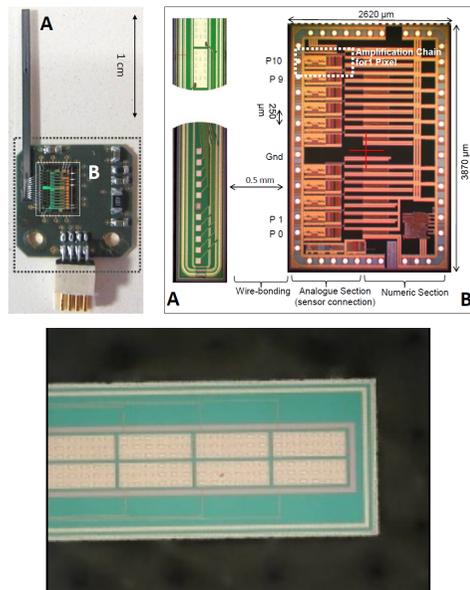
Salvador et al IEEE TNS 2009, 2010

Reconstruction en TEMP avec collimateur en éventail à focales variables (IMNC)

Collaboration CEA-LETI, Biospace

Imagerie moléculaire préclinique

- ✓ Imagerie du petit animal éveillé et libre de ses mouvements : faire le pont entre données moléculaires et comportementales
- *Sonde intracérébrale silicium autonome pour la mesure haute-sensibilité de radiotraceurs chez l'animal vigile (ANR PIXSIC 2009-2012, IMNC-CPPM)*



PIXSIC (CPPM et IMNC)

Brevet CNRS 2007
Benoit et al NIM 2011

Imagerie moléculaire préclinique

✓ Nouvelles modalités d'imagerie et nouvelles approches multimodales

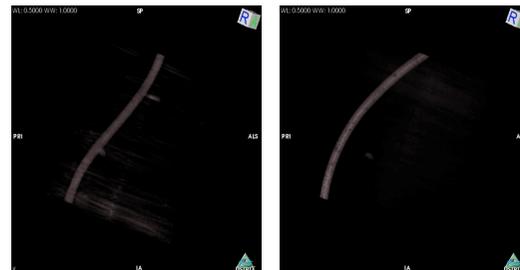
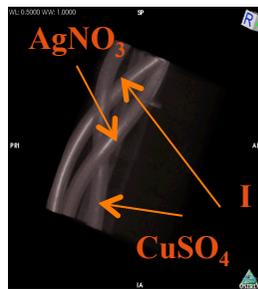
- TDM spectrale faible dose : pixels hybrides pour le comptage et l'analyse spectrale des photons X
- Imagerie TDM/TEMP/optique et imagerie Cerenkov



Scan d'une tarente
Cassol et al IEEE TNS 2013

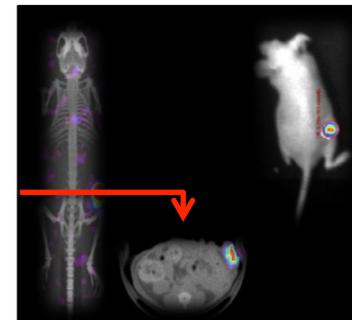
TDM spectrale avec le détecteur XPAD3 (CPPM)

TDM classique

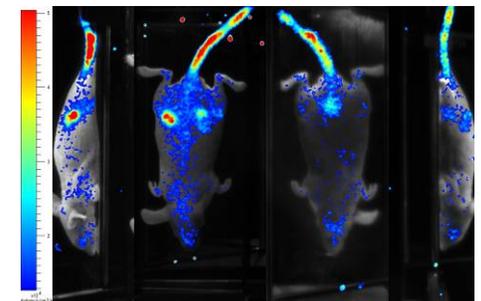


Imagerie au K-edge de l'iode et de l'argent

Imagerie TDM/TEMP/Optique et Cerenkov (IPHC)



Collaborations
Urolead et Biospace



[³²P]phosphoric acid

Imagerie clinique portable

Enjeux : Développer des systèmes d'imagerie clinique portables pour guider la thérapie en cancérologie

- *Systèmes d'imagerie per-opératoire nucléaire (positon et gamma) et optique pour assister l'exérèse des tissus cancéreux (cancer du sein, tumeurs cérébrales)*
- *Système d'imagerie TEP/TDM ambulatoire pour le suivi thérapeutique*

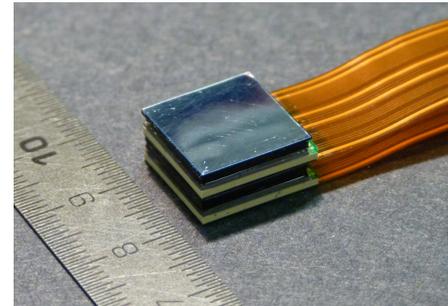
SENOCAM (IPHC)



POCI/TRECAM (IMNC)



SONIM (IMNC)



Imageurs positon per-opératoires

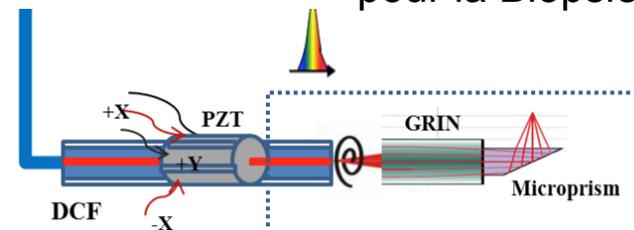
Hudin et al NIM 2012

Evaluation clinique d'imageurs gamma per-opératoires (SENOCAM : 140 patientes, POCI : 160 patientes)

Valorisation industrielle

Mathelin et al Anticancer Research 2008, 2009, J Nucl Med 2007
Kerrou et al J Nucl Med 2011

MEMBO (IMNC) MicroEndoscope Multimodal pour la Biopsie Optique

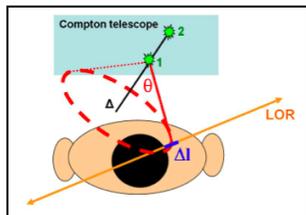


R&D imagerie clinique

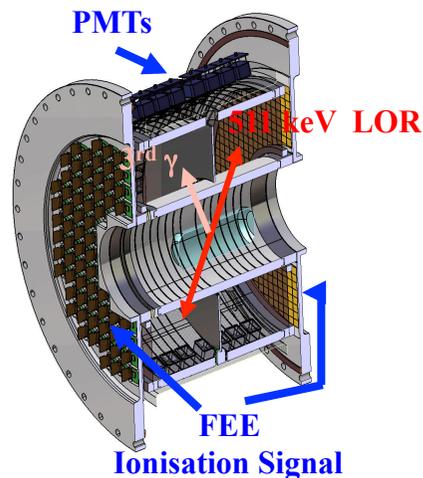
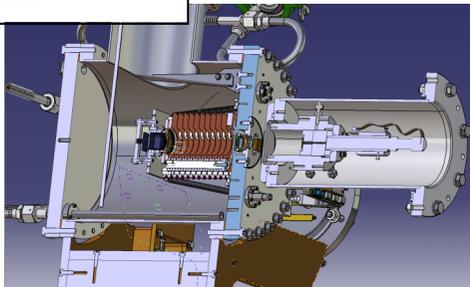
Enjeux : Préparer les futures générations de systèmes d'imagerie en développant des modules de détection innovants basés sur des ruptures technologiques

- *Détecteurs liquides pour la tomographie : télescope Compton au Xénon liquide pour l'imagerie 3γ des émetteurs β^+/γ produits par ARRONAX*
- *Nouveaux photodétecteurs (MCP, SiPM, ...) et électroniques associées pour l'imagerie nucléaire (TEP temps de vol, imagerie per-opératoire, ...)*

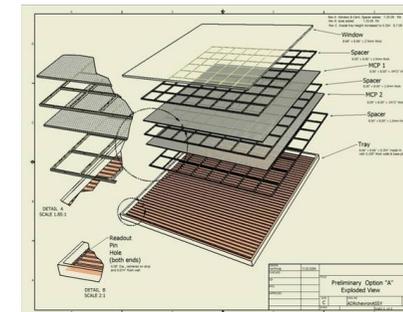
Caméras au xénon liquide XEMIS1 et XEMIS2 (Subatech)



Oger et al,
Duval et al NIM 2012



MCP-PMT (IPHC, LPC-Clermont)



LAPPD Project
(Fermilab, UC)

Brasse et al EEE
TSS 2010

**SIPMED
(LAL-IMNC)**

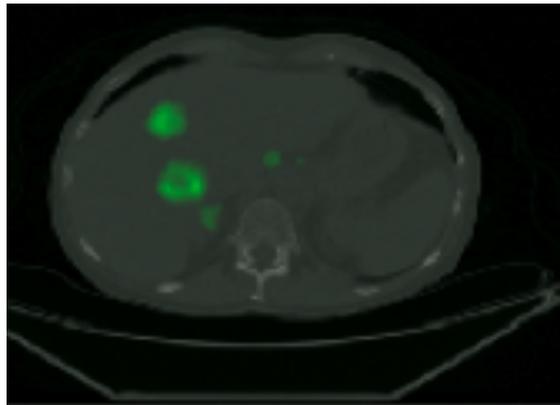


XEMIS1 en test : hautes résolutions énergétique ($\sim 6\%$) et spatiale ($\sim 0.5\text{mm}$)
XEMIS2 en projet : caméra cylindrique pour imagerie du petit animal

Quantification en imagerie nucléaire

Enjeux : Développer de nouvelles méthodes (reconstruction, traitement du signal) pour accéder à des informations nouvelles en imagerie nucléaire

- ✓ Suivi thérapeutique par imagerie TEP/TDM : caractérisation précoce des changements moléculaires tumoraux induits par une thérapie (cancers du sein et colorectaux)
- ✓ Identifier des index à partir des images TEP permettant de prédire la réponse à la thérapie

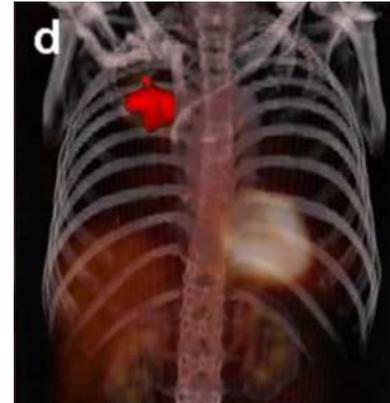


IMNC

Necib et al, SNM 2013
Necib et al J Nucl Med 2011
Buvat et al EJNMMI 2012

Collaboration
Institut Jules Bordet

Identification des non-répondeurs à la thérapie après seulement deux semaines de traitement pour les cancers colorectaux



IMNC

Soussan et al SNM 2013
Maisonobe et al EJNMMI 2012

Collaborations Hôpital
Avicennes, Institut Jules
Bordet

Mise en évidence de la valeur pronostique du volume métabolique et de l'impact de la correction de volume partiel dans l'évaluation précoce de l'efficacité thérapeutique

Imagerie chimique

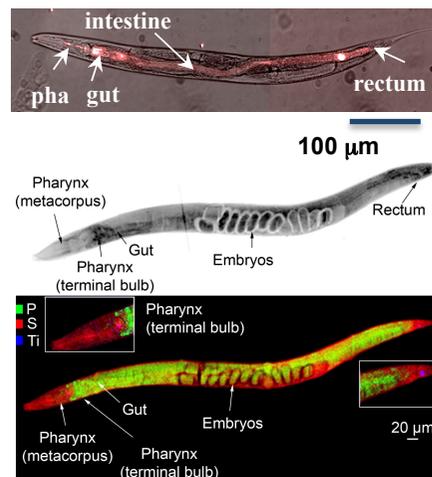
Enjeux : Développer des méthodes d'analyses par faisceau d'ions (2D et tomographie) pour l'imagerie cellulaire des éléments chimiques de la cellule unique à l'organisme

- Plateforme AIFIRA (CENBG) : techniques d'analyses multimodales par microfaisceaux d'ions haute-résolution (PIXE, RBS, STIM, SEM, épifluorescence, ...)
- Métrologie et toxicologie de nanoparticules d'oxydes métalliques : validation *in vitro* pour la thérapie
- Imagerie chimique quantitative à l'interface biocéramiques/tissus vivants (ingénierie tissulaire, substituts osseux) (LPC Clermont)

AIFIRA (CENBG)



Intégration Labex COTE, programmes FP7 SPIRIT et SPRITE et programmes ANR C'NANO

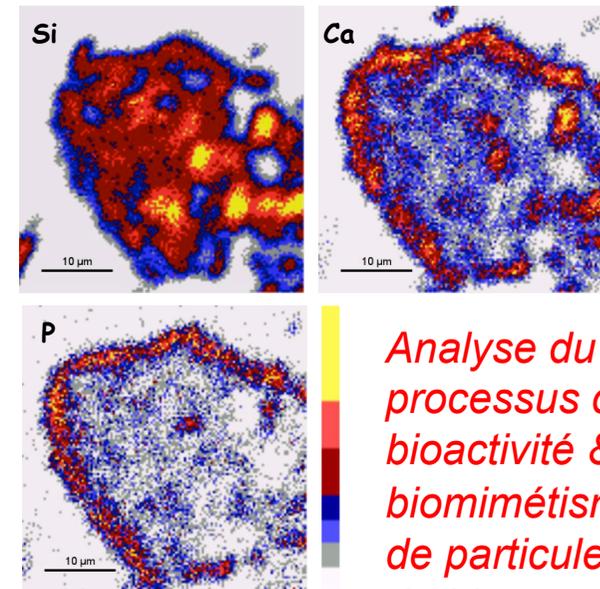


Analyse multimodale nanoparticules fonctionnalisées (CENBG)

Simon M et al Nanotoxicology, 2011

Le Trequesser Q et al Nanotechnology Reviews, 2013

LPC Clermont

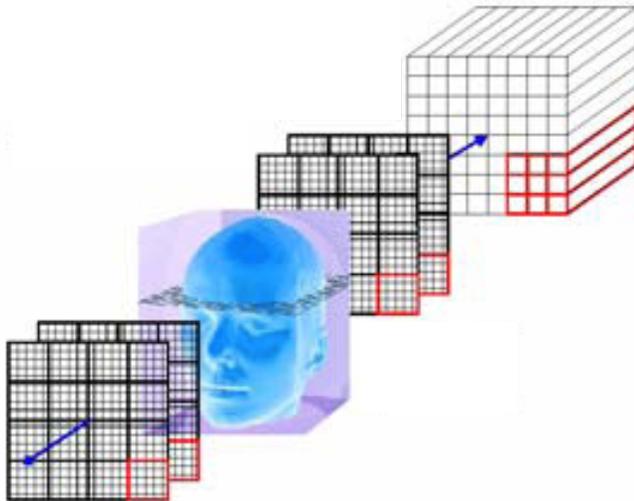


Analyse du processus de bioactivité & biomimétisme de particules de bioverres

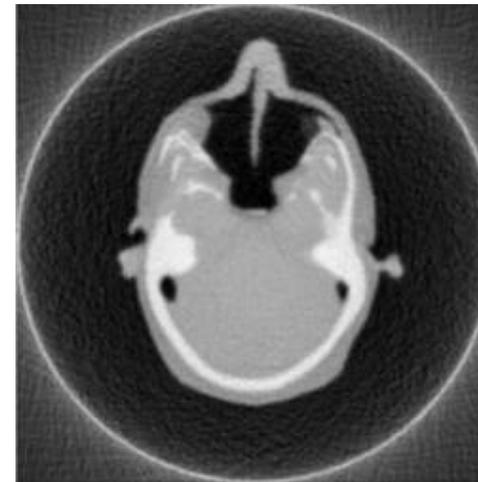
Imagerie par proton

Enjeux : Tomographie par faisceaux de protons pour accéder à la composition chimique des tissus appliquée dans le cadre de la planification de traitement en protonthérapie

- *Résolution sur la mesure du parcours du proton < 3-4% FWHM*
- *Limite intrinsèque imposée sur la mesure du parcours du proton ~1% FWHM*
- *Principaux défis à surmonter pour le calcul du plan de traitement et le suivi de la délivrance de dose : résolution spatiale du trajectographe < 1 mm FWHM, taux d'acquisition > 1 MHz et reconstruction temps-réel (GPU)*



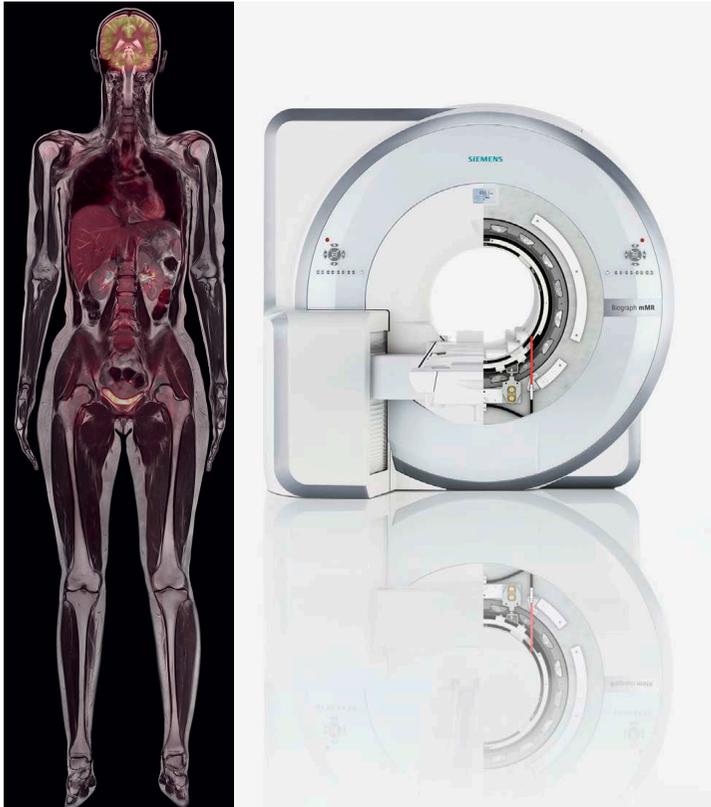
Simulation imagerie de proton (IPHC)



Perspectives : axes fédérateurs

Multimodalité : vers l'acquisition simultanée des modalités TE(M)P/CT, TE(M)P/IRM, TE(M)P/optique (fluorescence, Cerenkov) ...

- Données d'émission corrigées des mouvements physiologiques et de l'atténuation
- Amélioration de la précision de la quantification et du potentiel diagnostique
- Accélération du criblage de nouvelles molécules en imagerie préclinique



Imagerie hybride TEP/IRM simultanée : faut-il s'engager ?

Le GDR MI2B n'est pas impliqué jusqu'ici dans le développement de modules TEP amagnétiques et insensibles au champ magnétique

No killer applications yet... but :

2 installations TEP/IRM prévues en France à Orsay et Lyon

PET/CT was a medical revolution and a technical evolution

MR/PET seems to be a technical revolution and a medical evolution

N.J. Shah, Forschungszentrum-Juelich

Enjeux/perspectives :

- Développement d'un détecteur TEP insensible au champ magnétique
- Précision de la quantification TEP
- Correction d'atténuation à partir des images IRM
- Acquisition simultanée des données TEP et IRM
- Reconstructions TEP corrigées des mouvements physiologiques (respiratoire, cardiaque) déterminés par l'IRM simultanée

Perspectives : axes fédérateurs

TEP temps-de-vol (TOF PET) : franchir la barre des 100ps FWHM en coïncidence (MCP-PMT, cristaux photoniques, détection de la lumière Cerenkov)

- vers la tomographie d'émission sans reconstruction
- amélioration de la sensibilité (rapport signal/bruit)

CT spectral : détecteurs à comptage de photons (pixels hybrides, technologies 3D, capteurs de haute densité (CdTe, CZT, AsGa))

- première modalité intrinsèquement anatomique et fonctionnelle simultanée
- réduction de la dose en radiologie interventionnelle et correction intrinsèque des mouvements du patient
- amélioration du contraste par rapport à l'intégration de charges
- imagerie au K-edge simultanée de plusieurs agents de contraste marquant par exemple l'activité tumorale et la perfusion

Imagerie miniaturisée : dispositifs de détection miniaturisés (capteurs silicium, électronique intégrée) pour les applications cliniques et précliniques

- systèmes d'endoscopie multimodale pour la chirurgie cancéreuse
- sonde intracérébrale télémétrique pour l'imagerie préclinique comportementale
- dispositifs ambulatoires pour le suivi thérapeutique au lit du patient (thérapie par radionucléides, chimiothérapie)

Perspectives : axes fédérateurs

Imagerie par proton : Groupe de réflexion pCT du GDR MI2B
(LPC-Caen, LPC-Clermont, IPNL(+ Créatis), IPHC, CPPM, CAL-Nice)

- analyse de l'état de l'art + travaux de simulation (IPHC, IPNL) pour comprendre s'il est possible d'aller au delà
- collecte d'une expression d'intérêt motivée de la part des thérapeutes et physiciens médicaux
- en cas d'analyse favorable, préparation d'une lettre d'intention pour le CS de l'IN2P3, puis rédaction d'un TDR dans les 2 ans suivant approbation par le CS

Plateforme GATE: faire de GATE la première plateforme de modélisation théranostique
(projet tGATE)

- simulation multi-échelle/multi-physique : gestion d'objets et de processus physiques du micro au macro
- multimodalité, processus dynamique en imagerie et thérapie : nanoparticules et agents théranostiques
- simulations hybrides : Monte Carlo et analytique

Imagerie chimique : développer des outils 2D et 3D de micro-imagerie

- Imagerie multi-échelle et multi-modale de la cellule unique à l'organisme