

Les Savanturiers

En mission avec les scientifiques du CEA

n°13

Le corps en images

Est-il possible de voir notre cerveau penser ? Comment bat notre cœur ? Comment agissent les médicaments ? Peut-on suivre l'évolution des maladies ? Pour répondre à ces questions, les **chercheurs** utilisent et développent des techniques d'imagerie médicale de plus en plus précises.

Sommaire :



La TEP, du cyclotron à l'analyse

Pages 4-5



Une IRM à la loupe

Pages 6-7



Quiz

Page 8

Examen de tomographie par émission de positons au Service hospitalier Frédéric Joliot.

Les différentes techniques d'imagerie médicale

L'imagerie médicale est une discipline née il y a à peine plus d'un siècle. En 120 ans, elle a bénéficié des progrès de la médecine, des connaissances accumulées en sciences du vivant et des avancées technologiques en physique, en chimie, en informatique. Grâce aux différentes techniques mises au point, il est désormais possible de voir un organe, et même de le voir fonctionner, grâce à des images fixes ou animées. Le diagnostic précoce, la thérapie et son suivi chez les patients ont ainsi fait des pas de géant.

Comment voir à l'intérieur du corps humain ?

Rayons X

1896 : Découverte des rayons X par le physicien allemand Wilhelm Röntgen (Prix Nobel de physique en 1901). L'usage des rayons X pour le diagnostic médical se répand dans le monde entier. En France, le médecin Antoine Bécclère installe le premier service de radiologie à l'hôpital Tenon, en 1897.

1914-1918 : Au cours de la première guerre mondiale, Marie Curie met en place des voitures radiologiques (les « petites Curie ») pour aider les chirurgiens à repérer les éclats d'obus dans le corps des soldats.



1972 : Les recherches parallèles d'Allan Cormak, physicien sud-africain, et de Godfrey Hounsfield, ingénieur britannique, aboutissent à la conception du scanner X (Prix Nobel de médecine en 1979).

Radioéléments

1896 : Henri Becquerel, physicien français, découvre que l'uranium émet des rayonnements invisibles, différents des rayons X. Pierre et Marie Curie nomment ce phénomène radioactivité (Tous trois sont Prix Nobel de Physique en 1903, pour la découverte de la radioactivité naturelle).

1930 : Ernest Orlando Lawrence, physicien américain, met au point un accélérateur électromagnétique de haute-fréquence, précurseur des cyclotrons (accélérateurs de particules utilisés pour la production d'isotopes radioactifs).

1934 - Les scientifiques français Irène et Frédéric Joliot-Curie découvrent la radioactivité artificielle (Prix Nobel de physique en 1935). Ils estiment que les radioéléments pourront être utilisés comme traceurs de nombreuses fonctions de l'organisme.

1935 - George de Hevesy, chimiste hongrois, (Prix Nobel de physique en 1943) étudie la circulation sanguine grâce à une solution de phosphate de sodium radioactif ; le principe de l'imagerie fonctionnelle et moléculaire est posé.

1942 : Le scientifique américain Joseph Gilbert Hamilton utilise de l'iode et du potassium radioactif pour de premières applications thérapeutiques.

1958 : Le Service hospitalier Frédéric Joliot est créé au CEA pour développer les applications médicales des isotopes radioactifs.

1960-1970 : Mise au point des premiers tomographes à émission de positons (TEP), au laboratoire de recherche en physique au Massachusetts General Hospital ; avant une utilisation plus étendue en milieu hospitaliers dans les années 1990.



Examen de tomographie par émission de positons au Service hospitalier Frédéric Joliot.

Magnétisme

1946 : Les physiciens Edward Mills Purcell, américain, et Felix Bloch, suisse, découvrent la résonance magnétique nucléaire, à la base de la spectroscopie RMN (Prix Nobel de physique en 1952 pour la découverte des méthodes de mesure liées).

1970 : Développement des premiers magnéto-encéphalographes.

1973-1977 : Les travaux simultanés de Paul Lauterbur, chimiste américain et Peter Mansfields, physicien britannique, donnent naissance aux premiers appareils d'imagerie par résonance magnétique (Prix Nobel de médecine en 2003).



« En médecine nucléaire, ces 15 dernières années, la TEP a profondément amélioré la prise en charge des patients atteints de cancer. »

Docteur Badia Helal
Chef de service au SHFJ - Médecin spécialiste en médecine nucléaire et endocrinologie

Le Service hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ) est une unité de médecine nucléaire couplée à un service de recherche, implantés au centre hospitalier Essonne Nord. Des explorations fonctionnelles atraumatiques de divers organes y sont pratiquées, pour le diagnostic et la recherche clinique en **oncologie** et en **neurologie** principalement.

Les Savanturiers : Qu'est-ce que la médecine nucléaire ?

Docteur Badia Helal : La médecine nucléaire permet de faire de l'imagerie diagnostique. On distingue deux méthodes, l'une utilisant des émetteurs gamma et l'autre basée sur les émetteurs de positons. Quelle que soit la technique, on injecte une molécule marquée par un atome radioactif qui a une affinité particulière pour un organe et sera détectée par une caméra. Une des grandes applications de

l'imagerie moléculaire est la cancérologie pour le bilan diagnostique, le bilan d'extension, le suivi thérapeutique et le bilan des récidives. D'autres pathologies que le cancer sont étudiées, maladies neurodégénératives (la maladie d'Alzheimer par exemple), maladies cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques.

Comment procédez-vous ?

Le Service hospitalier Frédéric Joliot est organisé ainsi : un cyclotron produit des isotopes radioactifs émetteurs de positons ; les molécules d'intérêt sont synthétisées puis marquées dans un laboratoire de radiochimie ; elles sont ensuite contrôlées avant d'être injectées au patient. Le fluor 18 est l'un des marqueurs le plus utilisé car sa durée de demi-vie est de 2 h ; il y a aussi le carbone 11, mais sa demi-vie plus brève (20 min) ne permet de l'utiliser que là où il a été produit.

Qu'apporte la TEP ?

C'est une méthode d'imagerie très importante ; elle permet d'étudier les différents **métabolismes** des glucides, des acides gras, des acides aminés et sa bonne résolution permet de voir des tumeurs de petite taille. Elle permet aussi de voir comment fonctionne un organe. En médecine nucléaire, les progrès ont été spectaculaires depuis l'utilisation des TEP. A l'heure actuelle, les camé-

ras TEP, toutes couplées à un scanner X, permettent de superposer les images fonctionnelles de TEP aux images anatomiques du scanner X. Depuis peu, des systèmes multimodaux TEP-IRM ont vu le jour. Le SHFJ est équipé d'un tel système depuis juillet 2015, c'est le troisième en France à ce jour.

Comment est structuré votre service ?

Le service est composé d'une unité de médecine nucléaire diagnostique, composée de médecins, manipulateurs radio, infirmières, aides-soignants, accueillant des patients adressés par leur généraliste ou spécialiste. Il comprend aussi une unité de recherche biomédicale dans plusieurs domaines : pathologies neurodégénératives, cancérologie, pharmacologie (cinétique et devenir de certains médicaments), comprenant des chercheurs en chimie, radiochimie, physique, pharmacologie, biologie et des médecins.

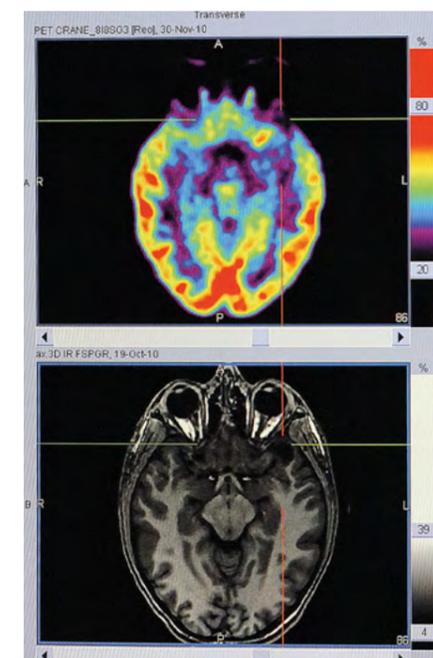
Formation :

- Bac S
- Faculté de médecine
- 6 ans de spécialisation en endocrinologie et médecine nucléaire
- Master en physique et traitement d'images

Des images plus précises, de nouvelles applications médicales

L'imagerie médicale s'appuie sur des modalités variées, sous tendues par une « physique » différente. Les ondes ultrasonores permettent les échographies. La radiologie et le scanner sont basés sur l'utilisation de rayons X. La scintigraphie et la tomographie par émission de **positons** utilisent les propriétés radioactives des atomes. Enfin, le champ magnétique et les propriétés de certains noyaux comme l'hydrogène, le fer ou le carbone permettent l'imagerie par résonance magnétique et les ondes électromagnétiques les examens MEG (magnéto-encéphalographie).

Parmi toutes les méthodes d'imagerie médicale, réalisées *in vivo* et de manière non-invasive, certaines sont purement anatomiques (l'examen permet de localiser les organes, les **tumeurs**...), d'autres purement fonctionnelles (c'est le fonctionnement des organes qui est étudié). Elles sont souvent complémentaires.



Lexique :

Endocrinologie : Spécialité des glandes endocrines (hormones).

Métabolisme : Ensemble des réactions chimiques qui se déroulent au sein d'un organisme vivant.

Oncologie : Synonyme de cancérologie.

Positon : Antiparticule de l'électron, ayant la même masse mais de charge électrique opposée. Des positons sont produits lors de réactions de désintégration de noyaux possédant un excédent de protons.

Tumeur : Croissance cellulaire focalisée anormale, pouvant être de type bénin ou malin (quand il s'agit d'une tumeur maligne, on parle de cancer).

Un examen TEP, du cyclotron à l'analyse

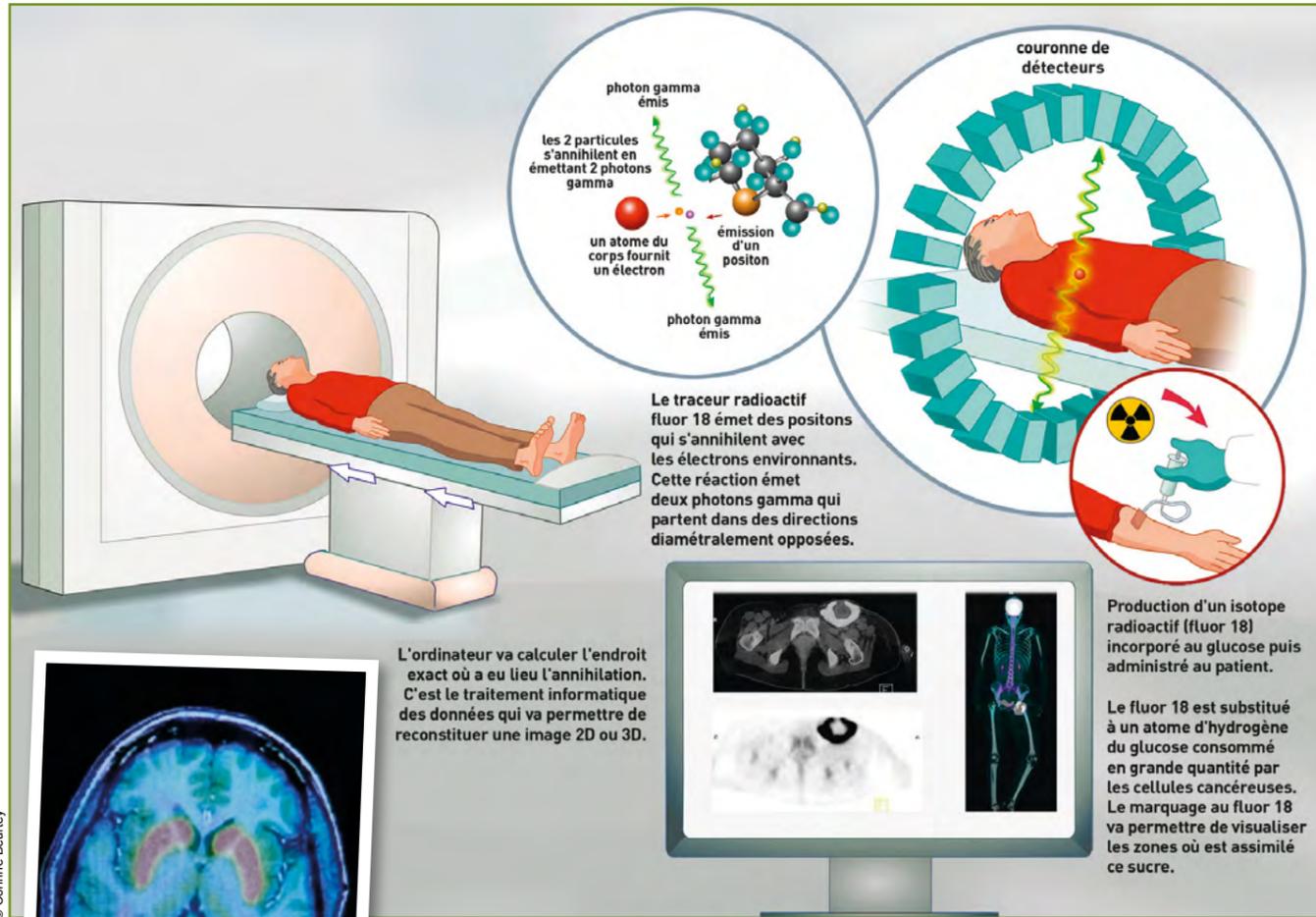


Image fonctionnelle du cerveau obtenue par TEP. Outre l'exploration du cerveau, cette technique est utilisée pour les explorations en cardiologie, en psychiatrie et en oncologie. Les examens durent environ 30 minutes.

Molécules « marquées »

Une molécule est « marquée », c'est-à-dire combinée à un émetteur gamma (iode 123, technétium 99m) ou des émetteurs de positons (fluor 18 et carbone 11), spécifiquement choisis en fonction du phénomène biologique étudié. Ce traceur, injecté au patient, va s'accumuler dans l'organe cible et émettre des rayonnements gamma (détectés par une gamma caméra) ou des positons. Les positons sont détectés indirectement par l'intermédiaire des photons gamma issus de l'annihilation du positon dans la matière. Une fois détecté, ce rayonnement permet de construire une image révélatrice de l'activité métabolique ou moléculaire d'un organe.

En cancérologie par exemple, les examens TEP corps entier permettent de faire le diagnostic (recherche de tumeurs et des **métastases**) et le suivi thérapeutique. Comme les tumeurs cancéreuses consomment du glucose pour se développer, on injecte au patient un

analogue du glucose marqué au fluor 18, le fluorodésoxyglucose (18F-FDG), pour les localiser. Cette technique est aussi utilisée pour analyser l'activité cérébrale (fonctions **cognitives**, neurologie, maladies **neurodégénératives** et psychiatrie).

Précautions d'utilisation

Pour être utilisables en médecine, les radioéléments doivent :

- Délivrer une dose d'irradiation la plus faible possible,
- Avoir une durée de vie courte dans l'organisme,
- Emettre un rayonnement qui soit décelable à l'extérieur du corps.

Par exemple, la période de l'iode 123 est de 13 h, celle du fluor 18 est de 109 min, du technétium 99m de 6 h.

Les radiopharmaceutiques

Ils sont composés de deux éléments : une molécule qui cible un processus physiologique, comme par exemple le métabolisme du glucose, et un radioélément. Ces derniers, ayant une vie courte, doivent être produits à proximité du système d'imagerie, dans un cyclotron. Puis, au laboratoire de radiochimie, ils sont incorporés aux molécules dans des enceintes blindées, et enfin injectés au patient.

Recherche de molécules



Essais avec des éléments non-radioactifs

Mise au point de radio-marquage



Production de radioélément en cyclotron

Synthèse par automates en enceintes blindées



Injection avant examen

Positionnement du patient dans la caméra



« Cela a demandé 3 ans pour mettre au point un nouveau radiopharmaceutique... avant le premier essai sur 10 patients, dont les résultats sont assez spectaculaires »

Louisa Barré
Radiochimiste spécialisée TEP

Le centre Cycéron de Caen est dédié à l'imagerie moléculaire pour les recherches biomédicales, principalement dans le domaine des neurosciences et de l'oncologie.

Les Savanturiers : Dans quel cadre travaillez-vous ?

Louisa Barré : Des radioéléments (atomes radioactifs) sont produits dans des cyclotrons ou des générateurs, le radiochimiste doit les intégrer dans des molécules d'intérêt afin d'obtenir un radiopharmaceutique. Nous travaillons sur ceux utilisés en neurosciences (par exemple la maladie d'Alzheimer) ou en oncologie, pour cibler un organe malade et ainsi aider au diagnostic.

Dans la plate-forme Cycéron d'imagerie médicale se côtoient des physiciens, chimistes, pharmaciens, biologistes et médecins. Le radiochimiste ne peut décider seul quelle cible étudier ; il répond aux demandes des biologistes et médecins à qui il manque un outil diagnostic, en développant des méthodes d'incorporation les plus rapides possibles.

Pouvez-vous décrire un exemple de vos recherches ?

Récemment, à la demande d'un médecin, nous avons développé un nouveau radiopharmaceutique comme outil de diagnostic spécifique de certains sous-types de **lymphomes**. En effet, la

molécule de référence (fluorodésoxyglucose) ne donnait pas les résultats escomptés. Cela a demandé 3 ans pour mettre au point ce nouveau radiopharmaceutique, puis nous l'avons validé en pré-clinique sur des modèles animaux, avons établi sa toxicologie et évalué sa dosimétrie, avant le premier essai sur 10 patients, dont les résultats sont assez spectaculaires ! Nous pensons proposer notre composé pour d'autres sous-types de lymphomes, par exemple les **glioblastomes** cérébraux que les neurochirurgiens ont du mal à distinguer d'un lymphome. Un autre exemple ?

Dans le cas précédent, nous n'avons rien inventé sur la structure de la molécule ; il nous fallait remplacer le fluor par du fluor radioactif. Parfois, il nous faut développer des molécules spécifiques, en collaboration avec des bibliothèques et des laboratoires de pharmacie, et les tester *in vitro* avant de les marquer sans les dénaturer. Puis viennent les étapes de validation, toxicologie, dosimétrie...

Quelles sont les finalités d'un radiopharmaceutique ?

En plus du diagnostic, un radiopharmaceutique sert au suivi thérapeutique, par injection d'une molécule qui trace spécifiquement une tumeur avant, pendant et après traitement. Cela permet de suivre sa régression, de réviser le diagnostic en discriminant les tumeurs non-cancéreuses, de changer ou d'adapter le traitement.

Formation :

- Bac S
- Ecole ingénieurs Chimie - ENSI Caen
- Post-doc au SHFJ Hôpital d'Orsay

Lexique :

Cognitif : Les fonctions cognitives sont la perception, le langage, la mémoire, le raisonnement, la décision, le mouvement...

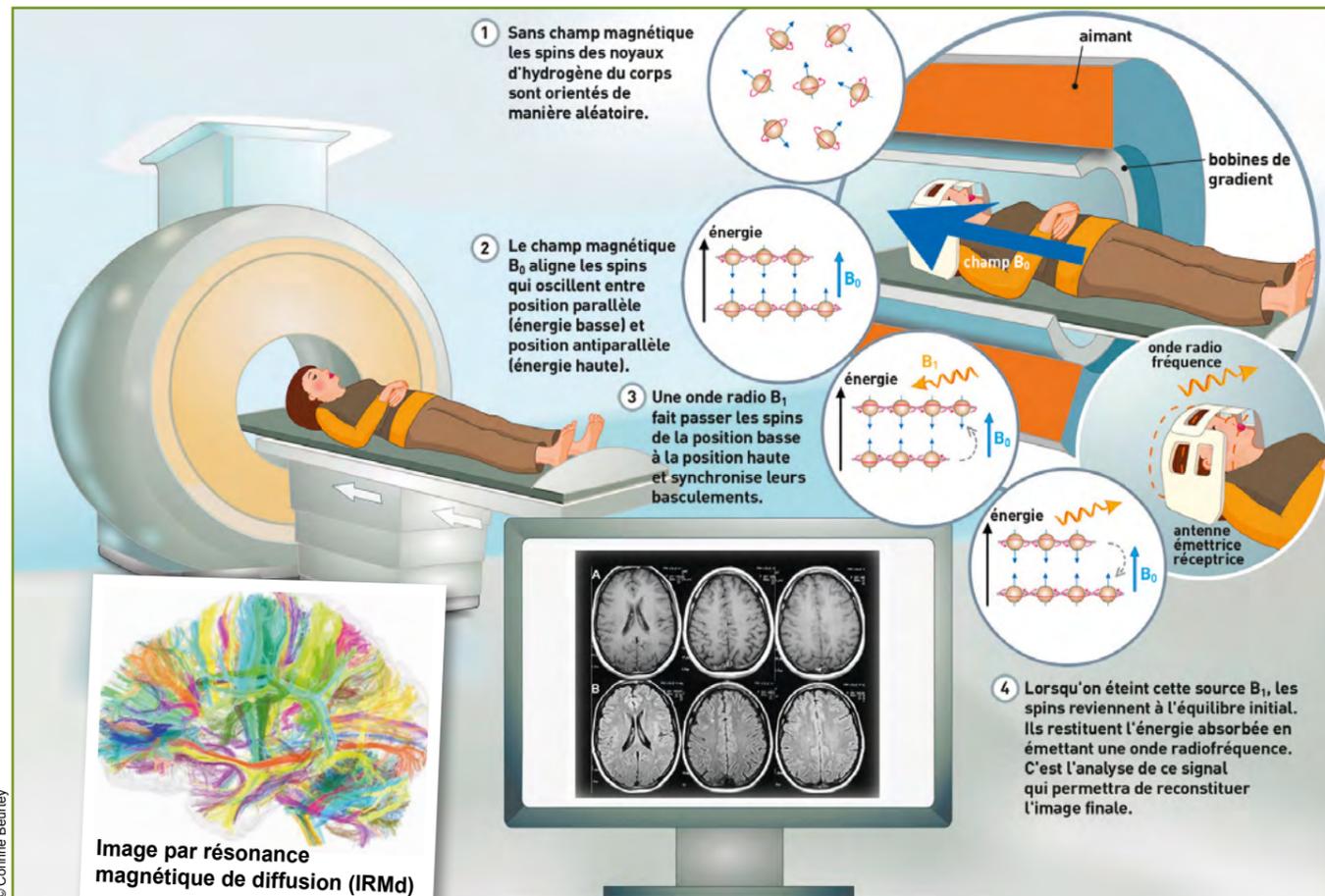
Glioblastome : Tumeur du cerveau la plus fréquente et la plus agressive.

Lymphome : Cancer des ganglions, il touche le système lymphatique (moelle osseuse, rate...) qui assure la défense immunitaire de l'organisme.

Métastase : Migration de cellules tumorales à distance du site initialement atteint, par voie sanguine ou lymphatique.

Neurodégénération : Détérioration du fonctionnement des cellules nerveuses, en particulier les neurones, pouvant conduire à leur mort. Les maladies de Huntington, Parkinson, Alzheimer... sont des pathologies neurodégénératives.

Un examen IRM à la loupe



© Corinne Beauray



« L'imagerie a permis de mettre en évidence que le cerveau se développe jusqu'à 25 ans au moins... »

Docteur Lucie Hertz-Pannier
Pédiatre et spécialiste en radiologie

NeuroSpin est un centre de neuro-imagerie cérébrale par résonance magnétique nucléaire en champ intense.

Les Savanturiers : Quelle est votre mission à NeuroSpin ?

Docteur Lucie Hertz-Pannier : J'essaie de faire progresser la recherche clinique en utilisant les méthodes de neuro-imagerie pour tenter de comprendre le développement du cerveau chez l'enfant normal, mais aussi les conséquences de maladies cérébrales. Je m'occupe d'enfants de maternelle aux pré-adolescents ; mais à NeuroSpin, nous étudions des enfants âgés de 3 mois à 18 ans. L'imagerie a aussi permis de mettre en évidence que le cerveau se développe jusqu'à, au moins, 25 ans ; certaines parties n'arrivent à maturation qu'à 30 ou 35 ans !

Pouvez-vous nous expliquer un de vos sujets d'étude ?

Tant que le cerveau est en construction, il est capable de s'adapter s'il arrive un problème particulier. Avec des collègues neuropédiatres, nous avons suivi une cohorte d'enfants ayant eu un accident vasculaire autour de la naissance, chacun d'eux présentant une lésion focale à un endroit de son cerveau. Une dizaine d'années après, certains vont très bien, d'autres ont des difficultés cognitives (d'apprentissage) ou motrices ; mais de toute façon ils présentent moins de séquelles qu'un adulte ! On essaie de comprendre, grâce à l'imagerie, ces différences en terme de plasticité cérébrale. Un programme de recherche, c'est 10 % d'acquisition et 90 % d'analyse. Les manipulations sont longues avec des enfants, de 10 min avec des bébés à 1 heure pour les plus grands ; on leur propose aussi des tests neurologiques et psychomoteurs complémentaires.

Qu'apporte l'IRM dans vos recherches ?
L'IRM est une technique qui fait des images extrêmement précises et très diversifiées, sans effet indésirable, qui peut donc être utilisée chez tous les enfants et à tout âge. Ainsi, pour faire pro-

gresser les connaissances, nous avons été au CEA, les premiers à étudier des bébés sains en IRM ; cela a permis de faire des comparaisons avec d'autres enfants ayant eu un AVC à la naissance. L'IRM permet de voir les formes du cerveau, ses circonvolutions, ses sillons... qui disent quelque chose sur son fonctionnement, propre à chacun. L'imagerie de diffusion (technique inventée il y a 18 ans seulement) permet d'étudier la microstructure du cerveau, les « autoroutes de l'information » entre les régions neuronales. Le fonctionnement du cerveau se révèle au travers d'exercices proposés au patient dans la machine ; c'est l'IRM fonctionnelle. On peut ainsi comprendre la motricité, l'apprentissage des langues et de la lecture... Enfin, en simplifiant, on peut dire que le cerveau est constitué d'eau, d'électricité et de chimie ; molécules que l'on peut étudier grâce à l'IRM spectroscopique.

Formation :

- Bac S
- Faculté de médecine
- Thèse en neuro-imagerie pédiatrique aux Etats-Unis

Comment ça marche ?

Le patient est placé dans un champ magnétique puissant (de 1,5 et 3 **teslas**). Les noyaux d'hydrogène présents dans son corps s'alignent comme des boussoles. L'envoi d'une onde radiofréquence excite ces noyaux, qui entrent en résonance. Lorsque l'onde est arrêtée, les atomes reviennent à l'équilibre, en émettant une autre onde qui sera alors détectée et analysée, permettant de reconstituer l'image de l'organe observé. Avec une résolution spatiale exceptionnelle, l'imagerie par résonance magnétique est un outil non-traumatique puissant de diagnostic et de recherche neurobiologique. Quand nous parlons, lisons, pensons... certaines aires du cerveau s'activent,

entraînant une surconsommation d'oxygène, satisfaite par un apport plus massif associé à une augmentation du flux sanguin de la région. Détecter la molécule de **désoxyhémoglobine**, chargée ou non en oxygène, permet de suivre en direct l'activité cérébrale et de la cartographier. L'IRM fonctionnelle est loin d'avoir atteint ses limites : en augmentant le champ magnétique des aimants (passant de 1,5 à 3,7 et bientôt 11,7 T), les chercheurs gagnent un facteur 5 à 10 dans la précision des images. Ils peuvent ainsi étudier le fonctionnement du cerveau à l'échelle de quelques centaines ou milliers de neurones (et non plus de millions).



© PF Grosjean/CEA

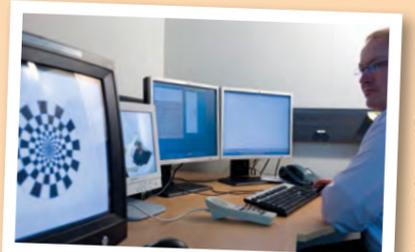
La MEG

La magnéto-encéphalographie (MEG) est une méthode d'imagerie basée sur l'enregistrement de l'activité électromagnétique des neurones et des nerfs. Elle est principalement exploitée pour suivre l'activité cérébrale. Pas moins de 300 capteurs, sensibles à des champs magnétiques du femtoTesla (10^{-15} T), enregistrent en

continu ces champs magnétiques. Par reconstruction inverse, l'activité cérébrale est repérée dans l'espace (quelques millimètres) et le temps (milliseconde), permettant aux chercheurs de comprendre la dynamique du traitement de l'information, les phénomènes **subliminaux** et ceux liés à la conscience.



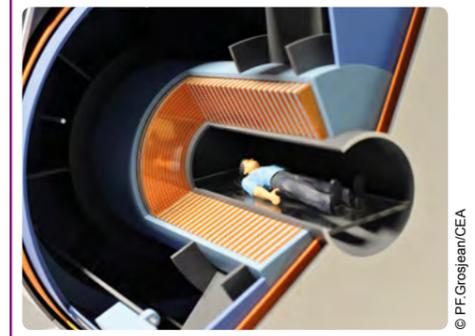
Préparation d'un volontaire et examen MEG.



© Photos : P. Stroppa/CEA

News

Arrivée d'Iseult



Le transport de l'aimant supraconducteur Iseult, qui équipera la nouvelle machine d'IRM de 11,7 T installée à NeuroSpin, est prévu courant 2016. Malgré ses proportions impressionnantes : 150 tonnes, 9 m de long pour 5 m de large et de haut, c'est un colis fragile qui doit parcourir un long chemin. Le trajet Belfort-Strasbourg-Anvers-Rouen-Corbeil-Saclay se fera par voies routière, fluviale et maritime, pendant 40 jours !



Lexique :

Champ intense : Champ magnétique supérieur à 1,5 T, l'intensité du champ magnétique des IRM les plus couramment répandus dans les hôpitaux en France.

Désoxyhémoglobine : Hémoglobine non liée à de l'oxygène.

Subliminal : Information enregistrée par le cerveau sans que l'on en ait conscience.

Tesla : Unité de mesure de l'induction électromagnétique. 1 tesla est équivalent à 20 000 fois l'intensité du champ magnétique terrestre.

