

# L'IMAGERIE MÉDICALE

- Principes et outils
- Quelles applications biomédicales ?
- Quelles innovations ?



# Sommaire



## Introduction 03



## Principes et outils 04-12

Rayons X	05
Imagerie nucléaire d'émission	06
Imagerie par résonance magnétique	09
Magnéto-encéphalographie et électro-encéphalographie	10
Ultrasons	12



## Infographies I à VIII

La radiographie	I
La tomographie par émission de positons	II
L'IRM anatomique	III
L'IRM fonctionnelle	IV
L'IRM de diffusion	V
La magnéto-encéphalographie	VI
L'électro-encéphalographie	VII
L'échographie ultrasonore	VIII



## Quelles applications biomédicales ?

13-18

Neurologie et psychiatrie	14
Sciences cognitives	16
Oncologie	18



## Quelles innovations ?

19-23

Du côté des thérapies	20
Du côté des technologies	22
Traitements des données et analyse des images - Big data	23

Photo de couverture : Principaux faisceaux de fibres du cerveau vus par IRM de diffusion. © D. Duclap, B. Schmitt, A. Lebois, P. Guevara, D. Le Bihan, J.-F. Mangin, C. Poupon/CEA-NeuroSpin

Petit visuel : Caméra haute résolution de tomographie par émission de positons. © P. Stroppa/CEA

Réalisation : Agence Gimmik – Janvier 2017

# Introduction



L'imagerie médicale est née il y a à peine plus de cent ans. Aujourd'hui, les techniques d'imagerie sont nombreuses, souvent complémentaires. Elles ont été développées à partir de grandes découvertes de la physique du XX<sup>e</sup> siècle : les rayons X et les ondes radio, la radioactivité naturelle et artificielle et enfin les propriétés magnétiques des noyaux et des atomes. Elles s'appuient sur les progrès de la médecine et les avancées en physique, chimie, mathématiques appliquées et informatique.

L'imagerie médicale ne cesse d'évoluer et de se perfectionner en utilisant des technologies novatrices de plus en plus précises et performantes. Il est désormais possible, non seulement d'observer un organe, mais aussi de le voir fonctionner, grâce à des images fixes ou animées. L'imagerie médicale est de plus en plus utilisée pour le diagnostic, en complément d'un examen clinique et d'autres investigations, comme des examens biologiques ou des tests neuropsychologiques.

---

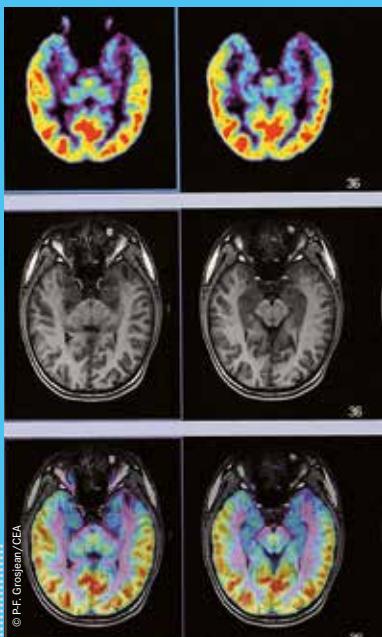
**L'imagerie médicale  
permet aujourd'hui  
d'observer un organe et  
de le voir fonctionner.**

---

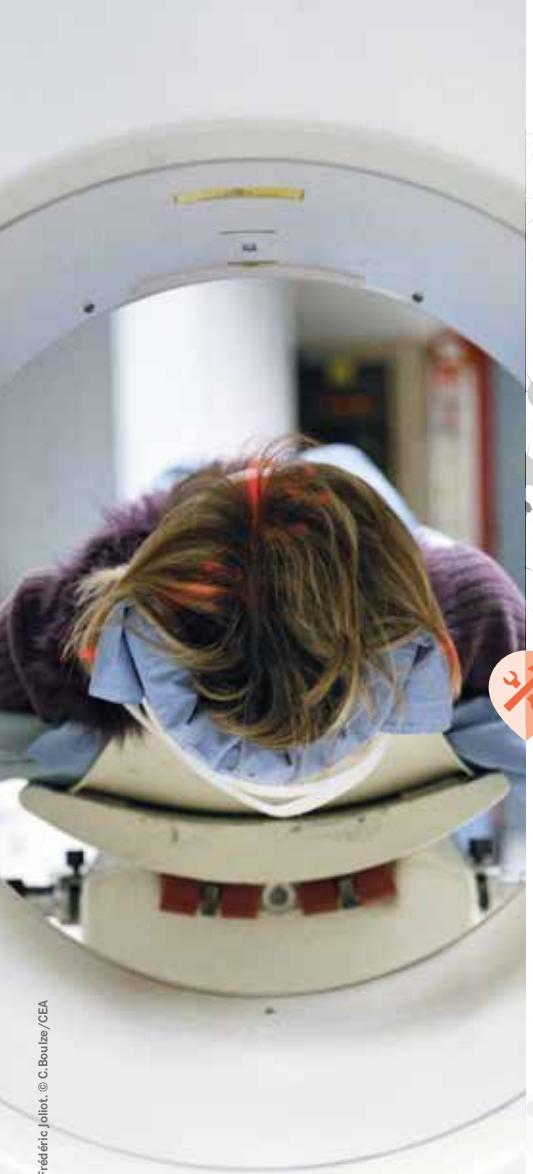
↓ Examen de scintigraphie.



↓ Superposition d'images anatomiques (IRM en gris) et fonctionnelles (TEP en couleurs).



© P.F. Grosjean/CEA



## PRINCIPES ET OUTILS

---



Examen de radiographie pulmonaire.

## RAYONS X

Les premiers instruments sont nés de la découverte des rayons X par Wilhelm Röntgen, physicien allemand, en 1896.

Les rayons X traversent le corps humain en étant plus ou moins absorbés selon la densité des tissus pénétrés : les os sont plus opaques que les muscles, comme le montre la première radiographie que le physicien fit de la main de sa femme. Très vite apparaît l'intérêt d'une telle découverte pour la médecine : explorer le corps humain sans l'ouvrir ! Antoine Béclère, médecin français, acquiert l'année suivante, pour l'hôpital Tenon à Paris, un radioscope et effectue les premiers dépistages de la tuberculose par radioscopie des poumons.

Au cours de la Première guerre mondiale, les voitures radiologiques équipées par Marie Curie sillonnent les champs de bataille pour aider les chirurgiens à repérer les éclats d'obus chez les soldats blessés avant d'opérer. Cette technique est encore exploitée pour déceler des fractures ou des tissus endommagés par une maladie (pulmonaire par exemple) de manière simple : une source émettrice de rayons X et un détecteur sont placés de part et d'autre de la portion du corps à radiographier, et en fournissent une "photographie", une projection sur le plan du détecteur de l'atténuation des rayons X par les tissus traversés.

Le scanner repose sur le même principe ; la rotation simultanée de la source et du détecteur permet d'obtenir plusieurs projections à partir desquelles sont reconstruites des images 3D.

## QUELQUES DATES

### 1896

Découverte des rayons X par W. Röntgen, physicien allemand.  
► Prix Nobel de physique en 1901.

### 1897

Installation du premier service de radiologie par A. Béclère, à l'hôpital Tenon.

### 1950

Apparition du premier scanner manuel, doté d'un compteur Geiger-Müller puis d'un compteur à scintillations.

### 1963

G.N. Hounsfield, ingénieur britannique, met au point des algorithmes mathématiques qui seront utilisés pour les scanners.

### 1972

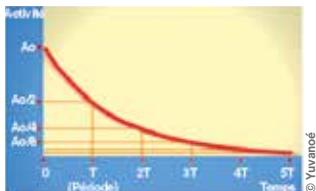
Conception du premier scanner X suite aux recherches d'A.M.L. Cormack, physicien sud-africain, et de G.N. Hounsfield.  
► Prix Nobel de médecine en 1979.



© photodisc

► Voir infographie page 1

## À SAVOIR



### LA DÉCROISSANCE RADIOACTIVE

A cause d'un excès de protons, neutrons (ou des deux), certains noyaux sont instables : ils sont radioactifs.

Ils se transforment spontanément en d'autres noyaux, en émettant des particules ; on dit qu'ils se désintègrent, jusqu'à atteindre un état stable. La désintégration radioactive d'un noyau est un phénomène aléatoire. Au bout d'un temps  $T$ , appelé "période" ou "demi-vie", l'activité d'un échantillon a été divisée par 2. Au bout de 2 périodes, il reste un quart des noyaux radioactifs, au bout de 3 périodes, un huitième... après 10 périodes, il n'en reste qu'un millionième. Cette période est connue pour tous les noyaux radioactifs, elle varie de quelques nanosecondes, plusieurs jours... à des centaines, voire des milliards d'années. ■



▲ Mise en place de réactifs lors de la préparation d'un radiopharmaceutique.

1- Positon : particule de même masse et de charge opposée à celles de l'électron, aussi appelé positron.

## IMAGERIE NUCLÉAIRE D'ÉMISSION

En 1934, la découverte de la radioactivité artificielle par Frédéric et Irène Joliot-Curie, physiciens et chimistes français, ouvre la voie au développement des radioéléments de courte durée de vie. Associée à l'utilisation de traceur pour cibler des phénomènes biologiques, initiée par le chimiste hongrois George de Hevesy, elle pose le principe de l'imagerie fonctionnelle et moléculaire.

### Les radiopharmaceutiques

On appelle radiopharmaceutique la molécule résultante de l'association d'un traceur et d'un atome radioactif, injectable à l'homme ; la molécule est dite "marquée". Ce marquage permet de repérer le devenir du traceur après son incorporation dans le corps et ainsi d'étudier la physiologie des organes de manière non invasive, comme le métabolisme du glucose. Les isotopes radioactifs utilisés en imagerie sont des émetteurs gamma (par exemple l'iode 123 ou le technétium 99m) ou des émetteurs de positons<sup>1</sup> (par exemple le fluor 18 ou le carbone 11).

Les radioéléments utilisés pour le diagnostic médical sont choisis selon plusieurs critères : délivrer une dose d'irradiation la plus faible possible, posséder une durée de vie radioactive courte et émettre un rayonnement décelable à l'extérieur du corps.

Ils sont produits par un accélérateur de particules, nécessairement à proximité du site d'imagerie pour les isotopes de très brève demi-vie comme le carbone 11 (période de 20,38 min). Puis, ils sont incorporés aux molécules dans des enceintes blindées, contrôlés (pureté chimique, pureté isotopique) avant d'être injectés au patient, par voie respiratoire ou intraveineuse.

Le type de marquage radioactif, par des émetteurs gamma ou des émetteurs de positons, donne naissance à deux familles d'imagerie différentes, la scintigraphie et la tomographie monophotonique d'une part et la tomographie par émission de positons d'autre part. Celles-ci seront utilisées en fonction des indications médicales.

## La scintigraphie et la tomographie par émission de simple photon (TEMP)

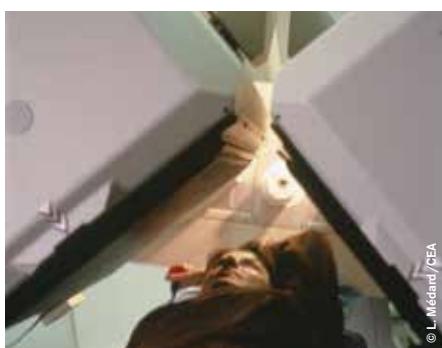
Les isotopes utilisés pour ces examens émettent de simples photons (par exemple le xénon 133 ou l'iode 123). Comme ce sont des isotopes de numéro atomique élevé, ils peuvent modifier les propriétés de la molécule dans laquelle ils sont incorporés. Leur période est plus longue comparée à celle des émetteurs de positons.

Pour réaliser une scintigraphie monophotonique (SPECT de l'anglais : *Single photon emission computed tomography*), une petite quantité de traceur radioactif est injectée au patient. Ce traceur se distribue dans l'ensemble du corps grâce à la circulation sanguine, puis s'accumule progressivement dans les organes qui le métabolisent. Il se fixe spécifiquement sur l'organe que l'on cherche à analyser. La désintégration des radio-isotopes produit des rayonnements dans toutes les directions, les photons émis sont récoltés par une gamma-caméra qui peut tourner autour du patient. Lorsque l'appareil réalise plusieurs enregistrements de la même zone avec différentes positions du détecteur, un traitement informatique permet de reconstruire des images 3D de l'organe.

## UNE DATE

1957

H.O. Anger, ingénieur et biophysicien américain, invente la première gamma-caméra de scintigraphie, produisant des images du fonctionnement des organes.



▲ Examen de scintigraphie.

## ZOOM SUR

### LA PÉRIODE DES RADIOÉLÉMENTS

#### COMPOSITION DU CORPS HUMAIN

éléments	C	O	H	N	P	S	Cl	Na	K	Ca	Fe	Mg
% (masse)	18	65	10	3	1,1	0,25	0,15	0,15	0,35	2	0,004	0,05

#### RADIO-ISOTOPES ÉMETTEURS DE POSITONS

isotope	$^{11}\text{C}$	$^{13}\text{N}$	$^{15}\text{O}$	$^{18}\text{F}$	$^{76}\text{Br}$
période	20,38 min	9,96 min	2,04 min	109,74 min	960 min

#### RADIO-ISOTOPES ÉMETTEURS DE PHOTONS GAMMA UNIQUES

isotope	$^{99}\text{Tc}^m$	$^{111}\text{In}$	$^{123}\text{I}$	$^{133}\text{Xe}$	$^{201}\text{Tl}$
période	6,01 h	67,31 h	13,21 h	125,86 h	72,98 h

En haut, abondance comparée des principaux éléments présents dans le corps humain.

En bas, période des radio-isotopes émetteurs de positons, d'une part, et émetteurs de photons uniques, d'autre part.

## QUELQUES DATES

**1896 :** H. Becquerel, physicien français, découvre que l'uranium émet des rayonnements invisibles, différents des rayons X.

P. et M. Curie nomment ce phénomène "radioactivité naturelle".

► Prix Nobel de physique en 1903.

**1928 :** H. Geiger et W. Müller, physiciens allemands, créent le premier compteur de particules chargées.

**1930 :** E.O. Lawrence, physicien américain, met au point un accélérateur de particules électromagnétique de haute fréquence, précurseur des cyclotrons.

**1934 :** I. et F. Joliot, physiciens français,发现 la radioactivité artificielle. Ils estiment que les radioéléments pourront être utilisés comme traceurs de nombreuses fonctions de l'organisme.

► Prix Nobel de physique en 1935.

**1935 :** G.C. de Hevesy étudie la circulation sanguine et la formation des os grâce à une solution de phosphate de sodium radioactif ; le principe de l'imagerie fonctionnelle et moléculaire est posé.

► Prix Nobel de chimie en 1943.

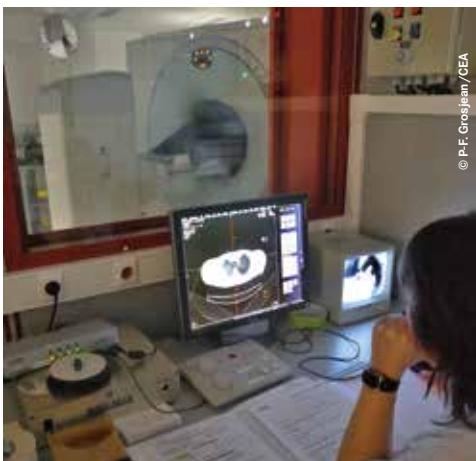
**1965 :** Mise au point des premiers tomographes par émission de positons au laboratoire de recherche en physique du Massachusetts General Hospital, avant leur utilisation plus étendue en milieux hospitaliers dans les années 1990.

Pour ces examens, les atomes radioactifs utilisés ont une demi-vie relativement courte (6 h pour le technétium 99m, l'isotope le plus utilisé, 13 h pour l'iode 123) et leur radioactivité a disparu au bout de quelques jours (10 demi-vies). Cette technique est utilisée pour l'exploration de la thyroïde, du squelette ou pour évaluer le fonctionnement du cœur.

### La tomographie par émission de positons

Une des grandes applications de la TEP est la cancérologie, pour le bilan d'extension des tumeurs, le suivi thérapeutique et le bilan des récidives. D'autres pathologies sont aussi étudiées comme les maladies neurologiques et neurodégénératives, cardiovasculaires ou psychiatriques. Ces dernières applications relèvent du domaine de la recherche.

Les examens de tomographie par émission de positons (TEP) utilisent principalement le fluor 18 et le carbone 11. Les positons émis se combinent avec des électrons environnants et s'annihilent en émettant deux photons dans des directions diamétralement opposées. Une couronne de détecteurs, situés de part et d'autre de la région cible, captent ces photons. Après traitement informatique, les paires de photons détectées, pendant un intervalle de temps donné, permettent de reconstruire les images de la zone explorée, par "tranches" de quelques millimètres d'épaisseur.



► Surveillance du bon déroulement d'un examen TEP.

► Voir infographie page II

## IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) exploite le phénomène de résonance magnétique nucléaire, découvert en 1938 par Isaac Isidor Rabi, physicien américain, puis mesuré en 1946, indépendamment par Félix Bloch, physicien suisse, et Edward Mills Purcell, physicien américain.

L'IRM repose principalement sur les propriétés magnétiques des atomes d'hydrogène, très abondants dans le corps humain en grande partie sous forme d'eau, et dont le noyau possède un spin<sup>2</sup> nucléaire. Lorsque le patient est placé dans un champ magnétique puissant (de 1,5 ou 3 teslas<sup>3</sup> aujourd'hui), les spins des noyaux d'hydrogène s'alignent sur le champ magnétique. L'envoi d'impulsions radiofréquence d'énergie proportionnelle au champ magnétique perturbe cet alignement. Le retour à l'état initial ou relaxation s'accompagne de l'émission d'une onde électromagnétique caractéristique, détectée par l'antenne et dont l'analyse fournit des images 3D des organes explorés. Avec cette technique d'imagerie, les chercheurs peuvent étudier finement les tissus "mous" : cerveau, moelle épinière, muscles... en connaître la structure, détecter des tumeurs cancéreuses - c'est l'IRM anatomique.

L'IRM ne permet pas seulement d'étudier la morphologie des organes, elle permet de suivre le fonctionnement du cerveau (l'IRM fonctionnelle) et de connaître l'organisation tissulaire (c'est l'IRM de diffusion). Au niveau du cerveau, la tractographie, réalisée à partir de séquences d'IRM de diffusion, permet de visualiser les fibres neuronales.

### L'IRM fonctionnelle cérébrale, IRMf

Quand nous parlons, lisons, pensons... certaines aires de notre cerveau s'activent. Pour cela, les neurones ont besoin d'énergie, en particulier du glucose circulant dans le sang, et de l'oxygène apporté par l'hémoglobine. En conséquence, le flux sanguin augmente dans cette région. L'hémoglobine déchargée de son oxygène perturbe localement le champ magnétique ; cette modulation du signal est mesurée en IRM fonctionnelle. Il s'agit donc d'une mesure indirecte du fonctionnement des neurones.



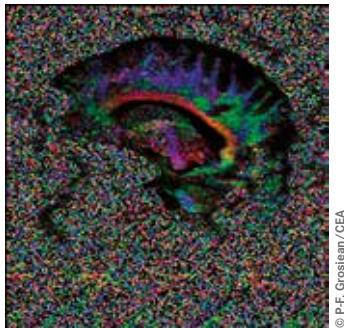
© P. Strohbach / CEA

► IRM du cerveau ; en couleur, le suivi de fibres juxtaposées à des images anatomiques.

2- Le spin nucléaire est une caractéristique qui contribue au moment magnétique.

3- Le tesla (T) est l'unité de champ magnétique. Le champ magnétique terrestre a une intensité d'environ 50 millionièmes de tesla.

→ Voir infographie page III



© P-F. Grosjean/CEA

★ Image de tractographie de cerveau grâce à un IRM 7 T.

Avec une résolution spatiale exceptionnelle, l'IRM est un outil de diagnostic et de recherche en neuroscience de premier plan.

4 Subliminal : enregistré par le cerveau sans que l'on en ait conscience, de l'ordre du subconscient.

► Voir infographie page VI

En augmentant le champ magnétique des aimants des scanners IRM (passant de 1,5 à 3 et bientôt 11,7 T), les images gagnent en précision et les chercheurs peuvent ainsi étudier le fonctionnement du cerveau à l'échelle de quelques milliers de neurones (et non plus de millions).

### L'IRM de diffusion, IRMd

C'est une autre modalité d'imagerie offerte par l'IRM. Elle apporte des informations que ni l'IRMF ni l'IRM anatomique ne fournissent. Cette technique s'appuie sur l'observation de la mobilité des molécules d'eau à l'intérieur des cellules. Les membranes des cellules confinent ces molécules, qui s'y déplacent de façon aléatoire. Pour les cellules nerveuses, les axones qui prolongent les corps cellulaires sont des fibres longues. Le déplacement des molécules d'eau, pendant un intervalle de temps donné, a une forme allongée dans l'axe de ces fibres neuronales. L'analyse IRM permet de visualiser ces parcours et de reconstituer le réseau des fibres nerveuses à l'intérieur du cerveau, qui est aussi appelé les "routes de l'information", c'est la tractographie.

Basée sur le même principe que l'IRM, la **spectroscopie par résonance magnétique** permet la quantification précise d'autres molécules que l'eau dans l'organisme.

### MAGNÉTO-ENCÉPHALOGRAPHIE ET ÉLECTRO-ENCÉPHALOGRAPHIE

La magnéto-encéphalographie (MEG) est basée sur la captation et l'enregistrement de l'activité magnétique des neurones résultant de l'activité du cerveau. La conduction de l'influx nerveux par les neurones équivaut à un courant électrique le long d'un "fil" constitué par les axones, qui induit un champ magnétique perpendiculaire au sens de circulation du courant. Pas moins de 300 capteurs répartis sur un casque placé sur la tête du patient enregistrent en continu ce très faible signal, de l'ordre du femtotesla ( $10^{-15}$  T).

Par reconstruction inverse, l'activité cérébrale est repérée dans l'espace (à quelques millimètres près) et le temps (à l'échelle de la milliseconde), permettant aux chercheurs de comprendre la dynamique du traitement de l'information. La MEG a été exploitée avec succès pour percer le mystère des phénomènes subliminaux<sup>4</sup> et l'accès des informations à la conscience.

Le passage de l'influx nerveux d'un neurone à l'autre est possible grâce à la libération de neurotransmetteurs<sup>5</sup>. Ces molécules chimiques créent une différence de charge, et donc une légère tension électrique locale au niveau des synapses, ces espaces entre les neurones. Ces micro-tensions sont mesurées par des électrodes positionnées sur le cuir chevelu du patient. Ainsi, l'électro-encéphalographie (EEG) permet de visualiser et de localiser rapidement une activité cérébrale.



► Développement d'une nouvelle génération de MEG basée sur des capteurs magnétiques innovants.

## QUELQUES DATES

**1946 :** E.M. Purcell, physicien américain, et F. Bloch, physicien suisse, découvrent la résonance magnétique nucléaire, base de la spectroscopie RMN.

► Prix Nobel de physique en 1952.

**1970 :** Développement des premiers magnéto-encéphalographes.

**1973 :** Apparition des premiers appareils d'imagerie par résonance magnétique, suite aux travaux simultanés de P. Lauterbur, chimiste américain, et P. Mansfield, physicien britannique.

► Prix Nobel de médecine en 2003.

**5-** Neurotransmetteur : molécule permettant la transmission d'une information, d'une cellule nerveuse à une autre.

## ULTRASONS

Cette technique d'imagerie exploite la transmission d'ondes ultrasonores par les tissus. Elle est composée d'une sonde émettant des ondes vers les tissus et réceptionnant celles qu'ils renvoient. Selon leur densité, les tissus traversés font écho différemment : plus le tissu est dense, plus l'écho est important. Les ondes reçues sont analysées pour fournir une image. Ainsi, sur une échographie de suivi de grossesse, il est possible de différencier le squelette et les organes du fœtus baignant dans le liquide amniotique.

► **Voir infographie page VIII**

## ZOOM SUR

### LES PLATEFORMES DE RECHERCHE EN IMAGERIE MÉDICALE

Le CEA dispose de cinq plateformes d'imagerie dotées d'équipements de haute technologie, dédiées à la recherche dans le domaine des maladies neurodégénératives, des maladies infectieuses et des cancers. Elles sont ouvertes à la communauté scientifique, aux universitaires ainsi qu'aux industriels.

Trois sont implantées en Île-de-France :

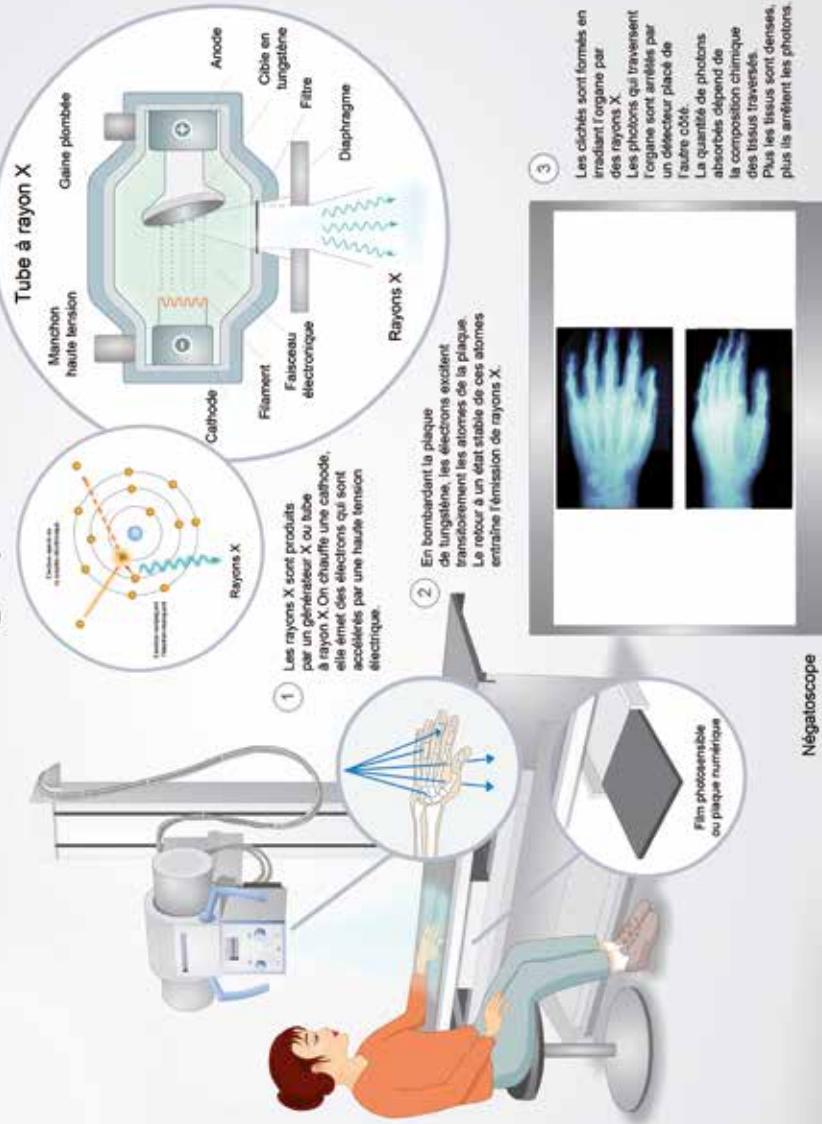
- NeuroSpin est un centre de recherche en neuro-imagerie par résonance magnétique en champ intense (supérieur ou égal à 3 T). Ses appareils d'IRM permettent d'observer le cerveau, son fonctionnement et ses pathologies avec une précision encore plus fine que sur les systèmes "conventionnels", à une échelle plus représentative des phénomènes qui l'animent.
- Le Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ) est une unité de diagnostic et de recherche implantée au cœur de l'hôpital d'Orsay. Au SHFJ, des explorations fonctionnelles non-traumatiques de divers organes permettent d'étudier leur fonctionnement et leur métabolisme, dans des conditions normales et pathologiques ou sous l'effet de médicaments, pour le diagnostic et la recherche clinique en oncologie<sup>6</sup> et neurologie principalement.
- MIRCen est un centre de recherche préclinique cogéré par le CEA et l'Inserm, dédié à la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les maladies neurodégénératives.

À Caen, le centre Cyceron se consacre à l'imagerie moléculaire pour les recherches biomédicales, principalement dans le domaine des neurosciences et de l'oncologie.

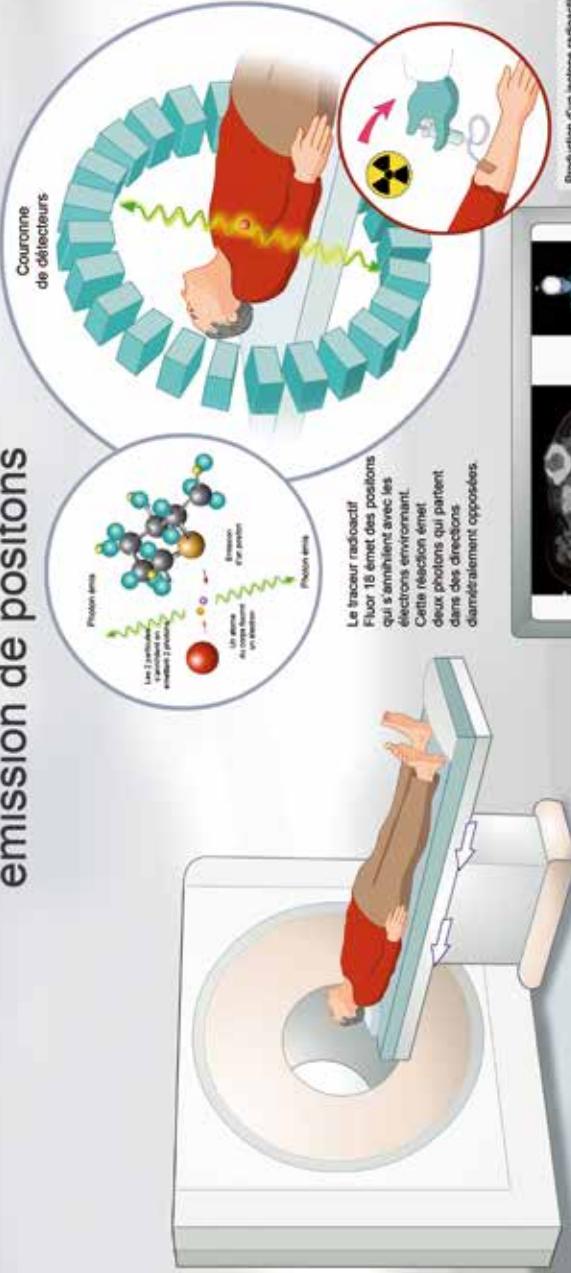
Cinatec, implanté à Grenoble, associe sur un même site une plateforme technique développant des dispositifs technologiques de pointe et un hôpital doté des meilleurs équipements, dans l'objectif d'accélérer le transfert des innovations jusqu'au patient. L'imagerie est utilisée au cours des interventions chirurgicales pour guider le geste du chirurgien. ■

<sup>6</sup>- Oncologie : cancérologie.

# La radiographie



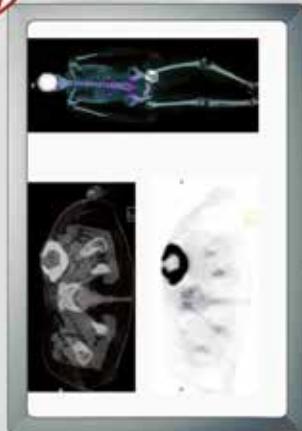
# La Tomographie par émission de positons



Le traceur radioactif  
Fluor 18 émet des positons  
qui s'annihilent avec les  
électrons environnant.  
Cette réaction émet  
deux photons qui partent  
dans des directions  
diamétralement opposées.

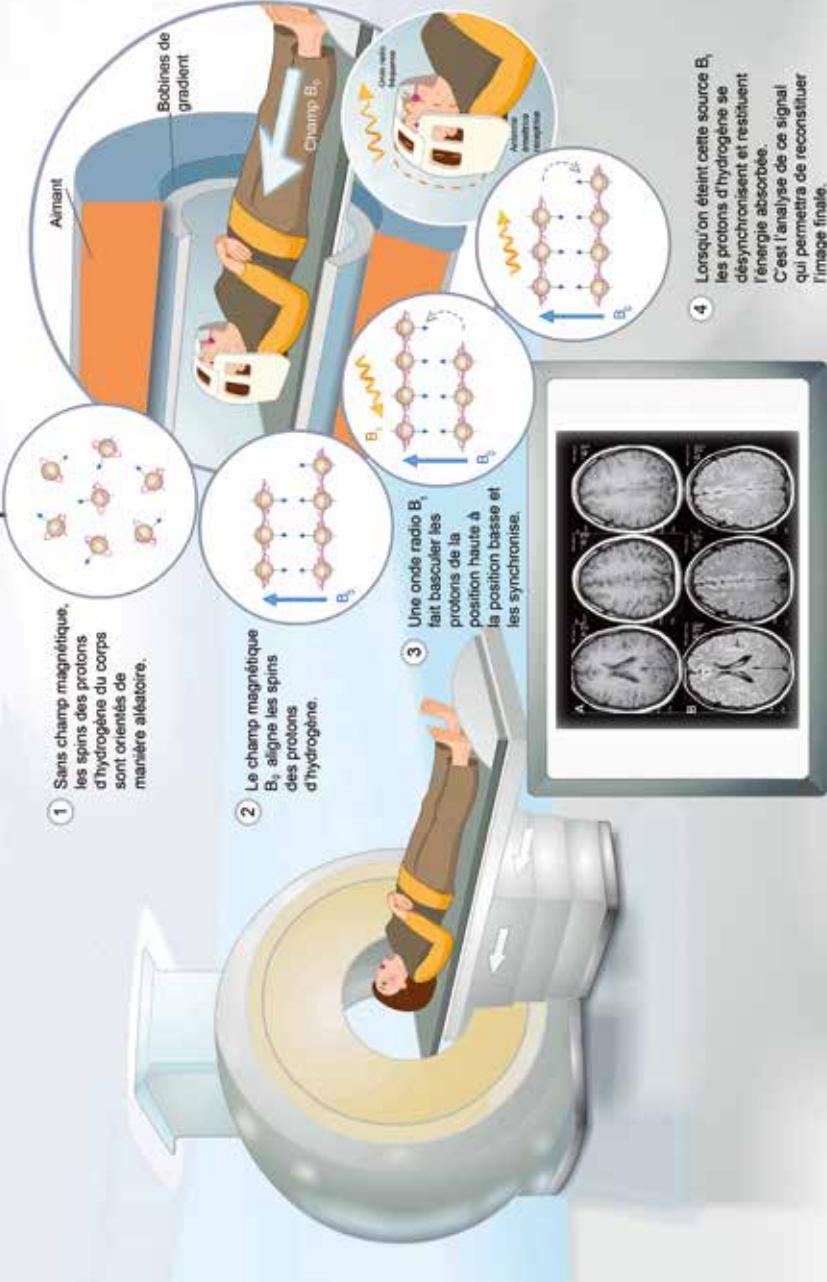
Production d'un isotope radioactif  
(Fluor 18) incorporé au glucose  
puis administré au patient

Le Fluor 18 est un substitut du  
glucose consommé en grande  
quantité par les cellules  
cancéreuses.  
Le marquage au Fluor 18  
va permettre de visualiser les  
zones où est assurée ce sucre.

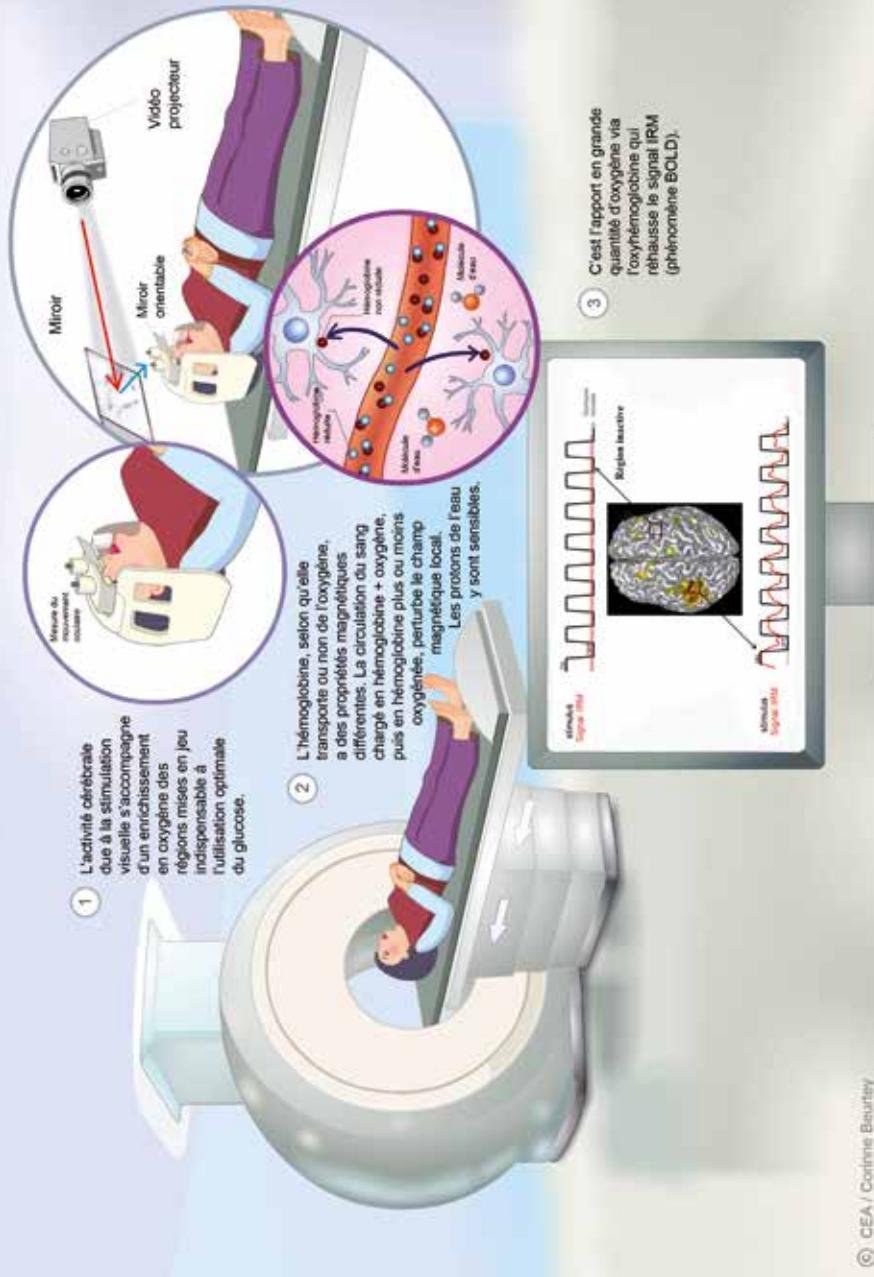


L'ordinateur va calculer l'emplacement exact  
où a eu lieu l'annihilation.  
C'est le traitement informatique  
des données qui va permettre  
de reconstruire une image 2D ou 3D.

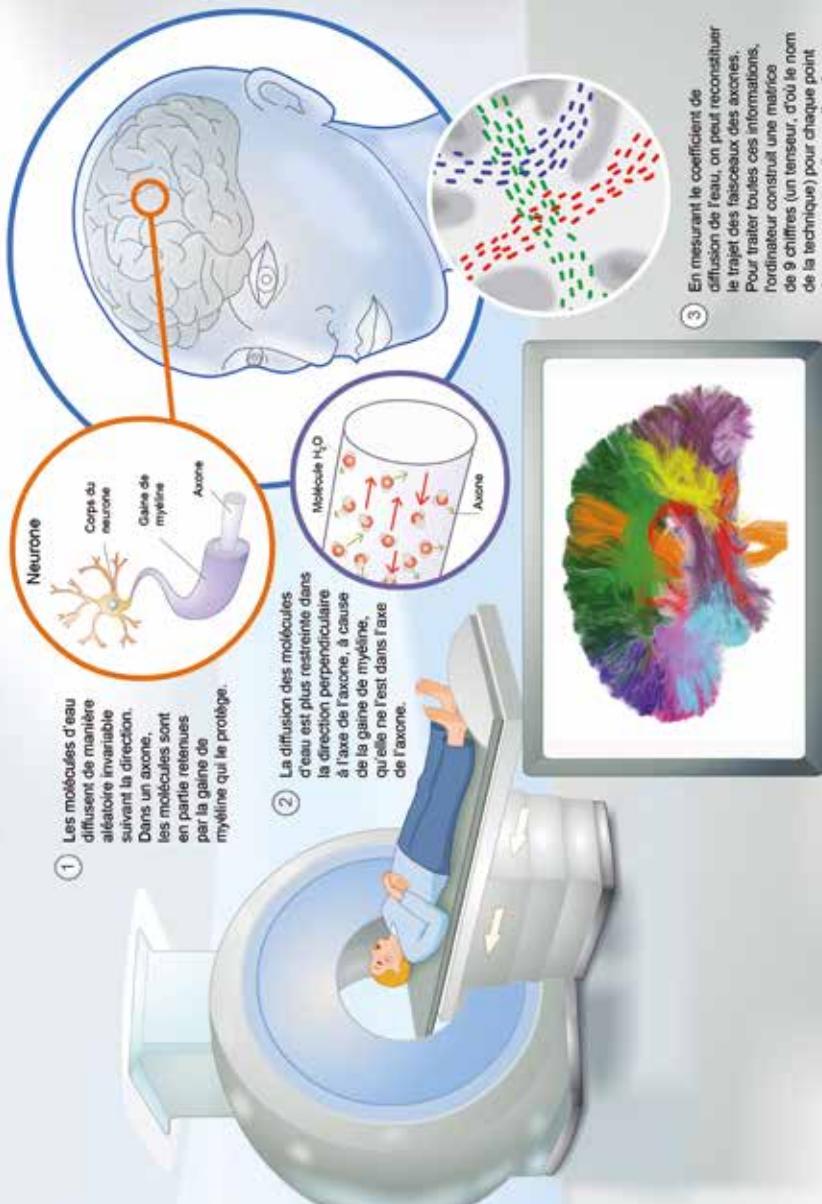
# L'IRM anatomique



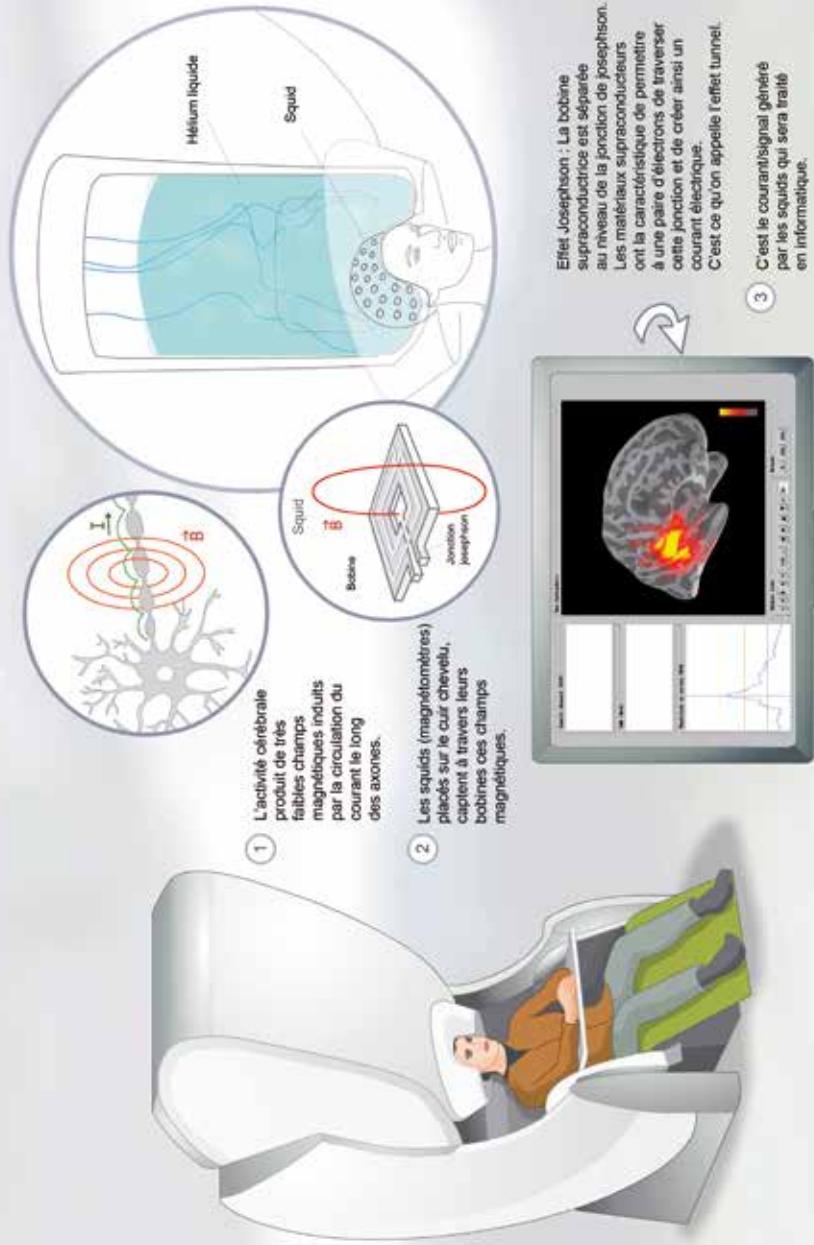
# L'IRM fonctionnelle



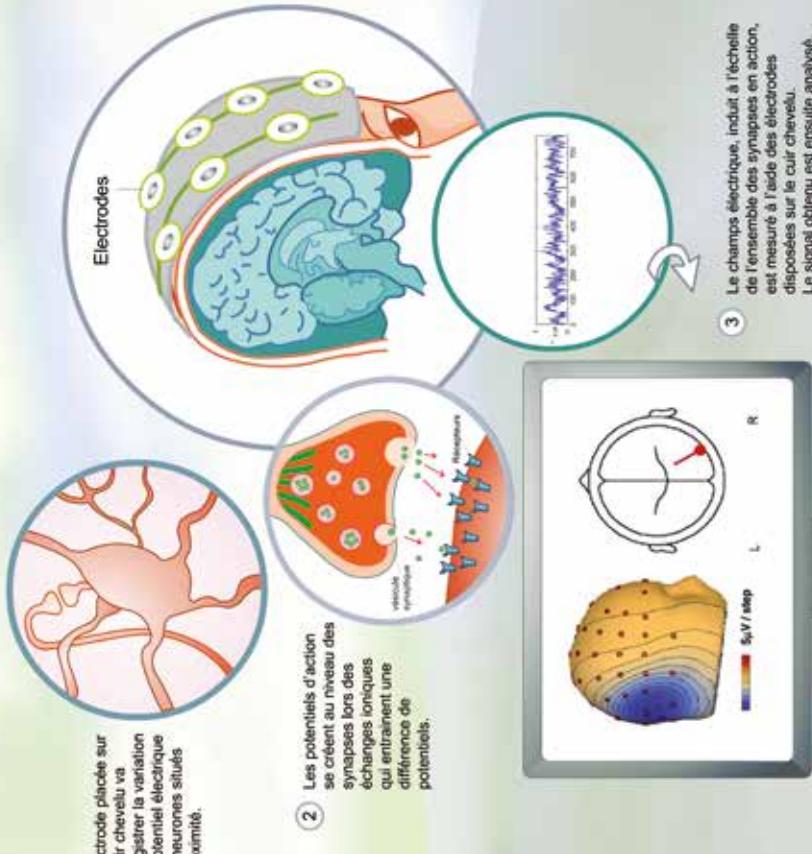
# L'IRM de diffusion



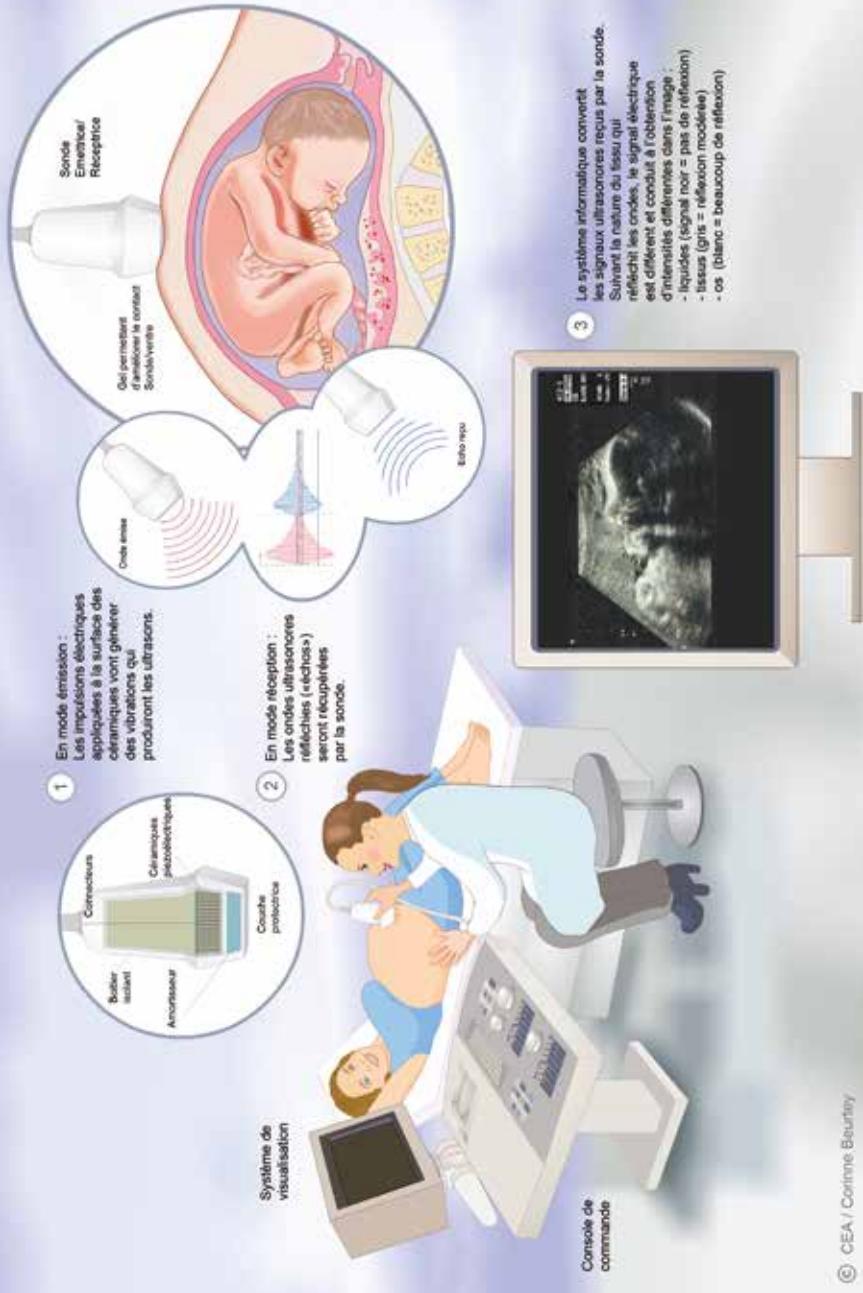
# La magnéto-encéphalographie

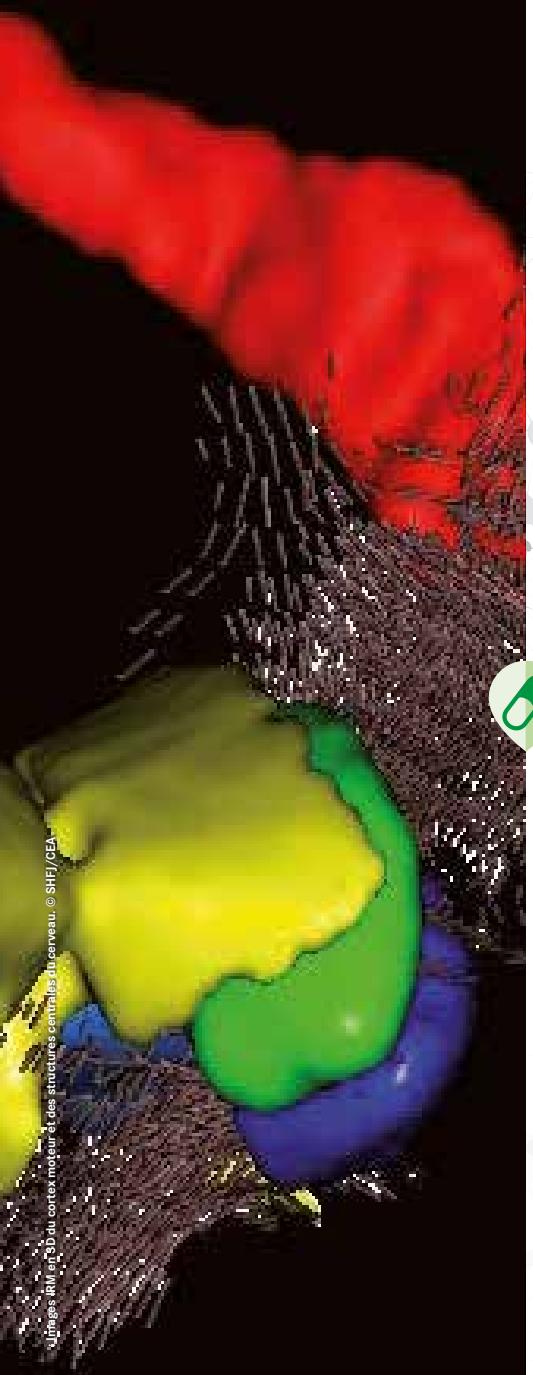


# L'electro-encéphalographie



# L'échographie ultrasonore





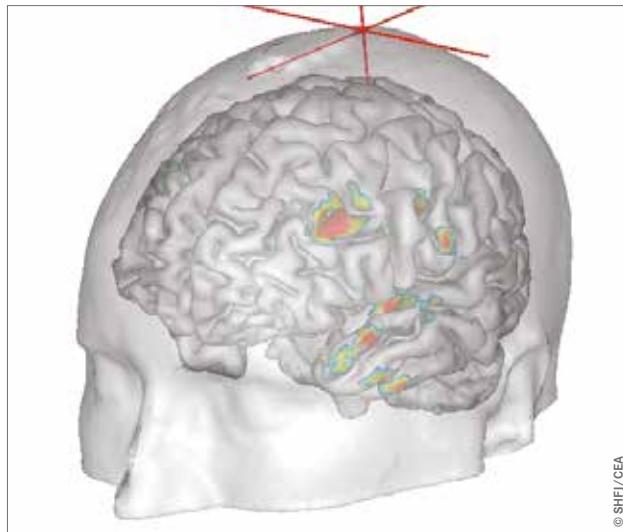
Images IRM en 3D des structures corticales et sous-corticales du cerveau. © SHFI/CEA



## QUELLES APPLICATIONS BIOMÉDICALES ?

---

Dépression mélancolique :  
fusion d'image TEP, mesurant l'activité  
énergétique régionale, avec l'image IRM  
anatomique du cerveau d'un patient.



## NEUROLOGIE ET PSYCHIATRIE

Les outils et méthodes de neuro-imagerie ont considérablement enrichi les connaissances sur le cerveau.

En effet, ils se révèlent particulièrement bien adaptés à l'étude non-traumatique de cet organe difficile d'accès. Ils permettent aussi de l'étudier sans interférer avec son fonctionnement.

### Maladies neurologiques et neurodégénératives

Il est possible d'évaluer le retentissement de certaines affections neurologiques en mesurant la perfusion, le métabolisme du glucose ou l'intégrité des processus de neurotransmission. On peut, grâce à l'imagerie, caractériser le fonctionnement des neurones, en suivant l'activité de neurotransmetteurs ou leur capacité à recevoir les messagers chimiques.

L'imagerie est exploitée dans le cadre des **épilepsies** pour lesquelles les médicaments n'ont que peu d'effets. Pour celles-ci,

le traitement proposé peut être la résection<sup>7</sup> chirurgicale. La TEP constitue un outil unique de bilan pré-opératoire : elle permet de localiser précisément la zone responsable des crises et d'assurer au chirurgien que l'opération ne provoquera pas de séquelle fonctionnelle handicapante.

En France, en 2014, les **maladies neurodégénératives** touchaient plus d'un million de personnes (plus d'une sur 500 de plus de 50 ans). Ces pathologies, telles que la maladie d'Alzheimer, la

<sup>7</sup>- Résection : ablation d'une partie d'un organe en conservant les parties saines.

maladie de Parkinson, la maladie de Huntington ou encore la sclérose en plaques ou la sclérose latérale amyotrophique sont chroniques, invalidantes et à évolution lente. Elles provoquent généralement une détérioration du fonctionnement des cellules nerveuses, en particulier les neurones, conduisant à la mort cellulaire (ou neurodégénérescence). Les troubles induits sont variés et peuvent être d'ordre comportemental, sensoriel et moteur. Les techniques d'imagerie permettent d'appréhender les altérations cérébrales et de suivre l'efficacité des thérapies (médicamenteuses ou lors d'essais cliniques de thérapie génique).

## Psychiatrie

Les techniques d'imagerie ont contribué à démontrer l'atteinte fonctionnelle de certaines régions du cerveau dans l'**autisme**, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives pour la prise en charge des patients qui en sont atteints. La combinaison d'exams TEP et IRM ont en effet mis en évidence des anomalies tant fonctionnelles que structurelles chez de très jeunes autistes, notamment au niveau du lobe temporal impliqué dans la cognition sociale et le langage.

La **schizophrénie** et les **troubles bipolaires** sont deux maladies chroniques de l'adulte, touchant chacune 1 % de la population de plus de 18 ans.

La schizophrénie se caractérise par des hallucinations et des délires, ainsi que des troubles cognitifs tels qu'une désorganisation de la pensée et du discours. Elle constitue un handicap majeur. Les patients atteints de trouble bipolaire, quant à eux, alternent des épisodes dépressifs graves et des épisodes dits maniaques au cours desquels ils manifestent une très grande excitation et une grande euphorie. Si les mécanismes de ces troubles restent mal connus, l'IRM et en particulier l'IRM de diffusion ont révélé une altération de la connectivité entre différentes aires du cerveau dans ces deux maladies.

La moitié des troubles mentaux débute à l'adolescence. A cet âge se produit un remodelage du cerveau et de ses connexions. Durant cette phase de développement cérébral intense, l'imagerie a mis en évidence des variations de la structure du cerveau liées à la vulnérabilité et aux premiers symptômes de **troubles émotionnels et de comportements à risque** (toxicomanie...).



▲ Résoudre un calcul complexe active des zones cérébrales ; celles en vert sont communes à tous ; celles en rouge sont spécifiques aux calculateurs prodiges.  
© CEA/PUF

▲ Présenter des mots, même de manière subliminale, active un sous-ensemble de régions cérébrales impliquées lors du processus de lecture.  
© CEA

▲ Des algorithmes de tractographie permettent la reconstruction 3D du trajet des fibres de substance blanche cérébrale chez un patient bipolaire.  
© CEA

▲ Après une greffe neuronale dans la maladie de Huntington, fusionner l'image IRM 3D et celle, en TEP, du métabolisme striatal met en évidence l'activité métabolique des deux greffons, supérieure à celle du tissu striatal voisin. © SHFJ-CEA-CNRS2210

# ZOOMSUR



Photo : iStock

## LES TROUBLES « DYS » VUS PAR L'IMAGERIE CÉRÉBRALE

La première étape consiste à comprendre comment un enfant ou un adulte lit, parle ou calcule. Puis à comparer les images des zones cérébrales et des réseaux de fibres nerveuses activés pendant ces tâches chez des sujets sains et des personnes dyslexiques ou dyscalculiques.

Les observations ont montré que le cerveau compense ses déficits par l'utilisation de régions cérébrales supplémentaires. Dessiner les lettres en les prononçant et les visualisant favorise leur apprentissage. Des méthodes pédagogiques adaptées devraient permettre aux enfants dyslexiques de mettre en œuvre systématiquement cette stratégie pour compenser leurs difficultés. Dans les cas de dyscalculie, la recherche se mobilise pour développer des tests de diagnostic précoce et mettre au point de nouveaux outils de rééducation, qui seront évalués expérimentalement. ■

## SCIENCES COGNITIVES

L'imagerie fonctionnelle cérébrale permet d'étudier les processus cognitifs<sup>8</sup> humains. Elle vise à relier les fonctions cognitives supérieures (perception des objets, apprentissage, attention, mémoire, raisonnement, action...) avec leur composante biologique que sont les neurones. La neuro-imagerie est utilisée chez des sujets sains et/ou des patients pour déterminer les bases du calcul, du langage, de la mémoire... et repose essentiellement sur l'utilisation des différentes modalités d'IRM.

Parmi les découvertes les plus marquantes :

- La plasticité cérébrale. Elle s'exprime par exemple lors des accidents vasculaires cérébraux (AVC) survenant autour de la naissance. Ceux-ci engendrent des séquelles d'ampleur variable. Un AVC aux premiers stades de la vie ne s'accompagne pas toujours de séquelles sur le contrôle moteur, seul un tiers des enfants aura une paralysie cérébrale unilatérale. L'imagerie a permis de montrer que la localisation et l'extension de la lésion est corrélée à l'existence d'un déficit moteur.
- L'IRM fonctionnelle et l'IRM de diffusion ont décelé des modifications macroscopiques de la morphologie cérébrale induites par l'apprentissage de la lecture. Par exemple les personnes alphabétisées, comparées à des personnes qui n'ont jamais appris à lire, présentent une meilleure organisation d'un faisceau de connexions de l'hémisphère gauche, vraisemblablement impliqué dans la transmission des informations visuelles aux aires du langage. Même les personnes alphabétisées à l'âge adulte présentent ce changement, ce qui montre que le cerveau reste plastique tout au long de la vie.
- Des mots présentés trop brièvement pour être perçus consciemment stimulent une fraction des aires cérébrales de lecture. Cette activation subliminale favorise une reconnaissance ultérieure plus rapide.

8- Cognitif : ensemble des processus cérébraux qui permettent la connaissance et la communication avec les autres.

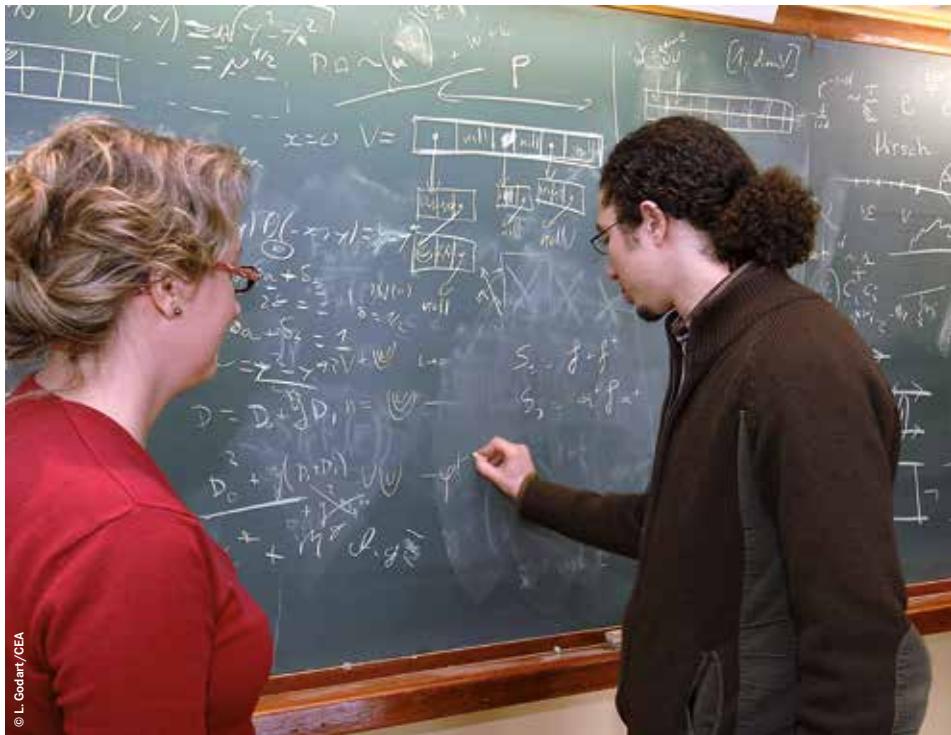
- On a pu montrer grâce à l'IRM fonctionnelle que le cerveau possède un réseau d'aires cérébrales impliqué dans les mathématiques de haut niveau comme dans les opérations arithmétiques les plus simples.

Ce réseau s'active à la seule vue de nombres chez une population de haut niveau universitaire, experte ou non en mathématiques. Il est différent du réseau du langage.

- Enfin, les études cognitives basées sur l'imagerie cérébrale ont enrichi les connaissances sur le fonctionnement cérébral. Elles apportent des informations utiles à l'éducation et la mise en place d'apprentissages à l'école, en particulier adaptés aux troubles "dys" : dyslexie, dyspraxie, dyscalculie...

Le cerveau humain  
se développe au moins  
jusqu'à 25 ans !  
Et certaines de  
ses parties n'arrivent  
à maturité qu'entre  
30 et 35 ans.

◆ Equations complexes dans le cadre de travaux en physique théorique.





© SHFJ/CEA



▲ Haut : Examen TEP. En oncologie, l'acquisition des images peut durer de 30 minutes, à plusieurs heures lorsque le corps entier est examiné, pour la recherche de métastases par exemple.

Bas : Examen TEP lors d'un bilan d'extension.

9- Méタstase : migration de cellules tumorales à distance du site initialement atteint, par voie sanguine ou lymphatique.

10- Mélanome : cancer de la peau ou des muqueuses.

11- Lymphome : cancer du système lymphatique.

## ONCOLOGIE

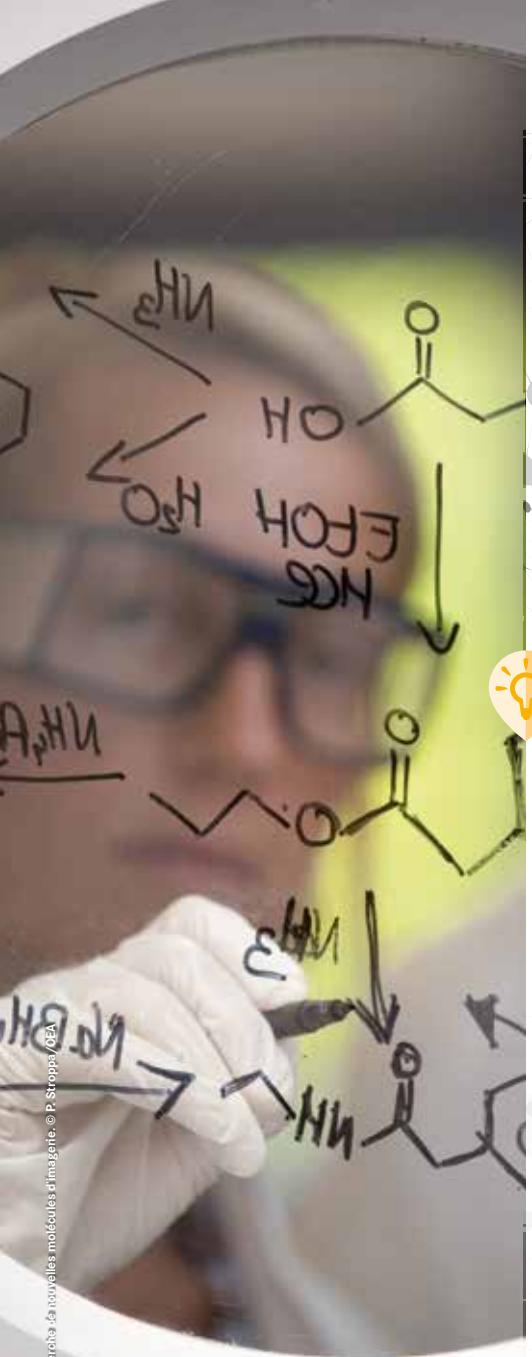
En médecine nucléaire, une des grandes applications de l'imagerie moléculaire est le bilan d'extension, le suivi thérapeutique et le bilan des récidives des cancers. La TEP est la technique d'imagerie de référence aujourd'hui en oncologie, elle permet d'étudier les différents métabolismes des glucides, des acides gras et des acides aminés. Sa bonne sensibilité permet de détecter des tumeurs de petite taille et l'exploration peut être menée sur le corps entier.

Toutefois, de par la nature moléculaire et fonctionnelle de la TEP, ces images contiennent très peu de repères anatomiques. Aussi, depuis les années 2000, des équipements multimodaux sont conçus, associant un scanner TEP avec une technique d'imagerie ayant une meilleure résolution spatiale comme les rayons X ou l'IRM.

La détection des foyers cancéreux, métastases<sup>9</sup> incluses, exploite le fait que les tumeurs consomment beaucoup de glucose pour se développer. Ce qui explique que le radiopharmaceutique le plus utilisé pour localiser les foyers cancéreux soit le fluorodésoxyglucose (18F-FDG) un analogue du glucose marqué au fluor 18.

Une fois la tumeur détectée, les images TEP permettent de la suivre avant, pendant et après traitement, et donc de changer ou d'adapter celui-ci en fonction de son évolution. Les indications de ce radiotraceur concernent les cancers pulmonaires, les mélanomes<sup>10</sup>, les cancers du tube digestif, de la zone ORL et du sein.

Chaque radiotraceur a ses spécificités et est donc plus ou moins adapté à des cancers particuliers. Ainsi, le gallium 67 est utilisé dans le cas de lymphomes<sup>11</sup> et la 18F-Fluorocholine est spécifiquement choisie pour le bilan d'extension des cancers de la prostate (déttection des métastases osseuses). Un examen TEP à la 18F-FDOPA permet le diagnostic et la localisation de tumeurs de certaines cellules pancréatiques en cas d'hyperinsulinisme chez le nourrisson et l'enfant, la détection de tumeurs endocrines de l'intestin grêle et digestives d'autre origine (pancréas, estomac, duodénum, côlon et rectum) et de tumeurs de la thyroïde.



## QUELLES INNOVATIONS ?



© P. Stroppa / CEA

▲ Opérations de chimie organique pour le développement de radiotraceurs et de molécules cibles.

## DU CÔTÉ DES THÉRAPIES

### Nouveaux agents d'imagerie

Les agents d'imagerie jouent un rôle majeur en imagerie moléculaire (TEP et TEMP) puisque la précision du diagnostic et du suivi thérapeutique dépendent de leur choix. Tout comme pour un médicament, le développement d'un nouveau radiopharmaceutique demande plusieurs années avant sa commercialisation. Par exemple, des agents ciblant les protéines s'accumulant de manière anormale dans le cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer sont aujourd'hui en phase avancée de développement.

Des chercheurs ont également conçu des vecteurs nanométriques furtifs pour le ciblage et la délimitation visuelle de tumeurs. Les micelles sont des assemblages sphériques amphiphiles<sup>12</sup> dont le cœur peut servir de réservoir pour un agent thérapeutique ou d'imagerie. Leur surface est conçue pour leurrer le système immunitaire et éviter leur destruction. Ainsi, elles peuvent s'accumuler autour de la masse tumorale *via* les vaisseaux poreux qui irriguent la tumeur, permettant d'en visualiser la taille et la forme. Ce résultat pourrait trouver son utilité dans la chirurgie assistée par imagerie, rendant possible l'ablation des tumeurs tout en préservant les tissus sains.

De nouveaux agents permettent d'envisager de traiter de manière ciblée les foyers tumoraux et de vérifier, simultanément par imagerie, qu'ils atteignent leur cible. C'est l'approche théranostique qui allie la thérapie au diagnostic. Dans ce cas, le suivi peut se faire par imagerie moléculaire grâce à l'intégration d'un élément traceur tel un isotope radioactif ou une sonde fluorescente.

**12-** Amphiphile : solvant permettant de mélanger dans la même solution des molécules hydrophiles et des molécules hydrophobes pour les faire réagir ensemble.

## Évaluation des candidats médicaments

L'utilisation de l'imagerie *in vivo*, très tôt dans le processus d'évaluation des candidats médicaments, accélère le développement des molécules thérapeutiques. Ces études sont menées chez le petit animal de laboratoire, le rongeur principalement. On peut ainsi vérifier que le candidat médicament atteint sa cible plus efficacement que lorsqu'on ne disposait que d'imagerie *post-mortem*. Dès les premières phases, la TEP permet de visualiser la distribution du médicament dans le corps entier et d'en suivre la dynamique temporelle.

## Nouvelles thérapies

### L'imagerie pour la validation des thérapies géniques

Les symptômes de la maladie de Parkinson sont liés à une insuffisance de dopamine (dont le précurseur est la L-Dopa). En 2014, une quinzaine de patients a participé à un essai de thérapie génique : des "gènes correcteurs", qui produisent des enzymes qui permettent la synthèse de la dopamine à partir de L-Dopa, ont été introduits dans les neurones du striatum<sup>13</sup> des patients. Six mois et plus après l'intervention, la TEP a mis en évidence une reprise de la production de dopamine. Si la thérapie génique n'empêche pas la maladie de progresser, elle permet néanmoins de ralentir son évolution et d'atténuer l'incidence des effets secondaires du traitement médicamenteux.

**L'immunothérapie** utilise des anticorps qui visent à empêcher la prolifération cellulaire. Comme les cellules tumorales sont peu antigéniques<sup>14</sup>, l'immunothérapie des cancers n'est jamais le traitement dominant, mais peut aider à éradiquer les tumeurs. Pour les dépister, les patients passent des TEP dont le radiopharmaceutique est un analogue de l'herceptine<sup>15</sup>. Puis, l'administration de cette molécule sous sa forme thérapeutique, associée à la chimiothérapie, permet une réduction plus importante de la tumeur. Ces traitements, appliqués notamment dans certains cas de cancer du sein, sont suivis par TEP, fournissant des images moléculaires de haute sensibilité et résolution.



© P. Stroppa / CEA

◆ Caméra microTEP et microTDM pour l'imagerie du petit animal, dédiée aux études précliniques.

**13-** Striatum : structure nerveuse située sous le cortex, impliquée notamment dans le contrôle des mouvements.

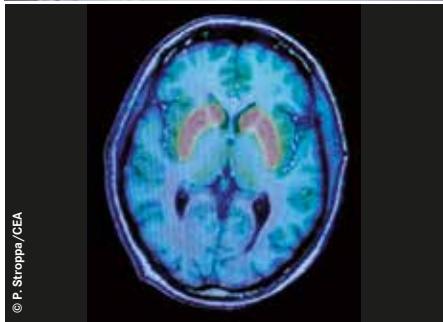
**14-** Antigène : macromolécule naturelle ou synthétique qui, reconnue par des anticorps ou des cellules du système immunitaire, est capable de déclencher une réponse immunitaire.

**15-** Herceptine : anticorps monoclonal.

► Maquette de l'aimant 11,7 T.



© A. Gonit/CEA



© P. Stroop/CEA

► Superposition d'images anatomiques (IRM en gris) et fonctionnelles (TEP en couleurs).

## ZOOM SUR UN RÉSEAU D'IMAGERIE EN NEUROSCIENCES

Le centre d'acquisition et de traitement d'images pour la maladie d'Alzheimer (CATI) a été créé par les chercheurs de NeuroSpin et plusieurs équipes de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris. Une cinquantaine d'imageurs IRM et TEP, installée sur le territoire, alimente cette plate-forme consacrée aux études de neuro-imagerie. L'objectif est de faire émerger des biomarqueurs spécifiques de démences et de toutes maladies cérébrales. Une quinzaine d'études françaises sont en cours, dont le suivi d'une cohorte de 2 300 patients, ainsi qu'un essai thérapeutique international. ■

## DU CÔTÉ DES TECHNOLOGIES

### Imagerie microscopique *in vivo* 11,7 T

Dans le cadre du projet baptisé Iseult, le centre NeuroSpin accueillera, en 2017, un aimant à 11,7 T de 132 tonnes, 5 mètres de diamètre et de long. De par sa qualité d'image unique et son champ magnétique intense, le scanner IRM basé sur cet aimant donnera aux scientifiques la possibilité de visualiser à une résolution inégalée la structure et le fonctionnement du cerveau sain ou malade chez l'Homme et de dévoiler l'organisation du code neural, une première mondiale !

### Multimodalité d'imageries

Les techniques d'imagerie réalisées *in vivo* donnent accès à des informations différentes. Les combiner offre un aperçu plus détaillé et plus précis de l'organe et de son fonctionnement. C'est la stratégie adoptée par les systèmes couplant TEP et imagerie par rayons X. Puisqu'il n'y a qu'un seul lit d'examen, ils permettent facilement la mise en correspondance des différentes images. Dans certains cas, il est même possible d'acquérir les images simultanément ; non seulement la mise en correspondance spatiale est simplifiée mais les phénomènes physio-pathologiques sont explorés en même temps.

Depuis peu, des systèmes multimodaux couplant TEP et IRM ont vu le jour. Le SHFJ est équipé d'un tel système depuis mi-2015, c'est le troisième en France.

### Imagerie moléculaire

L'imagerie moléculaire s'appuie sur l'association de différentes techniques ; elle permet de visualiser, *in vivo* le fonctionnement cellulaire et les processus moléculaires (vitaux ou non, intra ou intercellulaires...).

De nouveaux tomographes optiques permettront de suivre en temps réel la distribution de médicaments marqués par fluorescence et guidés par des nanoparticules vers l'organe ciblé. Ils permettront aussi la détection précoce, et de plus en plus précise, de tumeurs cancéreuses, à un stade indécelable *via* les méthodes classiques, ainsi que le guidage des biopsies et de certains gestes chirurgicaux.

## TRAITEMENT DES DONNÉES ET ANALYSE DES IMAGES - BIG DATA

Le monde est entré dans l'ère des big data et la recherche aussi bien que la prise en charge des patients n'échappent pas à l'explosion du volume des données, de leur multiplicité et leur complexité. En imagerie médicale, elles sont souvent multimodales. Par ailleurs, pour mieux expliciter le lien entre profil génétique et phénotype<sup>16</sup>, la recherche recourt désormais à de grandes cohortes.

Ces données d'imagerie, complémentaires de la génétique, comprennent des phénotypes riches issus de l'imagerie IRM (structurale, fonctionnelle ou de diffusion) et des mesures moléculaires à haut débit (génotypage, expression des gènes). L'objectif est d'étudier le rôle de la génétique et celui des perturbations environnementales dans la variabilité des phénotypes, les effets comportementaux ou médicaux. Avec, à plus long terme, la production de biomarqueurs originaux, la proposition et l'étude de nouvelles thérapies. Les méthodes d'intégration de données d'imagerie génétique trouvent des applications en neurosciences, psychiatrie, pour l'étude des maladies neurodégénératives ou encore l'oncologie.

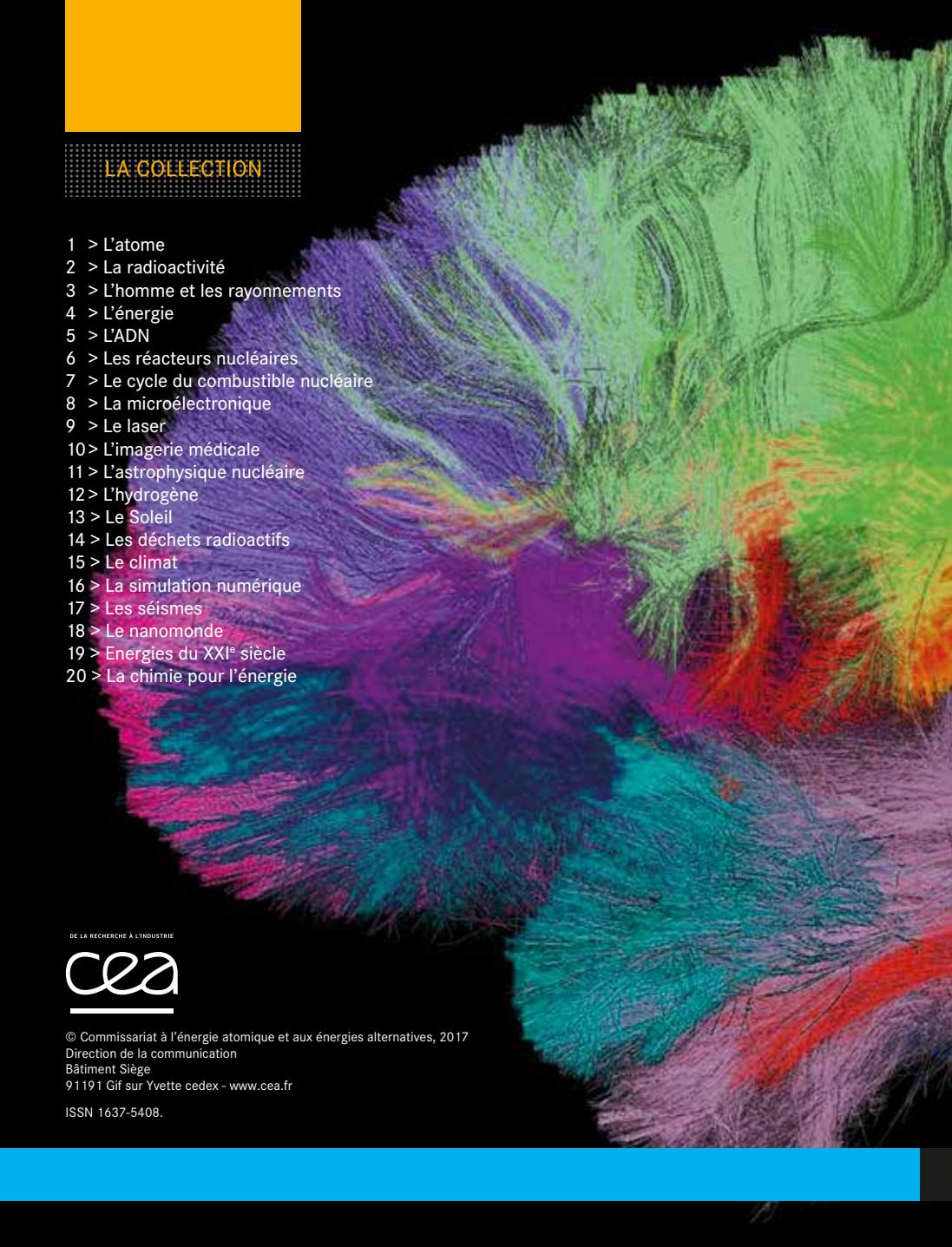


▲ Bureaux en open-space à NeuroSpin.

16- Phénotype : ensemble des caractères observables d'un individu.



▲ Robot de stockage des données générées par les supercalculateurs, celles du projet France Génomique notamment, au Très grand centre de calcul du CEA, exploité par les équipes du CEA DAM Ile-de-France.



## LA COLLECTION

- 1 > L'atome
- 2 > La radioactivité
- 3 > L'homme et les rayonnements
- 4 > L'énergie
- 5 > L'ADN
- 6 > Les réacteurs nucléaires
- 7 > Le cycle du combustible nucléaire
- 8 > La microélectronique
- 9 > Le laser
- 10 > L'imagerie médicale
- 11 > L'astrophysique nucléaire
- 12 > L'hydrogène
- 13 > Le Soleil
- 14 > Les déchets radioactifs
- 15 > Le climat
- 16 > La simulation numérique
- 17 > Les séismes
- 18 > Le nanomonde
- 19 > Energies du XXI<sup>e</sup> siècle
- 20 > La chimie pour l'énergie

DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE



© Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives, 2017

Direction de la communication

Bâtiment Siège

91191 Gif sur Yvette cedex - [www.cea.fr](http://www.cea.fr)

ISSN 1637-5408.