



# LA SAGA DE L'IMAGERIE MÉDICALE

LEADERSHIP ET INTÉRÊT PUBLIC

**Le CEA a marqué l'histoire de l'imagerie médicale : il a apporté des innovations majeures dans l'instrumentation et a ouvert la voie à de multiples applications, pour la recherche et la santé.**

En recevant le prix Nobel de chimie en 1935, Frédéric Joliot, l'un des pères fondateurs du CEA, évoquait déjà l'utilisation des radio-isotopes à vie courte en médecine, pour la recherche et la thérapie. Cette voie allait être explorée dix ans plus tard par le CEA. Elle est intimement liée au développement de l'imagerie médicale.

Dès la divergence de la pile Zoé à Fontenay-aux-Roses en 1948 (voir p. 8-10), l'iode 131 produit est utilisé pour marquer de la thyroxine (une hormone) et étudier la fonction thyroïdienne. Dans les années qui suivent, les radioéléments se diversifient : or 198, mercure 203 ou encore xénon 133 seront fournis par les

réacteurs nucléaires EL2, EL3 et Osiris, mis en service à Saclay entre 1953 et 1966. Des « détecteurs à scintillation », encore peu performants, localisent les traceurs radioactifs émetteurs de rayons gamma injectés au patient, mais ne donnent pas encore d'images des organes.

#### Un service médical créé dès 1958

En 1958, le CEA crée le Service hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ) au sein même de l'hôpital d'Orsay (Essonne), pour développer les applications médicales de ces radio-isotopes (voir p. 41). À la même époque, les Américains inventent la caméra à scintillation, qui conduira à la Tomographie par émission monophotonique (TEMP). En multipliant les détecteurs gamma placés en couronne autour du patient, et grâce à une méthode de reconstruction, il est désormais possible d'obtenir une vraie image. Le SHFJ suit la voie ouverte et acquiert sa première caméra en 1961. La technique donnera naissance à la scintigraphie, examen diagnostique très utilisé en oncologie, en imagerie cardiaque ou pour suivre la fonction thyroïdienne. C'est durant les

années 1970 et 1980, lorsque l'imagerie médicale « explose », que l'expertise du CEA prend toute sa dimension.

#### Le premier centre européen équipé d'une caméra TEP

En 1975, le SHFJ inaugure le premier cyclotron médical français opérationnel, produisant entre autres du carbone 11 et du fluor 18. Il devient très vite un centre réputé de synthèse de « radiopharmaceutiques ». En 1978, il est le premier centre européen à s'équiper d'une caméra TEP (Tomographie par émission de positons), technologie née au début des années 1970, aujourd'hui couramment utilisée en oncologie. Proche de la TEMP par son principe, la TEP utilise des radio-isotopes différents. Elle donne des images fonctionnelles des organes plus précises, et surtout acquises en quelques secondes au lieu de quelques minutes, ce qui permet de suivre des processus biologiques rapides.

« Le CEA construit aussi des appareils d'imagerie complets. À cette époque (1970-1980), trois laboratoires de Grenoble travaillent sur les détecteurs, l'électronique



©CEA/Pierre Jahan, archives historiques J2387

## REPÈRES

- 1961**  
Première caméra à scintillation au SHFJ
- 1975**  
Premier cyclotron médical français (SHFJ)
- 1978**  
Première caméra TEP (SHFJ)
- 1992**  
Installation d'un aimant 3T au SHFJ, pour l'IRM fonctionnelle
- 2007**  
Création de la plateforme de neuro-imagerie NeuroSpin

#### Ci-contre :

Installation d'un aimant de 2T au SHFJ (1985).

et la reconstruction d'image», précise Francis Glasser, du CEA-Leti. Les équipes brevètent ainsi en 1984 le principe d'une caméra TEP « à temps de vol », qui donne des images d'une précision spatiale alors inédite. Trois prototypes seront installés en 1990, dont un au SHFJ. Ce principe du temps de vol est aujourd'hui utilisé dans tous les appareils commerciaux. Les équipes conçoivent également une caméra à scintillateurs liquides, qui équipera le SHFJ en 1988 pour la TEMP.

#### Leader français de l'IRM

Dans les années 1970, émerge un autre type d'imagerie : l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Ici, nul besoin de traceur radioactif injecté au patient. Basée sur le phénomène de résonance magnétique nucléaire (RMN), l'IRM utilise des champs magnétiques produits par de puissants aimants et révèle les détails anatomiques des tissus mous : muscles, cerveau et organes. Le CEA dispose alors à Saclay d'une véritable « école de la RMN », dirigée par Anatole Abragam et Maurice Goldman, à l'origine de plu-

sieurs découvertes théoriques majeures dans les années 1960 et 1970. En parallèle, à Grenoble, existe un savoir-faire dans le domaine du magnétisme, apporté par Louis Néel, prix Nobel de physique en 1970 et premier directeur du centre CEA de Grenoble.

#### Création du Magniscan

En 1985, le SHFJ inaugure ainsi un énorme aimant de 2 teslas – un record pour l'époque –, et s'apprête à devenir un centre pionnier pour l'IRM. Développé par les physiciens du CEA, cet appareil servira entre autres à des études marquantes sur la myopathie. À la même époque, la Compagnie générale de radiologie (rachetée par General Electric en 1987) crée, notamment avec les équipes du CEA-Leti, le premier vrai appareil d'IRM français : le Magniscan de 0,5 T. C'est sur cette machine que Denis Le Bihan, alors interne en radiologie et futur directeur de NeuroSpin, invente l'IRM de diffusion en 1985. Cette innovation majeure est aujourd'hui utilisée dans le monde entier pour détecter en urgence les premiers signes d'AVC,

évitant aux patients de lourds handicaps, et aussi en cancérologie pour visualiser les tumeurs.

#### NeuroSpin, dédié à l'imagerie cérébrale

Deuxième tournant au début de la décennie suivante : l'IRM devient fonctionnelle. Cette nouvelle modalité, qui repose sur le niveau d'oxygénation du sang, permet de « voir le cerveau travailler »... et commence à concurrencer la TEP. En 1992, le SHFJ acquiert alors un imageur de 3 teslas – encore un record – et se lance dans l'IRM fonctionnelle, étudiant en particulier le cerveau sain ou malade. À la même époque, l'équipe RMN du CEA s'implique très fortement dans la formation des médecins et dans le formalisme quantique, qui permet de bien appréhender la RMN et l'IRM en s'appuyant sur l'essor de l'informatique. Les champs de recherche sont alors immenses, tout comme l'expertise du CEA. Ils déboucheront en 2007 sur la création de NeuroSpin. Ce centre unique en Europe est dédié à l'imagerie cérébrale, en particulier grâce à de puissants imageurs IRM. →





© L. Godart/CEA

« Avec celui du projet Iseult et ses 11,7 teslas, nous allons observer le cerveau à l'échelle de quelques milliers de neurones et pourrions tester des hypothèses totalement nouvelles sur son fonctionnement », s'enthousiasme Denis Le Bihan (voir p. 42). Ces travaux en neurosciences vont de pair avec une R&D constante sur toutes les composantes des appareils (antennes pour la transmission des signaux cérébraux, gradients de champs magnétiques, etc.) et sur les algorithmes de reconstruction d'images.

#### L'IA ouvre le champ des possibles

Les années 2000 voient aussi l'irruption du *big data* et la naissance de l'intelligence artificielle (IA), des domaines dans lesquels le CEA a, là aussi, développé un savoir-faire reconnu. « Quand on veut découvrir quelque chose avec certitude sur une pathologie cérébrale, il faut rassembler des milliers de cas, d'où une énorme masse de données. De plus, face à un objet aussi complexe, l'IA peut nous aider à dépasser les limites de la perception humaine », affirme Jean-François

Mangin, de NeuroSpin. En témoigne, par exemple, la création du Cati (Centre d'acquisition et de traitement d'images) pour la maladie d'Alzheimer, une plateforme qui coordonne une centaine d'imageurs IRM et TEP répartis sur toute la France, et compte aujourd'hui des images de plus de 10 000 cerveaux de patients. Soixante-quinze ans après sa création, le CEA s'est forgé une place incontestée dans le panorama de l'imagerie médicale. Le SHFJ est devenu un grand centre européen d'exploration fonctionnelle, au service de la recherche et de la clinique, tant pour le diagnostic que pour la thérapie. Ses équipes se concentrent sur les maladies cérébrales et l'oncologie (voir ci-contre). NeuroSpin excelle dans ses travaux sur les maladies neurologiques et neurodégénératives, les mécanismes et troubles cognitifs. Et la recherche continue au Leti, engagé dans plusieurs programmes de R&D et partenariats industriels pour développer la prochaine génération d'imageurs. ●

#### FOCUS

### Le premier scanner français

La tomodensitométrie, qui consiste à recréer des images X en trois dimensions, plus communément appelée « scanner », est aujourd'hui la technique d'imagerie 3D la plus courante dans les hôpitaux. C'est au CEA-Leti que l'on doit le développement du premier appareil français en 1975, installé en 1979 au CHU de Grenoble avec la Compagnie générale de radiologie. À partir des années 1990, le Leti se lance dans les détecteurs en matériau semi-conducteur. En 2011, il transfère sa technologie à Siemens Healthineers, qui a récemment annoncé les performances inédites de ses premiers prototypes.

**Ci-dessus :**  
Examen en imagerie  
TEP-IRM au SHFJ (2018).



31

INTERVIEW

## « À l'origine de la médecine nucléaire française »

**Le Service hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ), unité de R&D créée en 1958 au sein de l'hôpital d'Orsay (Essonne), a lancé la médecine nucléaire française. Une aventure que nous raconte Vincent Lebon, chef du service.**

#### Comment se situe le SHFJ dans la médecine nucléaire française ?

Cette discipline s'est en réalité construite au SHFJ. Elle consiste à utiliser des radiopharmaceutiques pour diagnostiquer et traiter diverses maladies, en association avec des moyens d'imagerie dédiés. Aujourd'hui encore, nous sommes un acteur majeur de la R&D française dans ce domaine. Nous développons des radiopharmaceutiques innovants, en accompagnant leur transfert vers les applications cliniques. Nous sommes aussi un service médical, qui dispense des actes d'imagerie pour la population Nord-Essonne.

#### Le CEA est donc aussi pionnier dans la production de radio-isotopes et de radiopharmaceutiques en France ?

Oui, via le SHFJ et le réacteur nucléaire Osiris, exploité à Saclay de 1966 à fin 2015. Osiris a produit des radio-isotopes émetteurs de rayonnements gamma pour la thérapie, mais a surtout été l'un des rares réacteurs au monde fournisseurs de molybdène 99, le précurseur du technétium 99m, utilisé dans 80 % des scintigraphies. Il a couvert à lui seul entre 5 et 12 % de la demande mondiale, selon les années. Le réacteur Jules Horowitz, en cours de construction au CEA de Cadarache, prendra la relève dès sa mise en service. Au SHFJ, nous produisons des radio-isotopes un peu différents. Ce sont des émetteurs de positons pour la TEP, comme le <sup>11</sup>C et le <sup>18</sup>F, produits grâce à un cyclotron. Ces isotopes à vie très courte sont ensuite greffés par radiochimie sur des molécules pour devenir des radiopharmaceutiques, injectés aux patients. Le plus emblématique d'entre eux est sans doute le <sup>18</sup>F-DG, glucose marqué au fluor 18, qui a révolutionné le diagnostic des cancers par la TEP. Le SHFJ a assuré pendant 10 ans, de 1998 à 2008, la totalité de la production francilienne de <sup>18</sup>F-DG, laissant aux industriels le temps d'investir dans des cyclotrons pour prendre le relais. Nous avons accompagné cette transition, tout comme la diffusion massive de la TEP (aussi appelée PET scan) à l'hôpital.

#### Vers quoi s'orientent-on en matière de production de radiopharmaceutiques ?

L'avenir, c'est leur production automatisée et miniaturisée pour la TEP au plus près du patient, en allant jusqu'à la mise en seringue. Nous finissons d'installer actuellement iMiGiNE, le premier prototype de plateforme de production automatisée, conçu en partenariat avec l'industriel PMB. À terme, ce système permettra de fournir un large panel de radiopharmaceutiques personnalisés pour chaque type de maladie, en quelques minutes. Ce type d'équipement préfigure ce que sera l'hôpital de demain.

#### Pouvez-vous citer quelques exemples de radiopharmaceutiques innovants ?

Je citerai notre travail sur la fludarabine, ce médicament utilisé pour traiter la leucémie lymphoïde. Nos équipes de Caen ont eu l'idée de la marquer au fluor 18 et de l'utiliser pour diagnostiquer la maladie. Le procédé de marquage a été breveté en 2008 et transféré en 2019 à un industriel, qui devrait poursuivre sa mise en œuvre. Autre exemple avec le DPA-714, développé au SHFJ il y a une dizaine d'années. Ce composé se fixe spécifiquement sur les cellules gliales lorsque celles-ci sont dans un mode inflammatoire. Il sert à étudier le rôle très mal connu de l'inflammation cérébrale. Est-elle toxique ou protectrice pour le cerveau ? Des protocoles de recherche clinique sont en cours sur l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer et la sclérose en plaques.

#### Comment voyez-vous l'évolution de l'imagerie en clinique ?

L'avenir de la discipline à l'hôpital, c'est le PET scan, très supérieur à la scintigraphie en résolution d'images et sensibilité de détection, aujourd'hui associé au scanner (tomodensitométrie). La tendance est aussi au couplage de plusieurs types d'imagerie : TEP-IRM ou encore TEP-ultrasons (échographie). Les ultrasons donnent des informations par exemple sur la microvascularisation des tumeurs ou l'élasticité des tissus. L'idée est de multiplier les grilles de lecture, pour améliorer les performances en matière de diagnostic et de pronostic sur la réponse au traitement. ●