

incontournables aujourd'hui et qui ont bénéficié de contributions décisives de la part du CEA.

Le 15 décembre 1948, Zoé, première « pile atomique » française, entre en fonctionnement dans le berceau originel du CEA, à Fontenay-aux-Roses. François Morel, le premier médecin biologiste du CEA, y développe une « imagerie du corps en fonctionnement » grâce aux atomes radioactifs fournis par Zoé. Il marque de la thyroxine à l'iode 131 pour étudier la thyroïde puis se consacre à la physiologie du rein. À Zoé succèdent les réacteurs EL2, EL3 et Osiris, construits au Centre d'études nucléaires de Saclay (CEN), ouvert en 1952. Lancés entre 1953 et 1966, ils resteront longtemps les seuls producteurs de radio-isotopes médicaux en France.

De Zoé au réacteur Jules-Horowitz

Dès 1953, les études de radiobiologie et d'imagerie, désormais relocalisées à Saclay, se diversifient à l'aide d'éléments comme l'iode 131, l'or 198 sous forme colloïdale, le mercure 203 ou le xénon 133. Ces émetteurs de rayons gamma n'ont pas tous les mêmes usages car ils ne se fixent pas indifféremment dans les tissus ou sur les molécules utilisées pour les véhiculer dans le corps : les radio-isotopes de l'iode, par exemple, sont adaptés à l'étude de la thyroïde car l'iode est retenu par cet organe ; l'or 198 colloïdal se fixe préférentiellement dans le foie et la vésicule biliaire ; le mercure dans les reins... Les physiciens et les électroniciens du CEA développent les détecteurs « à scintillation » destinés à suivre les radionucléides injectés dans l'organisme. Les images qui en sont issues restent cependant sommaires ; l'imagerie scintigraphique telle qu'on la connaît aujourd'hui naît en 1957, lorsque l'Américain Hal Anger invente, à Berkeley, la caméra à scintillation. De multiples cristaux scintillants captent les photons gamma puis un dispositif de localisation et d'amplification en fait une image sur une plaque photographique (et, plus tard, sur un écran d'ordinateur).

Les premières scintigraphies cliniques sont réalisées aux États-Unis en 1958. L'année suivante, le CEA inaugure à l'hôpital d'Orsay un service dédié à l'utilisation médicale des radio-isotopes : le service hospitalier Frédéric-Joliot (SHFJ). Grâce à l'appui des

L'entrée de la biologie au CEA

Le 18 octobre 1945, Charles de Gaulle signe l'ordonnance qui institue le Commissariat à l'énergie atomique. Le nouvel organisme a pour mission de « poursuivre les recherches [sur] l'utilisation de l'énergie atomique dans les divers domaines de la science, de l'industrie et de la défense nationale ».

Frédéric Joliot, inventeur de la radioactivité artificielle avec Irène Curie, est nommé Haut-Commissaire. Si le gouvernement provisoire de la République française pense avant tout à l'arme nucléaire et à la production d'énergie, le texte laisse toutefois le CEA libre d'explorer toutes les possibilités de la physique nucléaire.

Dès les années 1930, le Hongrois Georges de Hevesy utilisait des isotopes radioactifs comme traceurs de fonctions biologiques et métaboliques. L'administration de molécules biologiques sur lesquelles sont greffés des atomes radioactifs afin de suivre, au moyen d'un détecteur de radiations, leur cheminement dans l'organisme et leur éventuelle concentration dans un organe ou une tumeur cancéreuse,



APPAREIL DE SCINTIGRAPHIE en 1959

est le principe fondateur de l'imagerie de médecine nucléaire. En recevant le prix Nobel de chimie en 1935, conjointement avec Irène Curie, Frédéric Joliot soulignait déjà l'utilité des radio-isotopes pour localiser des « éléments divers introduits dans les organismes vivants ». Aussi souhaita-t-il que la biologie entre au CEA.

Dans ce domaine, le CEA se consacrera à la radioprotection, à la radiobiologie et à l'utilisation des radio-isotopes comme traceurs, qui débouchera sur l'imagerie médicale. Ses avancées en physique nucléaire et ses ressources technologiques irrigueront tout naturellement ce domaine d'activité.

ingénieurs du département d'électronique du CEN, la première caméra à scintillation de France y est installée en 1961. D'autres types de caméra sont employés par la suite. Le CEA, avec notamment son Laboratoire d'électronique et de technologie de l'information (Leti) situé à Grenoble, poursuit aujourd'hui la R&D sur les détecteurs et sur l'électronique associée pour l'imagerie X et gamma. En particulier, des détecteurs en matériaux semi-conducteurs à base de tellure de cadmium ont amélioré la qualité des images alors même que l'irradiation des patients était réduite. Ces détecteurs sont à l'origine d'autres innovations : l'imagerie spectrale qui recourt à au moins deux faisceaux de rayons X d'énergies différentes, offrant ainsi un meilleur contraste que le scanner X classique, et la toute récente « imagerie K-edge », également spectrale, qui utilise des faisceaux X d'énergies différentes afin de mesurer la concentration de certains éléments présents dans les tissus de l'organisme.



© P. Allard/CEA

LE RÉACTEUR OSIRIS lors d'une opération de manutention en piscine. Mis en service à Saclay en 1966 et dédié à la recherche en physique nucléaire, il produit également des radio-isotopes d'intérêt médical.

Sur le front des marqueurs, une révolution intervient au début des années 1960 lorsque l'Américain Powell Richards introduit l'usage clinique du technétium 99m. Ce radio-isotope a plusieurs atouts : sa demi-vie (temps au bout duquel la moitié des radionucléides se sont désintégrés) est de six heures, ce qui convient pour un usage médical ; il dérive du molybdène 99 (produit notamment par *Osiris*), dont la demi-vie de trois jours convient bien au transport ; il peut être greffé sur de nombreuses molécules biologiques ou pharmaceutiques... Il devient rapidement le

principal marqueur utilisé en scintigraphie médicale. Aujourd'hui encore, *Osiris* est l'un des rares fournisseurs de technétium 99m au monde. Il sera arrêté fin 2015. Le nouveau réacteur de recherche *Jules-Horowitz* devrait lui succéder à l'horizon 2020 à Cadarache. Par ailleurs, une méthode de production de technétium 99m par des cyclotrons est en cours de développement.

La révolution de la TEP

La tomographie par émission de positrons (TEP) est née à la même époque que la scintigraphie mais son usage a été plus tardif. Elle repose sur la détection de photons gamma qui ne sont pas émis directement par les radionucléides injectés mais sont émis par paires, en sens opposés, lorsqu'un positron émis par un radionucléide (radioactivité β^+) rencontre un électron du tissu étudié. Grâce aux détecteurs installés autour du patient, cette opposition donne des informations sur les lieux d'émission des photons. Un algorithme mis au point en 1970 reconstruit ensuite la distribution des radionucléides dans l'organisme.

Cependant, la brièveté des demi-vies des émetteurs de positrons oblige à les produire à proximité du site d'imagerie. Des isotopes tels que le fluor 18 (demi-vie de 110 minutes), le carbone 11 (20 minutes) et l'oxygène 15 (2 minutes) sont obtenus en bombardant des noyaux stables par des particules légères (protons, deutons) dans un accélérateur, tel un cyclotron, par exemple. Au CEA, des molécules biologiques sont marquées dès les années 1970 par ces émetteurs β^+ , obtenus grâce aux réacteurs EL3, *Osiris* et par un cyclotron, puis transportés en voiture au SHFJ, distant de cinq kilomètres. Cette pratique contraignante perdure jusqu'en 1975, année d'installation du cyclotron CGR Mev 520 au SHFJ. Entre-temps, ce dernier est devenu un centre de renommée mondiale pour la synthèse et le marquage radioactif de traceurs biologiques pour la TEP.

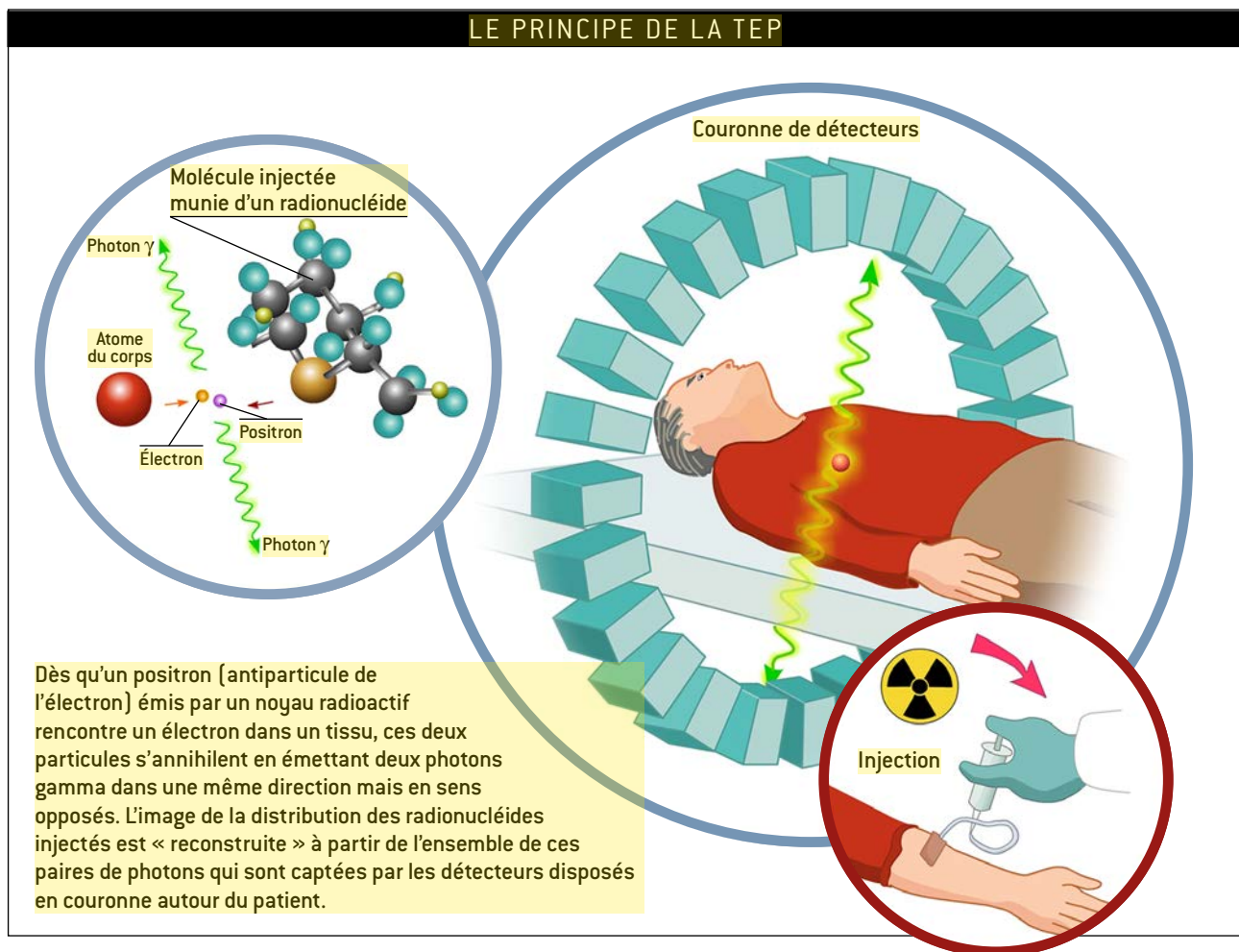
Au début des années 1980, le CEA est l'un des premiers organismes à tenter d'exploiter la « mesure du temps de vol » des photons pour rendre la TEP plus précise. Cette technique mesure la différence des temps d'arrivée des photons d'une paire sur les détecteurs pour localiser la source de leur émission. Elle avait été proposée dès les débuts de la TEP mais les détecteurs et l'électronique de l'époque n'étaient



© P. Stroppe/CEA

LA PRÉPARATION DE MOLÉCULES radiopharmaceutiques marquées au fluor 18 et au carbone 11, effectuée dans une chambre protégée de la plateforme d'imagerie biomédicale Cyceron, à Caen.

LE PRINCIPE DE LA TEP



© CEA

pas assez précis. En dépit de capacités de comptage inédites, les deux prototypes construits par le Leti ne se montrent pas assez performants pour le diagnostic clinique des cancers ; aussi la technique est-elle abandonnée au début des années 1990. Elle réapparaît vers 2010, grâce à la mise au point de nouveaux détecteurs, pour équiper rapidement tous les appareils commerciaux.

La TEP est une excellente méthode d'imagerie fonctionnelle : grâce à sa cadence d'acquisition pouvant atteindre une image toutes les deux secondes, elle permet d'observer des changements brefs dans l'organisme et donc de suivre des processus biologiques rapides. Elle ne fournit cependant pas de repères anatomiques précis ; c'est pourquoi elle est toujours couplée à un scanner X.

Les constructeurs développent actuellement des systèmes plus précis qui couplent la TEP et l'IRM. Un tel équipement vient d'être installé au SHFJ. C'est le troisième en France après ceux du Centre de recherche médicale par émission de positrons, à Lyon,

et de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris. Il sera ouvert aux centres de recherche et aux centres hospitaliers de l'Île-de-France pour des collaborations cliniques et de recherche.

Une IRM toujours plus performante

C'est en s'appuyant sur un phénomène physique très différent de la radioactivité que l'IRM a été conçue : placés dans un champ magnétique et excités par une onde électromagnétique appropriée, certains noyaux atomiques absorbent une partie de cette énergie d'excitation puis la réémettent avec une fréquence particulière dans le domaine radio. Il a fallu attendre 35 ans après la découverte de cette « résonance magnétique nucléaire » (RMN), en 1938, pour qu'elle soit exploitée en médecine.

Le CEA a pris part aux développements nécessaires à cette exploitation grâce notamment à Anatole Abragam, qui a fondé en 1955 le Laboratoire de résonance magnétique à Saclay, et à Maurice Goldman,

qui a rejoint ce laboratoire. Depuis le début des années 1950, on sait que la fréquence de résonance d'un noyau dépend des liaisons chimiques dans lesquelles il est engagé. La RMN est donc utilisée pour déterminer la nature et la structure de molécules en solution ou en milieu solide, mais c'est seulement en 1969 que l'Américain Raymond Vahan Damadian propose d'appliquer la spectroscopie RMN pour détecter des tissus cancéreux.

L'IRM naît en 1973 lorsqu'un autre Américain, Paul Lauterbur, a l'idée de faire varier dans l'espace le champ magnétique appliqué, afin de localiser les noyaux résonants. En 1977, le Britannique Peter Mansfield introduit la technique d'imagerie écho-planaire, qui accélère l'acquisition des images, et l'IRM pénètre le domaine médical dès les années 1980 : on dispose alors d'un champ magnétique assez intense pour obtenir une résolution d'image convenable. Une grande avancée en la matière est réalisée au CEA, avec l'appareil conçu sous l'égide des physiciens Jules