



fondamental > MÉDECINE



La TEP (tomographie par émission de positrons) montre l'activité des organes.



Le Pet-Scan (ci-dessus et dessous) combine l'imagerie de la TEP et celle du scanner à rayons X.



P. ALLARD/REA - B. FENOUIL/REA - F. MAIGROT/REA - SPL/COSMOS





REPÈRES

Voir l'intérieur du corps sans l'ouvrir, un vieux rêve de la médecine. Elle n'y parvient qu'à partir de 1895, lorsque Wilhelm Röntgen invente la radiographie. Depuis, les techniques d'imagerie médicale n'ont cessé de progresser. Et aujourd'hui, grâce à des marqueurs radioactifs et des appareils toujours plus puissants, les médecins peuvent diagnostiquer au plus tôt, suivre l'évolution des maladies et évaluer l'efficacité des traitements.

Imagerie

Voir le mal avant qu'il se déclare devient possible

Par Marine Cygler



L'IRM (imagerie par résonance magnétique) fournit des images anatomiques très fines.



La scintigraphie est le précurseur de la TEP.

Rendre le corps si transparent qu'il serait possible d'y voir toutes ses maladies avant même qu'elles ne se déclarent, pour peu que le médecin chausse les bonnes lunettes, ce n'est plus un songe. Depuis déjà une vingtaine d'années, les techniques d'imagerie médicale connaissent un véritable essor, rendant toujours plus visibles des dysfonctionnements aussi discrets que menaçants. Sachant que quel que soit l'outil utilisé par les chercheurs, il existe deux stratégies pour visualiser les prémices d'une maladie. Deux approches qui se partagent la vedette dans les laboratoires. La plus directe consiste à faire ressortir sur l'image la zone endommagée en ciblant les particularités

biologiques de la maladie, comme l'accumulation de plaques amyloïdes dans le cerveau de patients atteints de démence. A l'inverse, l'autre stratégie consiste à faire apparaître à l'écran le tissu sain et à en déduire par défaut que les zones non visibles ou moins visibles sont celles qui sont touchées par la pathologie.

Toujours plus précises, les armes à la disposition des chercheurs sont nombreuses, depuis l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la tomographie par émission de positrons (TEP) et son précurseur, la scintigraphie, le Pet-Scan ou encore la fluorescence. L'IRM repose sur la modification de l'orientation des atomes de l'organisme soumis →



fondamental > MÉDECINE

→ à un fort champ magnétique et fournit ainsi des images anatomiques très fines. La TEP et la scintigraphie proposent des images de l'activité des organes grâce au rayonnement émis par des traceurs radioactifs injectés dans la circulation sanguine. Le Pet-Scan combine quant à lui l'imagerie nucléaire de la TEP et la bonne vieille imagerie du scanner à rayons X. Ainsi, la TEP démasque les processus métaboliques anormaux quand le scanner les localise au mieux.

DES OUTILS PLUS FINS

Mais si les machines utilisées pour la TEP et la scintigraphie semblent désormais être parvenues au sommet de leur art, les avancées les plus spectaculaires sont réalisées sur les traceurs, ces petites molécules radioactives qui peuvent se lier spécifiquement à différents composants du vivant.

À l'origine de cette course effrénée, le succès de la TEP en cancérologie. Aux États-Unis, au début des années 1990, des scientifiques montrent qu'il est possible de démasquer facilement, en une vingtaine de minutes, des métastases cancéreuses dans le corps entier en utilisant une nouvelle technique. Celle-ci utilise la gourmandise des cellules tumorales pour le glucose. En injectant une molécule proche du glucose rendue radioactive, le FDG (fluoro-désoxyglucose), les médecins débusquent les cellules malignes trahies par leur

Aujourd'hui, l'enjeu concerne surtout les produits "traceurs" de maladies

appétit. Une méthode aujourd'hui devenue classique dans les hôpitaux. "Désormais, les médecins demandent aux chercheurs de leur fournir des outils plus fins", déclare Bertrand Tavitian, responsable de l'équipe Nouveaux traceurs au service hospitalier Frédéric-Joliot du CEA. →

MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

TECHNIQUES D'IMAGERIE IRM, TEP

TRACEURS Des centaines en développement

STADE DE RECHERCHE Préclinique, clinique

En avril dernier, des scientifiques français ont réussi à visualiser la distribution du sodium dans le cerveau humain de sujets sains grâce à l'IRM. Une prouesse due à la puissance des machines, car le signal émis par cet atome est vingt fois plus faible que celui de l'hydrogène. L'intérêt de cette cartographie cérébrale? L'accumulation de sodium dans l'axone du neurone, là où progresse l'information nerveuse, est impliquée dans nombre de maladies neurodégénératives. Accéder aux teneurs en sodium ouvre la voie à une meilleure compréhension des processus de dégénérescence des neurones dans des maladies comme la sclérose en plaques, l'épilepsie ou la maladie d'Alzheimer. Cependant, pour cette dernière, c'est vers la TEP que se tourne le regard des

scientifiques. À l'aide du grand nombre de traceurs à l'étude, ils espèrent détecter des processus moléculaires silencieux et signes précoces de la maladie. Un enjeu de taille puisque plus de la moitié des neurones meurt avant que les premiers signes cliniques de la maladie d'Alzheimer n'apparaissent. Déjà, un essai clinique en cours aux États-Unis évalue un traceur, le AV-45, qui rend visible en TEP les plaques amyloïdes, l'une des deux lésions associées à la maladie d'Alzheimer. La seconde lésion, la dégénérescence neurofibrillaire, reste pour le moment orpheline de traceur. Autre axe de recherche: visualiser l'inflammation qui accompagne la disparition des neurones grâce à un traceur, le DPA 714, en cours d'essai clinique en Australie. Si ces techniques d'imagerie sont

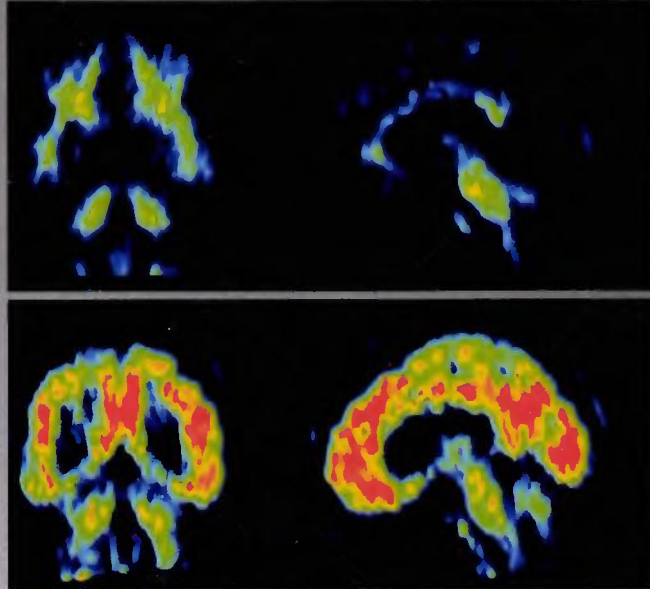
"En imagerie, la pratique clinique a été l'un des principaux moteurs des nouvelles recherches fondamentales", ajoute-t-il. L'idée s'est imposée que les applications de la TEP pourraient s'élargir en découvrant de nouvelles molécules radiomarquées qui pourraient se lier aux neurones malades,

puissent commencer. *"Il nous faut d'abord montrer que ces traceurs ne sont pas nocifs, comme c'est le cas pour les médicaments, même si les doses que nous utilisons sont près d'un million de fois inférieures",* explique Bertrand Tavitian. Encore faut-il que ces nouveaux traceurs s'avèrent réellement utiles en clinique. Voir est une chose, obtenir des informations exploitables en est une autre. C'est tout l'enjeu de ces recherches.

aux vaisseaux ou aux cartilages endommagés... Toutes les disciplines peuvent donc potentiellement espérer bénéficier de la TEP. Des centaines de traceurs sont en cours de test en laboratoire, mais des années devront s'écouler avant que les premiers essais sur l'homme ne

Du côté de l'IRM, c'est la puissance des machines fournissant des champs magnétiques toujours plus intenses qui permet de traquer d'autres atomes que le seul hydrogène, comme le sodium, largement présent dans le cerveau et impliqué dans les maladies neurodégénératives. Elle pourrait →

AVID - CEMEREM - A. PHINIKARIDOU & J. HAMILTON, SCHOOL OF MEDICINE, BOSTON UNIV - SPL/COSMOS



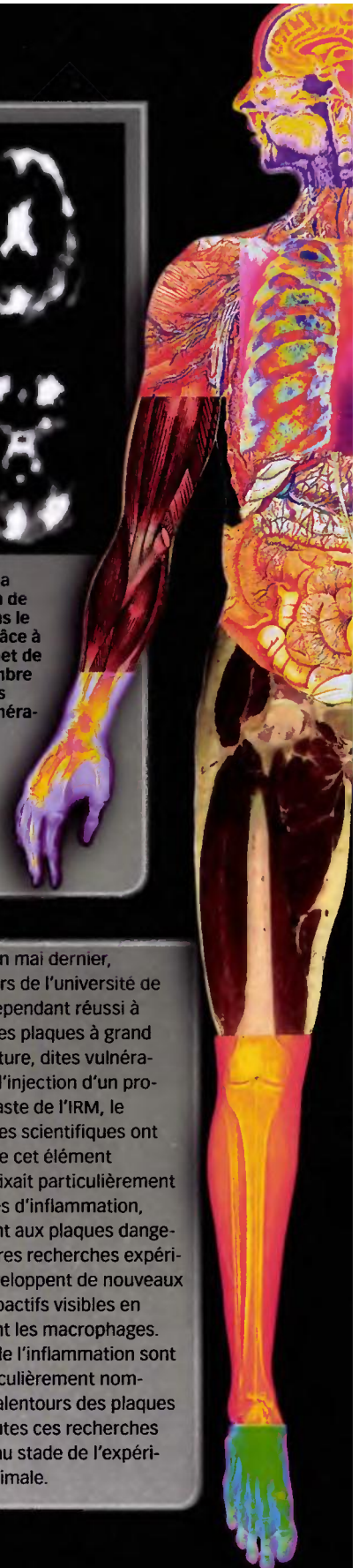
Le tra-
ceur AV-45
permet de
visualiser
les plaques
amyloïdes
(en rouge),
associées
à la mala-
die d'Al-
zheimer
(en haut
un sujet
sain).



Mesurer la
distribution de
sodium dans le
cerveau, grâce à
l'IRM, permet de
révéler nombre
de maladies
neurodégénéra-
tives.

autorisées à l'usage sur l'homme, la question du dépistage de cette maladie encore incurable se posera ouvertement. Faudra-t-il proposer un examen prédisant l'arrivée de la maladie d'Alzheimer dans les dix années à venir, alors qu'il n'existe aucun traitement? Une certitude :

cette imagerie permettra de mieux comprendre l'évolution de la maladie et d'évaluer en temps réel l'effet de futurs médicaments neuroprotecteurs. Encore faudrait-il que diminuer ces seules lésions du cerveau ait des effets sur les symptômes des malades, ce qui reste à prouver.

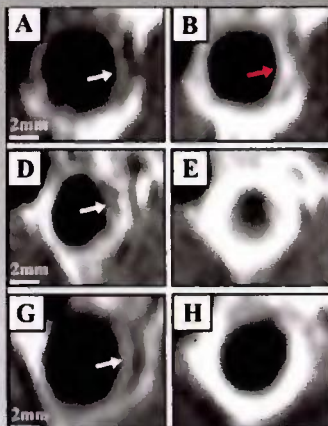


MALADIES DU CŒUR

TECHNIQUE D'IMAGERIE IRM

AGENT DE CONTRASTE Gadolinium

STADE DE RECHERCHE Préclinique



Si la plupart des plaques d'athérome, ces dépôts graisseux dans la paroi interne des artères, ne sont pas dangereuses, certaines peuvent cependant se briser, entraînant la formation d'un caillot qui peut provoquer un infarctus du myocarde par obstruction d'une artère. Visualiser les plaques d'athérome des artères du cœur, malgré leur petite taille et la circulation sanguine environnante, reste donc un challenge pour la

Le gadolinium révèle (en E et H) les plaques d'athérome risquant de se briser dans les artères du cœur.

cardiologie. En mai dernier, des chercheurs de l'université de Boston ont cependant réussi à démasquer des plaques à grand risque de rupture, dites vulnérables, grâce à l'injection d'un produit de contraste de l'IRM, le gadolinium. Les scientifiques ont découvert que cet élément chimique se fixait particulièrement dans les zones d'inflammation, correspondant aux plaques dangereuses. D'autres recherches expérimentales développent de nouveaux traceurs radioactifs visibles en TEP qui ciblent les macrophages. Ces cellules de l'inflammation sont en effet particulièrement nombreuses aux alentours des plaques instables. Toutes ces recherches sont encore au stade de l'expérimentation animale.



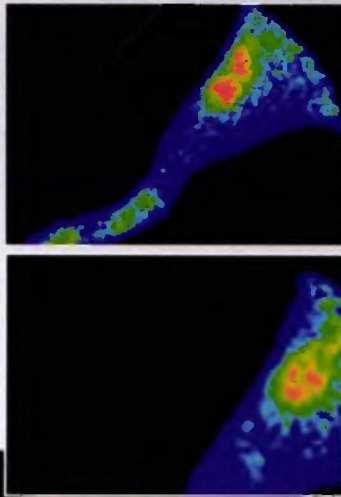
fondamental > MÉDECINE

MALADIES DU CARTILAGE

TECHNIQUE D'IMAGERIE Scintigraphie

TRACEUR 99mTc-NTP 15-5

STADE DE RECHERCHE Préclinique



Manifestation de l'arthrose, la destruction du cartilage d'une articulation ne peut être visualisée par une image radiologique classique qu'à un stade avancé de la maladie. L'équipe Inserm U990 de Clermont-Ferrand a heureusement mis au point une substance qui contient un composé chimique, un ammonium quaternaire, qui se fixe en grande quantité sur le cartilage quand il est sain. A l'inverse, il sera présent en moindre

< Le traceur se fixe sur le cartilage sain (en rouge). En bas en moindre quantité en présence d'arthrose.

quantité dès les débuts de l'altération de ce tissu dense et élastique. A l'image, le cartilage sain est lumineux, celui qui se dégrade l'est moins. Le secret du 99mTc-NTP 15-5 ? Il est capable de se lier spécifiquement aux protéoglycanes, des protéines supports des glucides du cartilage. Cette technique, dont l'utilité a été prouvée sur des modèles animaux de l'arthrose, promet la possibilité d'un suivi précis de patients à risque comme les sportifs, mais aussi, quand l'arthrose est diagnostiquée, d'évaluer son extension. Enfin, voir précisément l'articulation ouvre la voie au suivi des essais de médicaments protecteurs du cartilage.

→ aussi saisir le phosphore ou le fluor, mais leur concentration dans l'organisme est si faible que leur détection reste encore très délicate. Une situation qui devrait évoluer bientôt. L'intensité du champ magnétique est aujourd'hui comprise entre 0,1 et 3 teslas. Mais déjà, des appareils expérimentaux atteignent 11 teslas.

IRM CONTRE PET-SCAN

D'un côté les machines, de l'autre les agents de contraste qui augmentent artificiellement le signal grâce à leurs propriétés magnétiques. Les recherches visent à rendre les agents

plus actives et soutenues qu'il existe une obligation légale de proposer aux patients une méthode d'imagerie non irradiante quand il y a le choix", rappelle Patrick Cozzone, directeur du Centre de résonance magnétique biologique et médicale à l'hôpital de La Timone (Marseille).

Or, déjà, l'IRM corps entier est aujourd'hui en compétition avec le Pet-Scan pour la détection de métastases car l'IRM les repère sous forme de taches claires sans irradiation, alors que le Pet-Scan utilise doublement la radioactivité : celle du traceur pour l'examen

Encore faut-il que les équipements soient mis à la portée des patients

de contraste utilisés actuellement plus spécifiques des tissus ou des lésions en modifiant légèrement leur structure initiale (en ajoutant un groupement d'atomes, par exemple). "Les recherches en IRM sont d'autant

TEP et ensuite celle des rayons X pour le scanner. Reste que pour cette course à l'image bénéfique aux patients, la France doit continuer à équiper son territoire de machines qui restent très onéreuses. ■



CANCERS

TECHNIQUES D'IMAGERIE TEP, scintigraphie, IRM, fluorescence

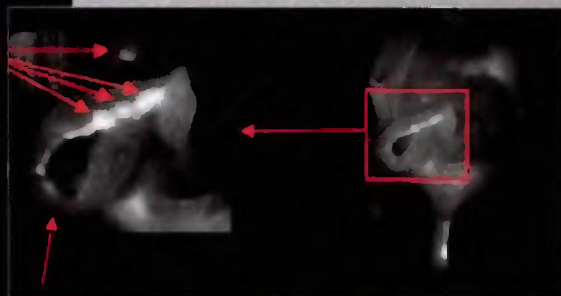
TRACEURS Des centaines en développement

STADE DE RECHERCHE Préclinique, clinique

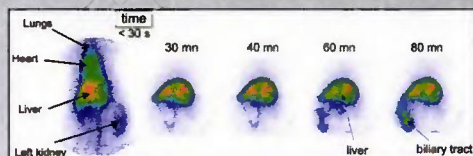
Pour diagnostiquer, bien sûr, mais aussi soigner un cancer, l'imagerie est devenue un allié indispensable. En mars dernier, une publication d'une équipe française annonçait l'arrivée d'un nouveau radiomarqueur pour l'imagerie scintigraphique du foie, le Lactal. Ce traceur se fixe spécifiquement sur le foie en bonne santé et fait "briller" les zones indemnes. Lorsque l'une des tumeurs cancéreuses s'est logée dans l'organe, des zones sombres apparaissent à l'image. Un tel traceur, déjà existant au Japon et en Corée, mais inadapté aux normes européennes (il contient notamment un dérivé du cyanure), manquait en Europe. L'image peut également s'inviter au bloc opératoire pour guider les gestes du chirurgien en se basant sur la fluorescence: à Grenoble, la société Fluoptics a mis au point un système imparable pour traquer les métastases, aussi petites soient-elles, et ce directement sur la table d'opération.

Sachant que l'œil d'un chirurgien chevronné ne voit pas en deçà du millimètre, les scientifiques se sont attelés à trouver une technique

qui rend visibles les métastases inférieures à 500 micromètres. Les cellules cancéreuses sont marquées avec un agent qui émet de la fluorescence quand il est éclairé avec de la lumière infrarouge. Equipé d'une lampe infrarouge, le chirurgien peut ôter tous les foyers tumoraux en préservant au mieux les tissus sains. Les premiers essais cliniques sont programmés courant 2011. Enfin, l'imagerie sert aussi à suivre en temps réel l'efficacité d'une chimiothérapie. Aujourd'hui, la médecine nucléaire révèle en effet les mécanismes moléculaires anormaux, signes d'une activité tumorale. Deux signatures tumorales sont désormais repérables: l'angiogenèse, c'est-à-dire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins par les tumeurs, et l'apoptose, une forme particulière de mort cellulaire que vise à induire la chimiothérapie. Pour vérifier qu'un traitement provoque bien l'apoptose des cellules cancéreuses, les chercheurs ont mis au point un traceur qui se fixe sur des molécules cellulaires uniquement lorsqu'elles se situent à l'extérieur des cellules. Or, la dispersion de ces molécules à l'extérieur est le signe de la mort cellulaire, la concentration du traceur dans l'organe établit donc la preuve que le traitement fonctionne.



◀ La fluorescence (grâce à une lampe infrarouge) permet de voir des tumeurs inférieures à 500 micromètres dans l'intestin d'un rat.



▲ Le Lactal se fixe sur le foie en bonne santé et fait briller les zones indemnes (en rouge).

E. MIOT-NOIRAUT/INSERM - SPL/COSMOS - FLUOPTICS - D. SCHERMAN, UPCG, INSERM/CNRS/UNIV PARIS 5