



HAL
open science

La medecine nucleaire - Etat actuel - Situation en France

R. De Swiniarski

► **To cite this version:**

R. De Swiniarski. La medecine nucleaire - Etat actuel - Situation en France. Bulletin de la Societe Francaise de Physique, 2003, 138, pp.15-19. in2p3-00012368

HAL Id: in2p3-00012368

<https://hal.in2p3.fr/in2p3-00012368>

Submitted on 31 Mar 2003

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

LA MEDECINE NUCLEAIRE

ETAT ACTUEL – SITUATION EN FRANCE

R. de SWINIARSKI
(novembre 2002)

Introduction

Contrairement à ce que beaucoup de gens pensent, la médecine nucléaire (MN) est une discipline plutôt ancienne ; on considère en effet souvent Henri Becquerel, découvreur de la radioactivité naturelle en 1896, comme l'initiateur de cette discipline, c'est la première étape. La découverte de la radioactivité artificielle par Irène et Frédéric Joliot-Curie en 1934, qui a permis la réalisation d'isotopes radioactifs, marque le deuxième acte essentiel et donc le début de la MN. Avant de poursuivre cet exposé, rappelons brièvement quelques techniques de la MN, bien qu'un précédent article publié dans cette revue (1) ait déjà décrit certaines méthodes de cette discipline.

La MN consiste à administrer au patient, en général par voie intraveineuse, (IV), un produit radioactif appelé radio-pharmaceutique composé d'un radio-isotope appelé le marqueur, généralement fixé sur une molécule support, le vecteur, qui est choisi pour son attraction ou sa répulsion vis-à-vis de l'organe que l'on veut étudier (c'est le tropisme). La détection des rayonnements émis par cette distribution volumique de l'organe cible où va se concentrer ce radio-élément va donner une image que l'on appelle scintigraphie.

Le but principal de la médecine nucléaire est de permettre le diagnostic précoce d'une pathologie donnée, mais permet aussi des études plus spécifiques, par exemple de déterminer la morphologie d'un organe ou de suivre le cheminement d'un radio-isotope le long des vaisseaux sanguins ou des voies lymphatiques. En fait, on peut dire qu'actuellement la MN permet l'étude diagnostique de la plupart des organes ou des tissus du corps humain avec de très bons pronostics quant à leur pathologie.

Bien que la MN soit une technique de visualisation comme la radiologie (qui résulte de la découverte en 1895 de rayons X par Roentgen) ou l'IRM (imagerie par résonance magnétique), seule la MN peut permettre d'étudier le fonctionnement de presque tous les organes du corps humain dont elle donne une image fonctionnelle.

La MN nécessite d'une part un bon isotope radioactif qui puisse s'intégrer facilement dans une molécule et d'autre part un très bon et performant ensemble de détection.

Le développement considérable de la physique nucléaire depuis la dernière guerre mondiale (grâce il est vrai aux recherches sur l'armement nucléaire) a permis la réalisation de très nombreux radio-pharmaceutiques grâce aux nombreux réacteurs et accélérateurs de particules construits un peu partout dans le monde et grâce aussi à l'amélioration constante, voire la découverte, de nouveaux systèmes de détection performants ; tout ceci a provoqué l'essor remarquable de la MN ces dernières décennies.

Ce développement a aussi permis celui de deux autres disciplines que l'on rattache souvent à la MN, à savoir la radiobiologie et surtout la radiothérapie à vocation thérapeutique sur lesquelles nous ne nous étendrons pas dans cet article.

Actuellement, on peut affirmer que pas ou peu de centres hospitaliers en France ne disposent d'un service de médecine nucléaire. Il y a encore peu de temps, cette discipline considérée alors comme technique de laboratoire hyper sophistiquée ne se trouvait que dans quelques services hospitalo-universitaires bénéficiant de la présence de centres de recherche universitaires à proximité de l'hôpital. Aujourd'hui, on estime à environ 214 le nombre de services de médecine nucléaire en France, dont deux aux Antilles, ce qui démontre l'importance de cette discipline.

Médecine nucléaire : évolution progressive des techniques

On peut dire sans exagérer que le lieu de naissance de la MN actuelle est la prestigieuse université de Californie à Berkeley (USA), car la plupart des grandes découvertes concernant cette nouvelle discipline médicale y ont été faites. Dès 1937 John H. Lawrence (frère de E.O. Lawrence, inventeur du cyclotron dans cette même université) y crée le « Donner Laboratory », institut de l'université consacré à la recherche biomédicale. Parmi l'extraordinaire pépinière de scientifiques (à la fois médecins, biologistes et physiciens) au sein de cet institut qui va rapidement acquérir une renommée mondiale, le Professeur J.G. Hamilton utilise, dès 1937, des isotopes radioactifs à des fins de diagnostic, c'est-à-dire comme traceurs. Il s'agit du sodium²⁴ (Na^{24}) pour étudier le transport de cet ion dans l'organisme. En 1938, Hamilton pour la première fois utilise l'iode 131 dans l'étude scintigraphique de la thyroïde humaine à l'aide du système de détection rudimentaire de l'époque, à savoir les compteurs Geiger-Muller. Grâce à ce détecteur, on effectuait des comptages de radioactivité point par point (cartographie thyroïdienne).

Cependant, ces premières études marquent d'une pierre blanche les différentes étapes de la médecine nucléaire naissante. En effet, ces isotopes, et surtout l'iode 131 qui va s'avérer d'une importance considérable pour le

diagnostic de pathologies thyroïdiennes, ont été créés par l'homme grâce au cyclotron de Berkeley qui vient de délivrer ses premiers faisceaux. Cette étude thyroïdienne par cet isotope ne sera effectuée pour la première fois en France qu'en 1949 par M. Tubiana et P. Sue. Cette cartographie thyroïdienne également effectuée à l'aide du compteur Geiger-Muller nécessitait à l'époque près de 45 minutes de comptage.

Après ces premières réalisations de traceurs, de nombreux nouveaux isotopes radioactifs sont réalisés à des fins médicales à partir de 1938 grâce au cyclotron de Berkeley. Il est impossible de les mentionner tous tant ils sont nombreux, mais signalons néanmoins la réalisation du Fer 59 (Fe^{59}), du chrome 51 (Cr^{51}) très utilisés notamment pour les recherches en hématologie, du Gallium 67 (Ga^{67}) pour la pathologie osseuse, du Rubidium 86 (Rb^{86}) pour la cardiologie, etc.

La découverte fondamentale faite en 1939 par E. Segré et G.T. Seaborg à l'aide de ce cyclotron de Berkeley concerne le traceur universel utilisé à présent dans les services de médecine nucléaire du monde entier : c'est le Technécium 99m (Tc^{99m}). Bien que cet élément ne soit pas un constituant du corps humain comme le fer, le sodium, l'iode etc, il a la grande particularité de pouvoir être incorporé à de nombreuses molécules et rend ainsi possible l'examen scintigraphique de la plupart des organes.

De plus, ce radio-élément n'émet que des rayons gamma purs (140 KeV) avec une période de 6 heures et de ce fait il est bien adapté aux détecteurs qui seront utilisés en médecine nucléaire.

Comme il a été mentionné, les débuts de la MN ont été effectués avec les compteurs Geiger-Muller (GM) qui détectaient les rayonnements émis par l'organe devenu momentanément radioactif grâce au radio-isotope injecté.

Ce détecteur pourtant très utilisé au début de l'ère nucléaire a été rapidement supplanté par le détecteur à scintillation qui s'est beaucoup développé vers les années 1950 grâce à sa bonne efficacité de détection. Ce détecteur est constitué essentiellement d'un cristal d'iodure de sodium, activé au thallium ($NaI(Tl)$), impureté qui sert à optimiser les propriétés de scintillation. Ce cristal est couplé à un photomultiplicateur et à une chaîne électronique d'amplification et de comptage qui transforme l'énergie cédée au cristal par le rayonnement incident (en MN on s'intéresse essentiellement aux rayons γ) en impulsion électrique, c'est-à-dire en scintillation ; d'où le nom de scintigraphie donné à cet examen maintenant classique de médecine nucléaire. C'est grâce aux découvertes presque simultanées du cristal scintillateur et du photomultiplicateur, photo-détecteur extrêmement performant, que ce système de détection a connu un départ fulgurant et une existence aussi longue.

Ce système de détection est enfin muni d'un collimateur en plomb ou tungstène cylindrique ou conique (appelé pin-hole) destiné à arrêter les rayonnements provenant d'autres organes voisins de celui à étudier et dont le rôle est très important.

Ce système de détection à scintillation se développe rapidement. Avec la mise au point du scintigraphe à balayage, Benedict Cassen a apporté un progrès significatif. Il a eu l'idée de déplacer le détecteur à scintillations classique ($NaI(Tl)$)

de 5 cm d'épaisseur et de 12 cm de diamètre en général et muni de son collimateur en progressant ligne par ligne au-dessus de l'organe à étudier. Les signaux issus du détecteur sont transmis à un inscripteur, solidaire du mouvement du détecteur, sur une table traçante X-Y. Ce dispositif, parfois appelé à tort « scanner » qui avait permis d'obtenir de bonnes scintigraphies des reins, du foie et surtout des squelettes est pratiquement abandonné à l'heure actuelle.

Le détecteur décisif pour la médecine nucléaire est la gamma-camera inventée par Hal Anger, toujours au fameux Donner Laboratory à Berkeley, autour des années 1953, mais qui ne sera commercialisé que près de 10 ans plus tard. Cet appareil se compose essentiellement d'un grand cristal d'iodure de sodium (NaI(Tl)) mais de grande dimension (40 à 50 cm de diamètre) qui voit le champ entier d'exploration pendant le temps d'examen. Ce cristal est couplé optiquement à des dizaines de photomultiplicateurs (PM) (jusqu'à 91 actuellement) par l'intermédiaire d'un guide de lumière constitué d'un plastique qui collecte la « lumière » émise par le scintillateur et la concentre sur les PM. Le rôle de cette matrice de PM est de détecter le flash lumineux créé dans le scintillateur par le rayonnement γ qui est émis par le radio-élément injecté dans l'organe ; ceci afin de déterminer d'une part les coordonnées X-Y du point où s'est effectuée la scintillation et d'autre part l'énergie du photon. Ce signal lumineux est ensuite converti en signal électrique pour être traité électroniquement.

Cette association est enfin complétée par un collimateur qui définit le champ de vision et qui sera choisi principalement en fonction de l'organe à étudier et du radio-élément utilisé. Cette remarquable réalisation permet d'obtenir des images scintigraphiques de l'organe dans son entier, mais surtout de grands organes comme les poumons ; elle répond enfin totalement au but de la médecine nucléaire : suivre le fonctionnement d'un organe par détection externe et faciliter la détection précoce d'éventuelles zones pathologiques ; cependant, cette méthode appelée gamma-scintigraphie planaire , malgré les progrès immenses qu'elle a apportés et apporte encore, avait néanmoins une imperfection sérieuse. En effet, les images obtenues ne sont que les projections planes de la distribution de la radioactivité de l'organe qui est volumique. La troisième dimension (la profondeur) n'est pas explorée. Ainsi, une tumeur en profondeur peut ne pas être révélée. Il fallait une technique permettant de révéler l'organe dans sa totalité, c'est l'évolution vers la Tomoscintigraphie.

Grâce aux découvertes résultant des travaux de Godfrey Hounsfield (1963) et d'Allan Cormak (1964), une telle méthode existe depuis 1972 : il s'agit de la tomographie assistée par ordinateur ; c'est le scanner à rayons X bien connu à présent.

Ces auteurs ont élaboré un algorithme de reconstitution d'une image tridimensionnelle à partir d'une série de prises d'images séquentielles obtenues en faisant tourner l'appareil autour du sujet. La gamma-caméra a rapidement bénéficié de cette technique révolutionnaire, ce qui a donné naissance à la gamma-tomographie qui, à l'heure actuelle, grâce surtout aux progrès de l'informatique, permet de voir le fonctionnement d'un organe complet en temps réel. Avant de nous étendre de façon plus approfondie sur la gamma-tomographie et ses développements récents, il nous faut mentionner un autre appareil révolutionnaire imaginé déjà également par Hal Anger vers les années 1950. Il a

fallu cependant attendre les années 1974 pour que cet appareil se réalise enfin, grâce notamment à l'acharnement des américains T. Budinger à Berkeley , M. Phelps à UCLA et Michael Ter-Pogossian à Saint Louis. Il s'agit de la caméra à positons qui est devenue rapidement la Tomographie à Emission de Positons (TEP) ou Tomographie à Positons.

La Tomographie à Positons (TEP)

Son principe de fonctionnement est fort simple à priori ; il a été décrit en détail dans cette revue il y a quelques années déjà (2).

C'est en fait une nouvelle méthode d'imagerie médicale qui permet d'étudier surtout localement le devenir de différentes substances dans le corps humain après avoir marqué une substance chimique possédant l'activité biologique désirée et le tropisme vis-à-vis de l'organe ou de la fonction à étudier avec un isotope émettant des positons (électrons positifs).

Ce produit est injecté au patient par voie intraveineuse. Le positon a un parcours très faible dans le milieu traversé (1-3 mm) et finit par se combiner avec un électron du milieu ; les deux particules s'annihilent alors mutuellement avec émission de deux photons γ de 511 KeV qui sont émis diamétralement en opposition, c'est-à-dire à 180° l'un de l'autre. La TEP repose sur la détection en coïncidence de deux photons d'annihilation, à l'aide de détecteurs appropriés et d'une électronique conséquente. Avec un algorithme mathématique, l'ordinateur reconstruit rapidement la répartition de la radioactivité β^+ à l'intérieur d'un plan de coupe donné.

Dans les premiers TEP réalisés vers les années 75-80, on déplaçait l'ensemble de l'appareillage de détection autour de l'individu et on pouvait ainsi visualiser l'organe à étudier en trois dimensions ; cependant, la durée de l'examen était assez importante.

Des progrès ont rapidement été effectués et ainsi on a par la suite disposé les détecteurs en série formant un cylindre (de l'ordre de 80 cm de diamètre et 15 à 20 cm de long) autour de l'organe à étudier comportant parfois plusieurs milliers de détecteurs individuels ce qui permet d'explorer par exemple le cerveau en quelques minutes.

Le procédé TEP permet une localisation précise de la molécule marquée administrée au patient et surtout permet également d'utiliser un éventail d'éléments chimiques biologiques significatifs pour le marquage. Les systèmes biologiques sont essentiellement constitués de composants de carbone, d'azote, d'oxygène et d'hydrogène. Ainsi, dans les investigations réalisées par ce procédé, les trois isotopes d'intérêt majeur étaient, au début, l'oxygène 15 (O^{15}), l'azote 13 (N^{13}) et le carbone 11 (C^{11}) dont les périodes respectives sont approximativement 2, 10 et 20 minutes. Ces traceurs sont donc très importants pour les études de métabolisme car ce sont des éléments que l'on retrouve dans la matière vivante et de plus ils sont non traumatisants à cause de leur durée de vie brève. Mais ces

isotopes n'existant pas dans la nature doivent être créés et produits sur le lieu même de leur utilisation avant d'être intégrés dans une molécule support, d'où la présence quasi nécessaire, si l'on veut utiliser ces traceurs, d'un cyclotron médical ainsi que d'un service de radiochimie pour permettre la fabrication et l'utilisation de ces isotopes sur leur lieu d'utilisation.

Heureusement, on a tendance actuellement, si le financement et la réalisation d'un cyclotron médical ne peuvent être assurés simultanément, la dépense étant très importante, à utiliser le fluor 18 (F^{18}) ; la période de celui-ci est en effet beaucoup plus longue et il peut être incorporé à certaines molécules, surtout le fluorodeoxyglucose (^{18}FDG) qui devient le traceur le plus utilisé de nos jours par le procédé TEP, notamment à présent en oncologie ; ce produit doit cependant également être produit par cyclotron, mais son site de production peut être quelque peu éloigné du lieu d'utilisation grâce à la période relativement longue du ^{18}F (environ 110 minutes).

Tendances actuelles et développements nouveaux de la médecine nucléaire

En définitive, actuellement, on utilise essentiellement la gamma-caméra, soit sous sa forme gamma-scintigraphie planaire classique ou de tomoscintigraphie qui a donné naissance à la tomographie par émission de simples photons (TESP) ; celle-ci est plus connue dans les milieux médicaux sous l'acronyme anglo-saxon de S.P.E.C.T. pour Single Photon Emission Computed Tomography. Enfin, la dernière création, comme on l'a vu, est la tomographie par émission de positon TEP. Nous passerons rapidement en revue les développements récents de ces trois techniques et décrirons les appareillages actuellement utilisés.

- Gamma-caméra classique

Grâce aux progrès considérables de la technologie de fabrication des détecteurs NaI(Tl) et des photomultiplicateurs (PM) ainsi que de l'électronique associée, la gamma-caméra a vu ses performances s'améliorer de manière très significative depuis leur première réalisation. Ainsi, la résolution spatiale intrinsèque (tout l'ensemble avec collimateur) passe de 13 mm (FWHM) en 1967 à 3 mm déjà vers les années 1990 alors que la résolution intrinsèque en énergie passait de près de 20 % à moins de 10 % à 140 KeV pour cette même période avec des taux de comptage jusqu'à 500 Kcps. Mais pour dépasser ces limites, il faut utiliser un autre principe de détection. En effet, les scintillateurs (NaI(Tl)) ont des défauts et des inconvénients propres, comme par exemple des problèmes de distorsion qui limitent la résolution spatiale, leur sensibilité à la température, leur nature hygroscopique, leur fragilité et la limitation du taux de comptage maximum, etc.

Il y eut cependant d'abord quelques initiatives pour utiliser d'autres scintillateurs et parmi eux citons surtout le BGO (germanate de bismuth), BaF₂ (fluorure de baryum) ou d'autres plus rapides comme le LSO (orthosilicate de lutecium) ou GSO (orthosilicate de gadolinium).

Du fait de leur densité élevée, ces scintillateurs présentent de grands avantages pour la détection des photons de haute énergie et ils seront de ce fait largement utilisés pour les caméras à positons où il s'agit de détecter les photons de 511 KeV mais peu par les gamma-caméra classiques.

En résumé, la gamma-caméra dans sa forme classique utilise encore essentiellement l'iodure de sodium (NaI(Tl)) comme détecteur ; celui-ci reste le scintillateur de référence pour la détection des photons gamma de 140 KeV émis par les radio-pharmaceutiques (avec le Tc^{99m} comme marqueur) habituellement utilisés en clinique courante.

Cependant, les sérieux inconvénients de ce scintillateur et les progrès réalisés récemment en physique du solide ont conduit les chercheurs à développer les détecteurs à semi-conducteurs. Ceux-ci peuvent avoir des résolutions de quelques pour cent seulement (contre 10 % avec le NaI(Tl) à 140 KeV et avec de très forts taux de comptage.

Il est bon de rappeler que la physique nucléaire a bénéficié aussi, par nécessité, du développement des détecteurs à semi-conducteurs ; par exemple les germaniums (Ge) sont très utilisés en spectrométrie γ .

Depuis longtemps en effet l'avantage de ce type de détecteurs avait été envisagé pour l'imagerie médicale et dès 1979 il avait été proposé des gamma-caméras au Tellure de Cd (CdTe) (3). Mais c'est le composé ternaire CdZnTe (appelé CZT) (étudié dès 1994 et surtout récemment d'une manière très intensive au CEA-LETI de Grenoble (C. Mestais) qui apparaît comme le plus prometteur.

Le LETI a depuis longtemps acquis une grande expérience et beaucoup de notoriété dans le domaine biomédical et particulièrement dans celui de la médecine nucléaire. Il a ainsi collaboré pendant de nombreuses années (1984-1992) avec la Société SOPHA MEDICAL VISION (SMV) pour le développement de gamma-caméras classiques, ce qui a permis la réalisation de détecteurs grand champ rectangulaire avec une électronique originale. Cela a donné lieu à une excellente gamma-caméra (quant au compromis prix-performance). SMV a été remplacé par la Société GEMS à la fin 2000 et a commercialisé plus de 2000 gamma-caméras dans le monde sous licence CEA, ce qui est un remarquable succès.

Les compétences acquises par le LETI en matière de détection et électronique nucléaire liées au domaine médical ont ainsi permis l'étude puis la réalisation d'une gamma-caméra à base de CdZnTe en partenariat avec Saint Gobain Cristaux et Détecteurs. La conception de ces gamma-caméras est entièrement nouvelle puisque le scintillateur et le PM associés sont supprimés et remplacés par une matrice de détecteurs à semi-conducteurs à base de cristaux CdZnTe associée à une électronique de proximité de lecture de charge (circuit intégré spécifique ou ASIC). Le produit de base qui est un imageur pour la MN de 20 x 20 cm² est en cours de développement.

Cette nouvelle technique présente par rapport à la gamma-caméra classique avec scintillateur un nombre considérable d'avantages essentiels : meilleure résolution spatiale et en énergie, amélioration du contraste des images, capacité de comptage très augmentée (ce qui diminue le temps d'examen), diminution du poids, disparition des zones mortes, variabilité de forme des détecteurs, et diminution, voire disparition, de la sensibilité à la température ; seul inconvénient notable à signaler : ce dispositif se caractérise par un petit champ d'exploration.

- Tomoscintigraphie avec gamma-caméra

Dans les premiers dispositifs de tomoscintigraphie, la gamma-caméra classique tournait autour du sujet et effectuait des mesures séquentielles à chaque rotation. Bien que les constructeurs de gamma-caméras tournantes aient considérablement amélioré leurs appareils, par exemple au niveau de leur mécanisme de rotation, de leur collimateur ou de l'électronique de localisation, cette méthode de tomographie a peu à peu été remplacée par d'autres méthodes, en particulier à cause du temps nécessaire à un examen clinique. Les constructeurs en accord avec les cliniciens ont ainsi conçu un matériel spécial permettant de mieux voir l'objet grâce à une détection se rapprochant de 2π , voire 4π , grâce à des systèmes multi-cristaux ou de détecteurs annulaires cylindriques. On a d'abord développé le concept de tomographie utilisant trois caméras à champ rectangulaire ($40 \times 22 \text{ cm}^2$) positionnés à 120° , et un collimateur éventail, à trous longs convergeant et focalisant avec une distance focale de 50 cm. Ce tomographe a été industrialisé par les firmes TRIONIX et OHIO IMAGING et est particulièrement adapté à l'exploration cérébrale. Par la suite on a utilisé un ensemble de 4 caméras également dédié à l'exploration cérébrale, proposé par HITACHI. Ce système est composé de 4 têtes de caméras rectangulaires $27 \times 17 \text{ cm}^2$ de champ utile avec 30 PM par tête ; il donne des images de très bonne qualité.

On a par la suite encore amélioré ce dispositif grâce aux systèmes multi-cristaux, particulièrement adapté à l'étude du cerveau pour la mesure du débit sanguin cérébral (DSC) à l'aide du Xenon 133 ; il s'agit du système TOTOMATIC avec 4 blocs de détection de 16 cristaux disposés en carré autour de la tête du patient et du système Headtome qui présente un arrangement de 64, système cependant quelque peu abandonné aujourd'hui.

De nombreux autres systèmes ont aussi été utilisés et certains le sont encore actuellement, par exemple celui de la caméra annulaire cylindrique dédiée à l'imagerie neurologique, le cristal NaI(Tl) étant un cylindre annulaire d'une seule pièce de 13 cm de hauteur, d'un diamètre intérieur de 31 cm et d'une épaisseur de 8 mm. Ce cylindre est couplé à travers un conduit de lumière à 3 rangées de 21 PM carrés de 51 mm de côté (système ASPECT).

De nombreuses variantes sont donc dorénavant disponibles sur le marché en ce qui concerne les tomographies avec gamma-caméra classique pour la TESP ; par ailleurs, beaucoup de ces systèmes seront et sont utilisés actuellement dans la tomographie à positons comme nous le verrons par la suite.

- TEP, Tomographie d'Emission de Positons

Cette technique, dont nous avons déjà donné le principe général, est le plus performant et le plus récent des procédés d'imagerie médicale ; ses perspectives sont énormes, en particulier en neurologie mais depuis peu aussi en oncologie.

Dans un premier temps, le système TEP a été un remarquable instrument, uniquement consacré à la recherche, grâce à l'utilisation de molécules biologiques marquées aux isotopes émetteurs β^+ à vie courte comme N^{13} , O^{15} , C^{11} , molécules fabriquées à proximité du lieu d'utilisation à cause de leur durée de vie brève, par un cyclotron médical. Les recherches se sont orientées (et le sont encore actuellement) vers la mesure du débit sanguin cérébral, de la

consommation de glucose cérébral, de la localisation de tumeurs dans le cerveau et d'une manière générale vers toutes les recherches concernant le cerveau, en particulier toutes les maladies neurologiques, comme les maladies de Parkinson, d'Alzheimer ou des neuro récepteurs. Récemment, on a pu identifier les zones du langage, de la pensée, de la perception des couleurs, des émotions, de la motricité, de la mémoire et même de la douleur, mais la liste va s'allonger avec l'extension des centres et les découvertes seront indubitablement (elles le sont déjà !) d'un intérêt considérable. En France, les premiers TEP disponibles étaient ainsi utilisés essentiellement en recherche sur le cerveau.

Les TEP utilisaient au départ des scintillateurs de NaI(Tl) ; celui-ci est cependant peu adapté à la détection des photons de 511 KeV émis en opposition lors de l'annihilation de l'électron positif (β^+) avec un électron négatif du milieu traversé. On utilise donc actuellement comme il a déjà été dit le germanate de bismuth (BGO) et d'autres détecteurs à scintillation comme le BaF₂, le CSF et surtout le LSO, mais il y en aura d'autres car les recherches se poursuivent.

Grâce à leur densité plus élevée (par rapport au NaI(Tl)), ces scintillateurs ont un meilleur pouvoir d'arrêt des photons de 511 KeV que l'iodure de sodium et de ce fait ils sont plus adaptés aux caméras à positons. Ces scintillateurs sont tous équipés de multiples photomultiplicateurs classiques et d'une électronique adaptée comme les gamma-caméras classiques.

Cependant, les choses ont changé depuis quelques années. On s'était aperçu en effet que le Fluor 18 (¹⁸F) émetteur β^+ , pouvait être intégré facilement à des molécules analogues à celles des substrats naturels du métabolisme humain.

Le développement considérable des TEP est dû en très grande partie à une telle molécule, le fluorodeoxyglucose marquée au ¹⁸F (¹⁸FDG) qui permet l'étude de la consommation de glucose dans l'organisme. Les cellules tumorales se manifestent en effet par une hyper consommation de glucose et on comprend le très grand intérêt de l'utilisation du ¹⁸FDG en oncologie et la forte demande actuelle du marché en caméras à positons. La période du ¹⁸FDG relativement longue facilite l'utilisation de ce produit et permet sa distribution dans des sites hospitaliers proches du site de production. Ce type de distribution est opérationnel aux Etats-Unis depuis 1996 et en Allemagne depuis 1997.

Comme nous le verrons en conclusion, la France souffre d'un manque important de TEP, d'autant plus qu'il n'en existe pas actuellement qui soient totalement consacré à l'oncologie mais uniquement à la recherche, surtout sur le cerveau. Ce problème existe cependant aussi à l'étranger, vu le coût de cet équipement. Cela a amené les constructeurs de TEP à proposer d'une part d'utiliser le matériel existant (gamma-caméra classique) et d'autre part de proposer une gamme de produits adaptés pour l'utilisation du ¹⁸FDG en oncologie afin de trouver un compromis prix-performance et de répondre à la demande importante du marché.

Les constructeurs ont ainsi proposé d'utiliser deux techniques de TEP, l'une classique, d'une part avec détecteur BGO ou NaI(Tl) sous l'architecture de multi-détecteurs en anneau ou plans couronne et d'autre part les systèmes existant dans les services de MN de détecteurs constitués de 2, voire 3, détecteurs de gamma-caméras conventionnelles (NaI(Tl)) en coïncidence. Ce système est appelé TEDC (Tomographie d'Emission avec Détecteurs en Coïncidence).

Ce procédé particulièrement utilisé grâce au ^{18}F FDG pour les examens du corps entier en oncologie est simplement la modification des systèmes existants pour la Tomographie d'Émission de Simple Photons (TESP ou SPECT en anglais) avec gamma-caméra classique ; on ajoute alors une option permettant à 2 ou 3 détecteurs de fonctionner en coïncidence. La tête de détection n'a pas besoin de collimateur (la coïncidence électronique assure la collimation) mais l'épaisseur du scintillateur NaI(Tl) doit être largement augmentée jusqu'à 25,4 mm (10 inches). On peut ainsi aujourd'hui classer en gros les systèmes de tomographes à émission de positons pour l'oncologie en 3 « familles » :

a) les tomographes avec multi-détecteurs en anneau, de très grande sensibilité, issus de la recherche sur le cerveau, utilisant du BGO ou LSO comme scintillateurs permettant les explorations 2D / 3D ; citons brièvement les modèles Advance (de GEMS), Exact et ACCEL, tous deux de Siemens parmi les plus utilisés.

b) les tomographes avec détecteurs plans en couronne orientés vers l'exploration du corps entier surtout pour les applications cliniques en oncologie. Ces appareils utilisent 6 détecteurs de type Anger de 25,4 et 19,05 mm d'épaisseur donc avec scintillateurs NaI(Tl) en coïncidence avec électronique associée. Parmi les modèles du marché, signalons surtout le CPEP Plus de Philips et Positrace de GEMS ainsi que le système particulier ART de Siemens avec détecteurs BGO en 1/2 anneau.

c) les tomographes d'émission de simples photons (TESP) adaptés pour traiter les coïncidences (TEDC) avec matériels disponibles dans les services de médecine nucléaire courants. Ceux-ci utilisent la gamma-caméra Anger avec scintillateur NaI(Tl) de 15,9 à 25,4 mm d'épaisseur et 2 ou 3 caméras. Parmi les nombreux modèles de ces tomographes existant sur le marché, citons Vertex V60 de Philips, VG5+ de GEMS et E.CAM de Siemens.

Les systèmes **a)** et **b)** sont des TEP dédiés alors que le système **c)** concerne des dispositifs TEDC que certains ont parfois décrit comme le TEP du pauvre. Il est vrai que les performances comparées des trois techniques montrent une supériorité flagrante du TEP dédié, surtout avec multi-détecteurs en anneau par rapport au TEDC ; par exemple, la sensibilité relative (nombre de coïncidences détectées pour une activité donnée, varie de 1 pour le TEDC à 20-30 pour les TEP ; le paramètre NEC qui représente le rapport signal sur bruit dans l'image varie de 1 à 6 pour les TEDC mais atteint 50 à 150 pour les TEP. Par ailleurs les systèmes TEDC, bien qu'ayant une bonne résolution spatiale, présentent une faible détectabilité des lésions à cause de la mauvaise sensibilité des NaI(Tl) par rapport au BGO.

De plus, il a été démontré par des études sur patients que par exemple les systèmes TEDC ne révèlent que 83 à 93 % des lésions pulmonaires détectées par les systèmes TEP, 71 à 90 % des lésions du cou, 50 à 77 % des lésions osseuses et 23 % seulement des lésions dans l'abdomen. Malgré ces inconvénients et le fait inhérent aux appareils TEDC qui ne peuvent détecter des lésions inférieures à une quinzaine de mm, essentiellement à cause de leurs détecteurs Anger inadaptés à l'énergie des photons de 511 KeV, cette technique reste pour l'instant encore très utilisée dans le monde et le sera aussi prochainement en France.

L'immense développement des applications cliniques utilisant le ^{18}F FDG en oncologie (par exemple la croissance du nombre d'examens aux Etats-Unis supérieure à 40 % par an) impose d'utiliser au moins temporairement en France la technique TEDC en attendant l'essor et la construction de TEP dédiés ; ceci pour au moins éviter aux patients d'attendre trop longtemps ou de recourir à des examens à l'étranger comme, paraît-il, cela se produit déjà.

L'application du ^{18}F FDG en oncologie avec TEP est extrêmement importante ; il serait trop long de s'étendre sur toutes les utilisations possibles, mais nous allons juste mentionner les plus importantes, qui concernent en fait tous types de cancers. Par exemple, ce traceur permet de différencier les lésions bénignes des lésions malignes, les cellules cancéreuses utilisant abondamment le glucose comme leur source d'énergie ; par ailleurs, la consommation de glucose est directement corrélée avec le degré de malignité de la cellule. Enfin, le processus PET + ^{18}F FDG permet d'évaluer l'extension du cancer et de planifier le traitement adéquat mais aussi d'observer la réponse au traitement.

Ainsi, ce processus est quasiment unique pour détecter les tumeurs cérébrales, les cancers pulmonaires (identification des nodules), les cancers des seins, ainsi que pour certaines tumeurs du colon, pancréas, etc. La liste est loin d'être limitative.

Néanmoins, le problème de ces mesures est la durée, 45 à 50 mn pour une tomographie thoraco-abdominale et 30 mn de plus si une tomographie cérébrale est requise. Cela est pénalisant pour le patient et pour la rentabilité de l'installation (fort chère). Enfin, il faut aussi que l'unité de production du ^{18}F par le cyclotron médical ne soit pas trop éloignée du lieu d'utilisation bien que sa période soit assez longue, afin de ne pas perdre trop d'activité par un très long transport. Encore récemment, les deux hôpitaux parisiens utilisateurs de ce traceur recevaient leur produit de Belgique, en attendant le démarrage de l'unité de production de Saclay. Etant donné l'extraordinaire développement de la tomographie avec ^{18}F FDG, les centres de production de ce traceur devraient néanmoins s'accroître considérablement en Europe et on l'espère en France.

Les machines dédiées offrent des images de haute qualité et d'excellente résolution d'environ 4 à 5 mm mais ces machines sont chères (environ 1,5 millions d'euros) ; en attendant ces appareils, certains pays dont la France se contentent du système TEDC avec caméra Anger classique, ce qui reste cependant une solution provisoire car les images sont nettement de moins bonne qualité.

Conclusions

La médecine nucléaire a fait des progrès considérables depuis ses débuts, essentiellement après la dernière guerre mondiale et grâce en partie au grand développement de la physique nucléaire, de l'électronique nucléaire et de l'informatique associée. Mais les progrès de la physique générale, il faut aussi le souligner, ont également été à l'origine d'autres nouvelles méthodes d'imageries médicales comme l'IRM (Imagerie par Résonance magnétique), imagerie par ultrasons, le scanner X, la magnéto encéphalographie (MEG), etc.

Les nombreux services de médecine nucléaire qui existent actuellement en France dans les hôpitaux publics ou privés sont tous équipés au moins d'une caméra Anger, voire deux, ce qui permet la scintigraphie de la plupart des organes humains, soit en mode gamma-scintigraphie planaire soit en tomoscintigraphie.

Malheureusement, en ce qui concerne les caméras à positons (TEP), la situation en France n'est pas aussi brillante. Ceci est d'autant plus regrettable que aussi bien avec le système TEDC (caméra Anger en coïncidence) qu'avec le dispositif de TEP dédié, les progrès de ces instruments permettent actuellement de visualiser des images de 4 mm. Cette technique est considérée notamment dans les pays anglo-saxons et aussi dans beaucoup de pays européens comme une technique de routine courante en clinique surtout dans certains domaines d'oncologie aussi bien au niveau du bilan initial de la maladie que dans la détection des récidives tumorales et le suivi thérapeutique. La France accuse en effet un retard important dans le domaine du nombre de TEP en fonctionnement par rapport à ses voisins européens les plus proches pour ne pas parler des Etats-Unis. On constate un effort d'équipement en TEP très important aux Etats-Unis (100-150 machines), en Allemagne (plus de 80 TEP et une quinzaine de cyclotrons), en Belgique (15), en Italie (15), en Grande-Bretagne (20). Mais depuis peu les choses bougent et on peut raisonnablement garder un certain optimisme. Certes, actuellement seuls 3 centres plus particulièrement destinés à la recherche sont équipés d'une machine TEP et d'un cyclotron : il s'agit du SHFJ à Orsay, du Cyceron à Caen et du SERMEP à Lyon (surtout pour la cardiologie) ; un quatrième à Toulouse devrait être disponible sous peu ainsi qu'un cinquième à Tenon (Paris). Les responsables des services de santé et les responsables médicaux hospitalo-universitaires ont défini l'indice national des TEP en France. Celui-ci prévoyait à partir de 2001 une machine par million d'habitants soit environ 60 TEP à installer dont 40 sont prévus d'ici 2003 et 20 déjà programmés ou en cours d'installation dans certaines grandes villes françaises (Lille, Grenoble, Nantes, Rennes etc ...). Par ailleurs, plusieurs centres de production cyclotron sont aussi programmés en France, dont 2 à Paris.

Il serait en effet dramatique que la France rate le « Bus Européen » de l'oncologie nucléaire par manque de ces appareils absolument fondamentaux pour la détection et le suivi des cancers. S'ajoute à cela le fait qu'une découverte révolutionnaire vient d'éclater récemment dans le monde de la médecine nucléaire. Des chercheurs de l'Université de Pittsburg, dirigés par David Townsend, ont en effet constaté qu'en associant le classique scanner X et le TEP dans un ensemble unique avec le ^{18}FDG comme traceur, on obtenait à la fois une image anatomique précise (due au scanner X) et une image fonctionnelle donnée par le TEP concernant l'activité métabolique de la lésion. Cette découverte est si importante que certains n'hésitent pas à parler de révolution dans l'imagerie médicale. Les nombreux prix attribués aux inventeurs pour cette découverte (Time Magazine : invention de l'année 2000 etc...) attestent l'extraordinaire importance de celle-ci. Les premiers ensembles compacts « scanner X + TEP », fabriqués par G.E. Medical Systems SA, par Siemens Medical Solutions (USA) ou autres, commencent à équiper les grands hôpitaux américains et certains en Europe. En France, l'équipement scanner X + TEP est à venir mais tous les grands hôpitaux parisiens et beaucoup de CHU provinciaux

ont décidé de s'équiper de cet appareil révolutionnaire. Hélas, le prix (2,5 à 3 millions d'euros) selon le type de scanner, va poser des problèmes autrement plus sérieux que celui rencontré et pas encore totalement résolu de l'équipement en TEP seul, en dépit du fait que cette extraordinaire réalisation permettrait de gagner beaucoup de temps par rapport aux examens classiques. Ces techniques de Médecine Nucléaire ont, en conclusion, un extraordinaire avenir à cause de l'accroissement de l'espérance de vie de l'Homme et donc hélas aussi de l'augmentation du nombre de cancers et de maladies neurologiques ; ceux-ci doivent en effet être détectés à temps pour permettre des traitements appropriés et donc une survie raisonnable en temps des personnes âgées atteintes par ces maladies, bien que ces pathologies concernent aussi des hommes et des femmes plus jeunes.

On comprend ainsi que la recherche ne s'arrête pas avec cette remarquable découverte puisqu'une équipe aux USA travaille aussi sur l'association IRM + TEP (pourquoi pas) mais on est encore loin du prototype car les chercheurs doivent surmonter le challenge important du champ magnétique élevé de l'IRM.

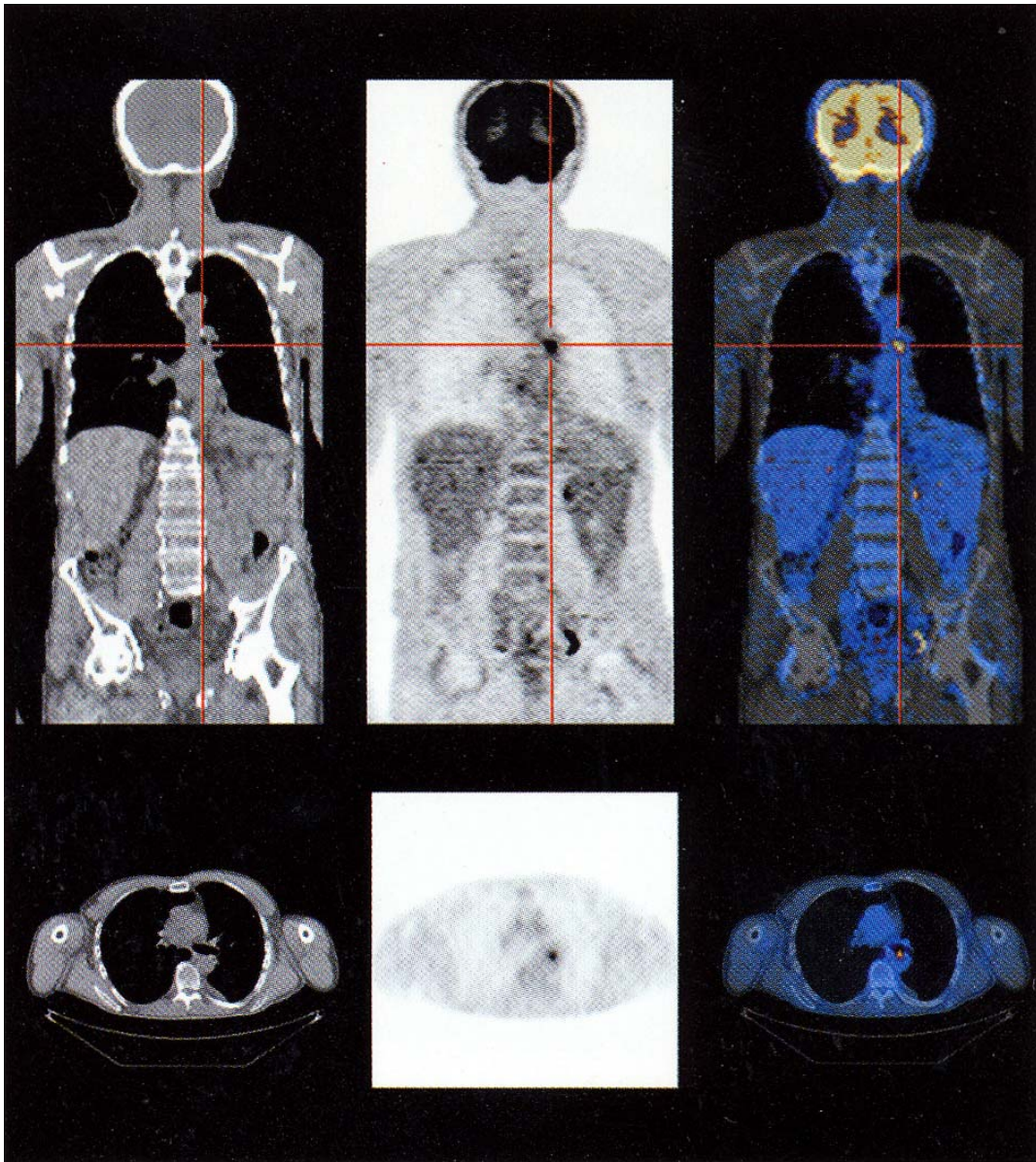
On peut dire pour conclure que le nucléaire médical ne fait plus peur actuellement, contrairement au nucléaire civil ; cela s'observe dans les hôpitaux en France comme dans le monde où la médecine nucléaire et ses installations assez imposantes font partie intégrante et quasi routinière des examens pratiqués en service hospitalier.

Je remercie spécialement le Professeur J.L. Moretti, chef du service de médecine nucléaire de l'hôpital Avicenne au CHU de Bobigny pour son aide très précieuse dans la rédaction de cet article. Mes remerciements vont aussi à Mme C. Mestais, chef du service d'imagerie médicale au CEA-LETI à Grenoble pour m'avoir communiqué une importante documentation. Je tiens aussi à remercier tout particulièrement Anne Wolfers de l'Institut des Sciences Nucléaires de Grenoble (ISN) pour l'excellente frappe de cet article.

R. de Swiniarski

Réf.

- (1) R. de Swiniarski – Bulletin de la SFP 132, décembre 2001
et Bulletin de la SFP 121, 1989
- (2) B. Mazoyer – Bulletin de la SFP 87, 1987
- (3) G. Entire et al – IEEE Trans. Nucl. Sci. 26 (1979),
J.F. Butler et al – IEEE Trans. Nucl. Sci 1994, p. 565



L'image de gauche représente le scanner X, celle du centre l'image PET alors que l'image de droite est obtenue en combinant ces deux techniques ; cette dernière image montre clairement et avec beaucoup de précision la lésion et sa localisation.