

PROSPECTIVITÉ

Le double visage de l'atome

Dossier élaboré
avec la collaboration
d'Ethel Moustacchi
et Jean-Marc Cosset

S'il faut s'en protéger quand elle échappe à tout contrôle, la radioactivité est aussi une arme décisive de l'arsenal médical, notamment pour le traitement des cancers.

TomoTherapy

→ GRAND ANGLE

HI-A



D'un côté elle risque de tuer, de l'autre elle guérit. La radioactivité, cette qualité particulière de certains atomes, a bel et bien deux visages. Le 11 mars dernier, un terrible tremblement de terre, suivi d'un tsunami exceptionnel et d'accidents majeurs à la centrale de Fukushima au Japon, ont réveillé les peurs face aux émissions radioactives. Mais que sont-elles exactement ? Ce sont des rayons qui provoquent des ionisations lorsqu'ils pénètrent la matière : grâce à leur énergie, ils peuvent en effet arracher des électrons aux atomes. Ce, qu'en général, ils n'apprécient pas vraiment. Ces rayonnements invisibles, inodores, impalpables nourrissent l'imaginaire : ils endommagent toute la matière vivante, contaminent la chaîne alimentaire et peuvent tuer. On se souvient de l'accident de la centrale de Tchernobyl, des bombes lâchées sur Hiroshima et Nagasaki. Mais quelles sont les conséquences réelles de ces rayonnements ionisants

issus d'événements dramatiques ? Comment les cellules réagissent-elles aux fortes doses d'irradiation ? Et que sait-on de l'impact des faibles doses sur le vivant ? Quelles sont les parades mises au point pour contrer ce côté sombre de la radioactivité, sorte de Mister Hyde de la physique nucléaire ? Pourtant la découverte de la radioactivité naturelle par Henri Becquerel en 1896, puis celle du radium et du polonium radioactifs par Marie Curie - ce qui leur valut de partager le prix Nobel en 1903 -, montrent aussi la face Dr Jekyll de la radioactivité. Et alors que l'on célèbre le centenaire du second prix Nobel de l'immense scientifique, un autre regard sur la radioactivité s'imposait. Arrêt sur le côté lumineux de la radioactivité et les travaux qui permettent de visualiser l'organisme humain, sauver des vies en ciblant avec précision les tumeurs et qui ont rendu possible la mise au point de tout un éventail de thérapies pour diminuer les risques de récurrence. Instantanés sur les méfaits et les bienfaits d'un phénomène aux conséquences complexes.

© FRANCIS GUÉNET/INSERM RÉALISÉ AVEC L'AMABLE AUTORISATION DU DÉPARTEMENT DE RADIOTHÉRAPIE DE L'INSTITUT CURIE

Des risques à maîtriser

L'accident grave de la centrale nucléaire de Fukushima au Japon vient nous rappeler que l'exposition à la radioactivité est rarement anodine. En étudiant ses effets sur l'homme, les scientifiques cernent de mieux en mieux les dangers potentiels et s'attachent à mettre au point des parades efficaces. Revue de détails de l'impact des fortes et faibles doses des rayonnements ionisants.

Dans les années à venir, la vaste zone autour de la centrale de Fukushima va être scrutée à la loupe par les chercheurs, les médecins et les épidémiologistes. Les « liquidateurs » japonais qui se sont attelés au contrôle des quatre réacteurs endommagés, les populations avoisinantes, la faune, la flore qui ont été et sont encore exposés aux éléments radioactifs vont être suivis durant des dizaines d'années pour prévenir et mieux connaître les impacts de la radioactivité. Pourquoi, lorsque le vivant est ainsi exposé aux radiations nucléaires, ce suivi est-il indispensable ? Parce que les noyaux des atomes radioactifs, qu'ils soient naturels ou créés par l'homme (voir encadré), émettent spontanément des rayonnements très énergétiques. Certains sont constitués de particules. D'autres de photons, donc d'ondes électromagnétiques. Dans la première catégorie se rangent les noyaux d'hélium (rayons alpha) et les électrons (rayons bêta). Dans la seconde, se trouvent les rayons gamma ou X (voir infographie p. 29). Tous induisent des dommages aux cellules vivantes. Ils résultent d'altérations directes ou indirectes, dues dans ce dernier cas à la formation de radicaux, fortement réactifs. Les lésions peuvent toucher les lipides, les glucides, les protéines et surtout les acides nucléiques. Au niveau de l'ADN, cela se traduit par des modifications des bases, des cassures d'un simple brin ou du double brin. En permanence, il se produit en moyenne 10 000 cassures

simple brin, 8 ruptures double brin et 3 000 modifications de bases par jour, dans une cellule. Or, celle-ci répare continuellement ces lésions. Une mauvaise réparation provoque sa mort, immédiate ou différée, mais aussi l'apparition de mutations, susceptibles d'entraîner, à plus ou moins long terme, des cancers. L'irradiation augmente tous ces types de lésions : une dose de 1 Gy provoque 1 000 cassures simple brin supplémentaires, et surtout, 40 ruptures double brin qui sont les plus dangereuses. Bien sûr, les dégâts administrés aux cellules et donc à tous les êtres vivants, dont l'homme, varient en fonction d'un ensemble de facteurs : la durée de l'exposition, l'intensité et la nature du rayonnement, l'âge des personnes touchées, l'importance de la surface corporelle exposée, le mode de contamination interne (inhalation de particules radioactives, ingestion d'eau ou de nourriture irradiée) ou externe, ainsi que la nature des organes touchés puisqu'ils réagissent différemment à l'irradiation.

Mesurer la radioactivité et ses effets

Pour y voir plus clair et tenter de quantifier les risques encourus par des personnes exposées, les spécialistes utilisent des unités de mesures qui tiennent compte de la spécificité de la matière vivante. Au fil des ans, ils ont défini, en se fondant, entre autres, sur le suivi des personnes irradiées lors des bombardements nucléaires d'Hiroshima et de Nagasaki en août 1945, des seuils de doses radioactives reçues à partir desquels tels ou tels effets se font sentir. Un exemple : si les doses reçues sont supérieures à 500 millisieverts (mSv) par an ou 100 mSv d'un coup, tous les chercheurs s'accordent pour dire que la probabilité de développer une leucémie est bien présente. On parle alors de « fortes doses ». En dessous, c'est le domaine des faibles doses et les incertitudes sur leurs effets sont plus grandes. Parfois, lors d'accidents dramatiques comme à Fukushima ou Tchernobyl, les travailleurs du nucléaire reçoivent des doses importantes en l'espace de quelques minutes. Quels en sont alors les effets ? Ils sont de deux types : les premiers sont « déterministes », les seconds sont dits « aléatoires ou probabilistes ». Les « déterministes » apparaissent à coup sûr à partir d'un seuil variable selon l'individu et l'organe affectés. Ainsi, le seuil d'apparition de l'hypoplasie médullaire (défaut

Radioactivité : de multiples unités

Le **Becquerel (Bq)** est la grandeur qui représente le nombre de désintégrations par seconde au sein d'une matière radioactive, et qui se traduit par l'émission de radiations.

La dose absorbée par tout ou partie du corps est exprimée en **Gray (Gy)**. C'est la quantité d'énergie communiquée à la matière par unité de masse. Cette notion est indépendante du type de radiations (particules alpha, bêta, gamma, etc.) et ne traduit pas directement l'effet biologique. En effet, les particules alpha et bêta ont un pouvoir de pénétration faible dans l'air. Mais au contact des cellules, en cas d'ingestion ou d'inhalation, elles peuvent avoir un impact. Lorsque que l'on veut tenir compte de la différence des effets biologiques, on utilise la dose absorbée pondérée par un facteur dépendant de la nature des rayonnements. Cette dose équivalente est exprimée en **Sievert (Sv)**.



Le 11 mars 2011, un séisme de magnitude 9, suivi d'un tsunami, provoque l'arrêt des réacteurs et des systèmes de refroidissement de la centrale nucléaire de Fukushima-Daiichi, sur la côte est du Japon.

du développement de la moelle osseuse) est de l'ordre de 1 Gy. « La moelle osseuse est en effet la cible la plus sensible », souligne Patrick Gourmelon, directeur de la radioprotection de l'homme, à l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN). C'est aussi à ce niveau d'irradiation qu'apparaissent les premières manifestations cliniques comme les nausées et les vomissements qui durent 24 heures. Puis plus rien. « Le patient se sent bien, confirme Patrick Gourmelon. C'est dans les semaines qui suivent, qu'apparaissent infections et hémorragies. » Les seconds, les « aléatoires », induisent des cancers de façon probabiliste dans l'ensemble d'une population et l'augmentation de leur fréquence dépend de la dose reçue. D'après l'IRSN, « la dose au-delà de laquelle un excès significatif de cancers a pu être mis en évidence dans les études épidémiologiques est de l'ordre de 100 mSv. Ce qui ne signifie pas que l'on doit considérer qu'il n'y a aucun risque en dessous. »

La restauration par les cellules souches ?

Face à une atteinte de la moelle osseuse, aux alentours de 1 Gy, comment peut réagir le médecin pour parer aux effets les plus néfastes ? « En cas d'exposition accidentelle, en général, le corps n'est pas touché de façon homogène. Certaines cellules souches de la moelle osseuse peuvent être intactes. Pour augmenter leur vitesse de prolifération, on les « booste » en injectant au patient un facteur de croissance. Au Japon,

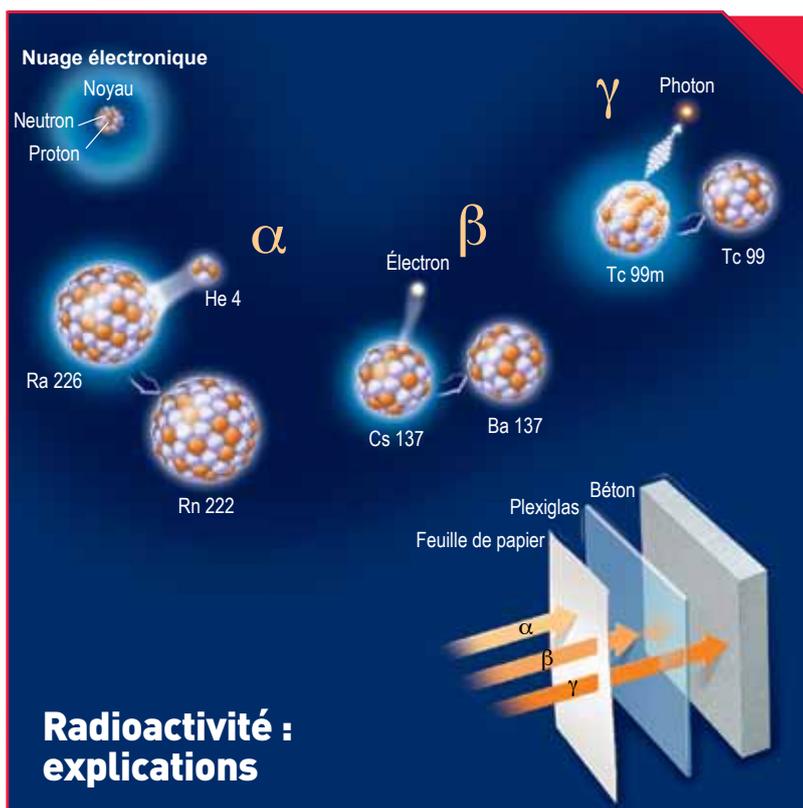
il a été proposé aux travailleurs de la centrale de leur prélever des cellules souches, afin de pouvoir les conserver et leur réinjecter en cas de nécessité », fait remarquer Patrick Gourmelon. Mais dès que les doses grimpent, les effets sont létaux. Comprises entre 4 et 4,5 Gy, elles entraînent la mort de la moitié des personnes touchées. Sans traitement, le décès est certain après une exposition à 6 Gy sur le corps entier : les organes vont connaître des défaillances multiples les uns après les autres. Lorsque l'on atteint la zone de 13-15 Gy, le syndrome gastro-intestinal débute, avec diarrhées et septicémie, entre autres. La mort survient entre 7 et 15 jours après l'irradiation. Si les 30 Gy sont atteints, la victime meurt en deux-trois jours par atteinte du système nerveux central.

« L'essentiel, pour les ouvriers qui travaillent sur le site de Fukushima, est qu'ils puissent contrôler leur dose, grâce à un dosimètre individuel, en temps-réel. Ils ont les moyens de ne pas dépasser 1 Gy », insiste Patrick Gourmelon. Mais le font-ils ? Bien que le rôle de la radioprotection soit d'empêcher les comportements irresponsables, ►►



© PHOTOS : TEPCO VIA JUJI PRESS/AFP ET GO TAKAYAMA / AFP

Les habitants de la ville de Nihonmatsu sont évacués et leur niveau d'irradiation est contrôlé.



Radioactivité : explications

L'atome est composé d'un noyau entouré d'un nuage d'électrons. Le noyau, d'un diamètre de 10^{-15} m, est constitué de protons et de neutrons. Le nombre de protons, qui est égal au nombre d'électrons, détermine la nature de l'élément. Pour un même nombre de protons, il existe des noyaux avec un nombre de neutrons différents : ce sont des isotopes.

Trois rayonnements

- La radioactivité α (alpha) correspond à l'émission d'un noyau d'hélium (2 protons et deux neutrons). Ici, un noyau de radium 226 (88 protons et 138 neutrons) devient du radon 222 (86 protons et 136 neutrons).
- La radioactivité β (bêta) correspond à l'émission d'un électron (ou son anti-particule, le positron). Elle se produit lorsqu'un neutron se transforme en proton (ou l'inverse). Ici, le césium 137 (55 protons) se transforme en baryum 137 (56 protons).
- La radioactivité γ (gamma) correspond à l'émission d'un photon de haute énergie. Un phénomène qui se produit lorsqu'un noyau, dans un état excité après plusieurs désintégrations, évacue son énergie sans changer de nature chimique.

Pour stopper les particules α , une feuille de papier suffit. Pour le rayonnement β , une plaque de plexiglas est nécessaire. Quant au rayonnement γ , beaucoup plus énergétique et pénétrant, il faut une bonne épaisseur de plomb ou de béton pour l'arrêter.

►► on ne peut pas non plus empêcher les actes héroïques : certains choisiront peut-être de dépasser les doses maximales préconisées.

Parfois, les fortes doses d'irradiation sont très localisées et elles entraînent des brûlures radiologiques. Elles arrivent accidentellement lorsque quelqu'un ramasse un échantillon radioactif abandonné de façon inappropriée et le met dans sa poche. Une situation heureusement fort rare. « La dose locale est dans ce cas de l'ordre de 20 à 50 Gy.

Il y a alors des radionécroses des tissus, accompagnées de douleurs intolérables, résistantes aux opiacés », souligne Patrick Gourmelon. L'hôpital d'Instruction des Armées-Percy, le centre de transfusion sanguine des armées et l'IRSN ont mis au point des techniques perfectionnées de soins. Problème principal de ces lésions radiologiques : elles ne cicatrisent pas correctement et aboutissent à la formation de fibroses tissulaires. En combinant chirurgie et injection de cellules souches mésenchymateuses autologues, des cellules qui donnent naissance au tissu conjonctif, on parvient à améliorer la situation. « Tout se passe comme si ces cellules souches mobilisaient les cellules basales résiduelles, situées au niveau de la couche extérieure de la peau. Elles s'opposent aux réactions en chaîne de l'inflammation, en migrant spontanément vers les tissus lésés. Elles peuvent être obtenues en une quinzaine de jours par prélèvement de la moelle osseuse dans l'os iliaque et sa mise en culture. Ceci impose donc un délai entre l'indication et l'utilisation, d'une part, et une moelle prélevable, donc riche, d'autre part. » Actuellement, le domaine des fortes doses est mieux compris que celui des faibles doses. Ce qui n'empêche pas les recherches de se poursuivre. Michèle Martin, chercheuse au Laboratoire de génomique et radiobiologie de la kératinopoïèse - la formation des cellules de l'épiderme - du CEA, étudie ainsi la réponse des cellules souches de la peau à une dose moyenne d'irradiation locale, de l'ordre de 2 Gy, dose délivrée lors d'une séance de radiothérapie. « Les cellules souches de l'épiderme répondent d'une manière très particulière : on observe très peu de mortalité et les lésions de l'ADN sont rapidement réparées. Plusieurs mécanismes expliquent cette réponse particulière, notamment l'action de facteurs de croissance endogènes, comme FGF2. » Si l'on arrive à bien connaître les mécanismes de la réponse des cellules souches, les chercheurs pourront mettre au point de nouvelles stratégies d'intervention après irradiation accidentelle ou un traitement en radiothérapie.

Les « faibles doses » en débat...

Si les effets des fortes doses fait consensus, il en va tout autrement de ceux attribués aux radiations « faibles doses ». On parle ainsi de faibles doses de radiations quand les effets biologiques immédiats de toxicité et le risque de cancers radio-induits sont négligeables. Toutefois, particulièrement en ce qui concerne le risque de cancers, la définition exacte d'une faible dose de radiation pose problème : les recherches pour en évaluer l'impact conduisent à des résultats difficiles à interpréter. Ethel Moustacchi (✎) souligne ainsi que « les effets à long terme des faibles doses demeurent mal connus ».

Comment déceler statistiquement une augmentation faible des cancers radio-induits alors que la fréquence spontanée des cancers, en l'absence d'exposition chimique ou radioactive, est de l'ordre de 30 % ? De plus il existe une radioactivité naturelle, à laquelle nous sommes tous exposés. Due aux émissions d'uranium et de thorium naturels, ainsi que de leurs descendants (radon, thoron), son intensité varie aux quatre coins du monde. Par exemple, si le Japon présente une radioactivité naturelle aux alentours



© STR/JIJI PRESS/AFP

Après avoir revêtu une combinaison de protection, les habitants de Kawauchi seront autorisés à retourner dans leur village évacué pour récupérer des effets personnels.

de 0,5 mSv par an, les habitants du Kérala, en Inde, peuvent être exposés, eux, à 70 mSv/an. En France, la radioactivité moyenne est de 2,4 mSv/an. « Il y a donc 140 fois plus de radioactivité ambiante en Inde qu'au Japon, et pourtant le pourcentage de cancers n'y est pas 140 fois plus élevé », pointe Nicolas Foray (☛), radiobiologiste au Centre de recherche en cancérologie de Lyon.

Actuellement deux modèles principaux concernant ces faibles doses s'affrontent. Le premier, appelé « relation linéaire sans seuil », considère que toute dose, si minime soit-elle, comporte un risque proportionnel à la dose. Le second, baptisé « relation non linéaire avec seuil », assure qu'il faut atteindre un certain niveau pour voir apparaître les premiers effets biologiques des rayonnements. Pour Ethel Moustacchi, les autorités internationales de sûreté ont raison, par application du principe de précaution, de considérer qu'aucune dose n'est sans risque. Pourtant les autorités japonaises ont relevé le seuil d'exposition limite pour la population à 20 mSv/an. « Elles n'ont peut-être pas complètement tort. Il est très probable qu'en dessous de 20 mSv, il ne se passe rien en termes de santé publique », confie Ethel Moustacchi.

De son côté, Nicolas Foray souhaite « que l'on reconnaisse l'existence d'une sensibilité individuelle. Les autorités de sûreté, lorsqu'elles établissent les normes, considèrent que tous les individus ont des réactions identiques. Or, il n'en est rien. Ainsi, deux patients, traités avec les mêmes doses, les mêmes techniques, pour une tumeur du même type, ne vont pas réagir de la même façon. Si l'on considère la population autour de Fukushima, il est nécessaire de savoir à quelles doses les individus ont été exposés. Car parmi eux, se trouve sûrement un certain pourcentage de gens (de l'ordre de 10 %) plus sensibles aux radiations que les autres. Leur suivi devrait donc être plus intense. De plus, ajoute le chercheur, les effets des faibles

doses sont estimés en fonction des conséquences des explosions nucléaires à Hiroshima et Nagasaki. Or, dans ces deux cas, l'exposition s'est faite en une seule fois, avec des radiations qui sont différentes de celles de Fukushima. On ne peut donc pas en faire les seules références. »

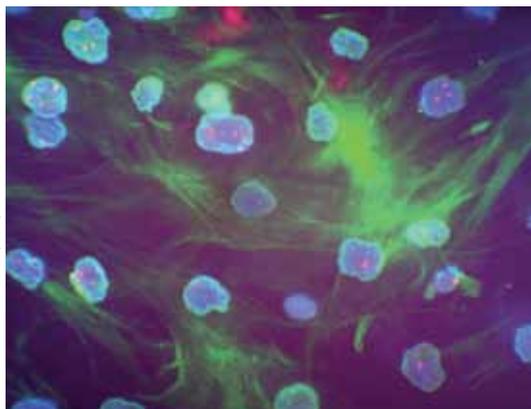
... Leur rôle inattendu

Malgré le flou qui entoure l'impact biologique des faibles doses, quelques certitudes commencent à émerger. Un exemple : pour une exposition à quelques mSv, les scientifiques sont parvenus à mesurer la modification des histones (γ H2AX), ces protéines qui servent de ►►

☛ Ethel Moustacchi : Radiobiologiste, directeur de recherche émérite CNRS/ Institut Curie.
☛ Nicolas Foray : unité 1052 Inserm/ Université Lyon 1

Radioactivité : la naturelle et l'artificielle

Lorsque la Terre s'est formée voici 5 milliards d'années, la matière englobait des atomes stables et d'autres instables. Au fil des millénaires, la majorité des éléments instables se sont désintégrés - par radioactivité - et ont fini par devenir stables. Ceux qui restent constituent les éléments radioactifs naturels que l'on connaît, comme l'uranium 238 ou le potassium 40 qui produisent des descendants radioactifs, le radium 226 par exemple, qui lui-même se transforme lentement en un gaz radioactif, le radon 222. D'autres radio-isotopes naturels, comme le carbone 14, sont créés en permanence par l'action des rayonnements cosmiques sur certains noyaux d'atomes. Quant aux éléments radioactifs artificiels, ils sont créés dans les cœurs des accélérateurs de particules ou des réacteurs nucléaires. Certains d'entre eux (cobalt 60, iridium 192...) peuvent être utilisés comme sources de rayonnements pour des radiographies gamma (ou gammagraphies), ou d'irradiation pour la radiothérapie ou pour des applications industrielles. Les autres, issus le plus souvent de la fission des combustibles irradiés des centrales, ne sont pas utilisés et constituent des déchets nucléaires.



Les cassures double brin de l'ADN provoquées par une irradiation ionisante peuvent être visualisées dans les cellules humaines sous la forme de foci nucléaires, ici en rouge.

▶▶ signaux d'alerte pour les protéines de réparation en indiquant la présence d'une cassure de l'ADN. « C'est bien la preuve qu'il se passe quelque chose », affirme Ethel Moustacchi. De plus, dans certaines lignées cellulaires, les faibles doses protègent contre de plus fortes doses. En effet, après avoir irradié des cellules avec une faible dose de 0,02 Gy, des chercheurs

les ont exposées, quelques heures plus tard, à une dose d'irradiation beaucoup plus forte, de 4 Gy. Ils ont observé une diminution notable de la fréquence de mutations et de transformations malignes par rapport à des cellules n'ayant pas reçu de faible dose d'irradiation auparavant. « Cette très faible dose va provoquer le réveil de certains gènes qui vont produire les protéines de réparation, explique la chercheuse émérite. L'effet pourrait être comparé à la mithridatisation, cette ingestion de doses croissantes

d'un produit toxique afin d'acquérir une insensibilité ou une résistance à ce même élément. Mais dans le cas des radiations, si les cellules sont exposées bien plus tard aux fortes doses, l'effet protecteur disparaît. » L'existence de cette réaction est bien la preuve que les faibles doses ont un impact sur les cellules. « C'est un domaine qui mérite donc d'être mieux étudié », insiste Ethel Moustacchi.

De son côté, Bernard Lopez (☛), chercheur au Laboratoire d'étude des mécanismes de la régulation et de la recombinaison génétique, s'intéresse à la réponse de cellules mises en contact de façon chronique avec des faibles doses de tritium, cet isotope radioactif de l'hydrogène, sous une forme chimique (la thymidine tritiée) qui a comme cible exclusive l'ADN. Bernard Lopez fait l'hypothèse « qu'aux plus faibles doses incorporées, les mécanismes de réparation ne sont pas activés. Comme si les cellules ne décelaient pas qu'elles étaient soumises à un stress, et donc n'y réagissaient pas : la conséquence est l'accumulation de mutations génétiques. » On pourrait donc penser que les plus faibles doses sont plus dangereuses que des doses moins faibles ou moyennes. Mais le chercheur attire l'attention sur les limites de ces résultats qui « sont obtenus sur des modèles de cellules cultivées en laboratoire et, que, par ailleurs, le tritium n'existe pas sur terre à l'état naturel, c'est un produit issu de l'activité humaine ». De son côté, dans ses études sur les kératinocytes de l'épiderme - cellules qui constituent la grande majorité de la couche superficielle de la peau -, l'équipe de Michèle Martin a constaté qu'une très faible dose de rayons gamma (10 mGy) provoque une réponse biologique très différente de celle induite par une dose moyenne (2 Gy). « La réponse à 10 mGy est spécifique, d'une part, par les gènes qui sont modulés et, d'autre part, par la cinétique de réponse dans le temps. Nous avons pu montrer que le facteur de transcription GATA3 était un des chefs d'orchestre de la réponse biologique des cellules de la peau à une faible dose. »

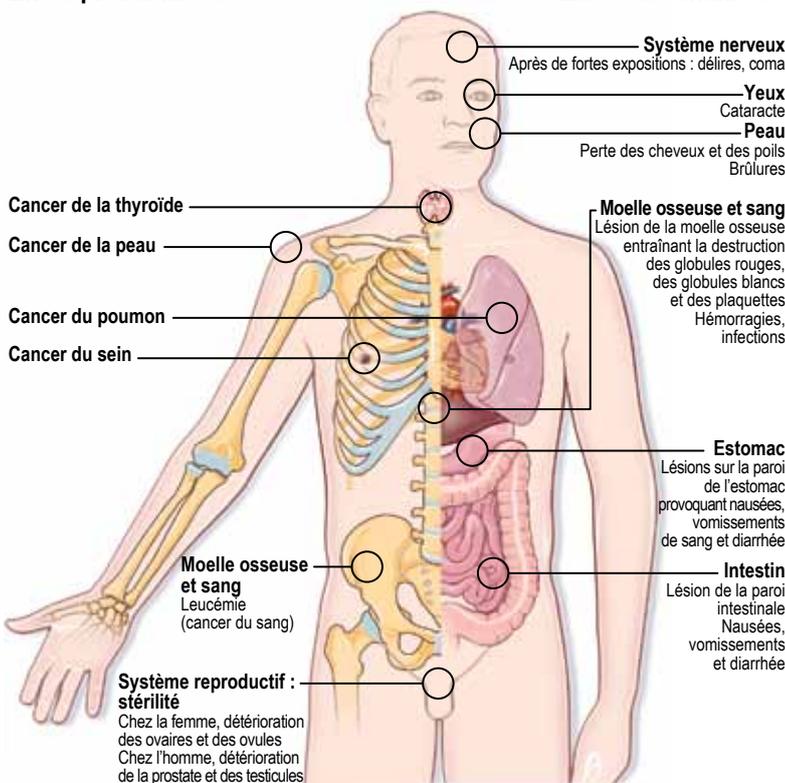
« De plus, à faibles doses, les éléments du microenvironnement comme l'état physiopathologique initial, la vascularisation ou le pH deviennent des facteurs de variabilité qu'il est nécessaire de prendre en compte dans l'analyse des résultats », ajoute Marie-Catherine Vozenin (☛).

Un autre aspect des faibles doses est encore plus surprenant. En effet, lorsqu'on irradie une cellule, dans un milieu en contenant d'autres, à l'aide d'un faisceau très localisé, il peut se produire des effets à distance de la cellule qui a été ciblée. L'une des hypothèses considère que ce sont les dommages oxydatifs, c'est-à-dire causés par les dérivés réactifs de l'oxygène, qui se propagent, de la cellule touchée aux autres, via le milieu de culture.

Effets des radiations sur le corps humain

Effets probabilistes

Effets déterministes



Les effets déterministes (à droite) interviennent à coup sûr après une forte exposition. Contrairement à ceux recensés à gauche qui n'ont que des probabilités d'apparaître.

Et les essais atomiques français ?

Les données recueillies lors d'essais atomiques atmosphériques effectués par les Français entre 1966 et 1974, à Mururoa et Fangataufa ont également été scrutées. Dans une étude de 1998, l'Agence internationale de l'Énergie atomique concluait que la contamination résiduelle ne posait pas de problème de santé publique. « Mais il n'y avait pas eu de reconstitution des retombées auxquelles avaient été soumis les habitants durant les essais », explique

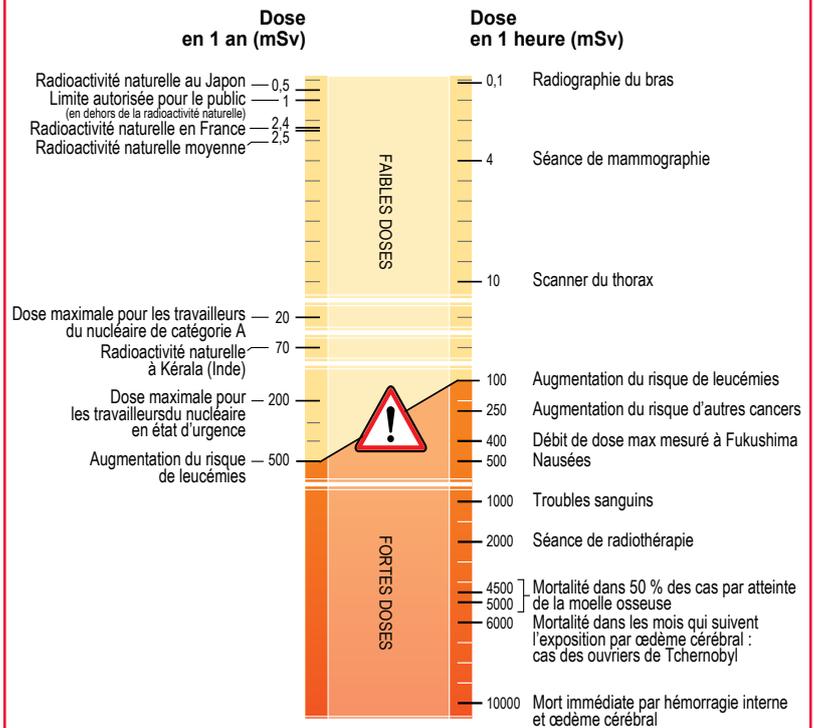
Florent de Vathaire (☛), responsable de l'équipe Épidémiologie des cancers à l'Institut de cancérologie Gustave-Roussy. Après trois ans de démarche, le chercheur a montré que la mortalité par cancer de la thyroïde était plus importante pour les personnes exposées aux retombées comparée à celle des autres populations du Pacifique de même ethnie. Ainsi, le risque de cancer augmente en fonction de la dose de radiation reçue à la thyroïde avant 15 ans. L'obésité et, pour les femmes, le nombre d'enfants ont aussi leur importance. Pourquoi ? Parce qu'en cas d'obésité, la surface corporelle est plus grande, la thyroïde aussi : elle est donc plus touchée. Et pendant les grossesses, la thyroïde, productrice d'hormones, est plus active. Le chercheur attend toujours des données sur les cancers de la thyroïde dans l'est de la France. « *Étant donné l'inquiétude que suscite l'accident de Tchernobyl, il est important de faire cette étude. Mais je ne pense pas que l'on constatera une augmentation de l'incidence de ce type de cancers.* » Sur place, les données épidémiologiques liées à l'accident de la centrale ont mis en évidence un excès de 3 000 cancers de la thyroïde chez les enfants. Une conséquence inattendue car les bombes de Nagasaki et Hiroshima avaient, en plus des personnes tuées directement, surtout provoqué des leucémies. « *On suppose que la population des alentours était carencée en iode, ce qui expliquerait que l'iode radioactif se soit fixé de façon très forte au niveau de la glande thyroïde* », explique Ethel Moustacchi.

Du côté des centrales nucléaires

Jacqueline Clavel (☛), responsable du Registre national des hémopathies malignes de l'enfant et directrice de l'équipe d'Épidémiologie environnementale des cancers, s'est penchée sur la surveillance des cancers des enfants vivant à proximité des centrales. « *Alors que les premières études françaises menées de façon systématique*

Échelle des doses

Cette double échelle différencie les doses, leurs effets et les limites autorisées selon que l'exposition ait lieu sur un an (à gauche) ou sur une heure (à droite).



© CAROLE FUMAT

Cancer dans l'enfance : et après ?

Florent de Vathaire a suivi une cohorte de 4 400 personnes traitées pour un cancer pendant l'enfance (Cohortes de la Fondation Wyeth). Quelles conclusions ? Par rapport à ceux qui n'avaient pas été traités par radiothérapie, ceux qui avaient reçu une dose moyenne, entre 5 et 15 Gy, au niveau du cœur présentaient un risque de décès par pathologie cardiaque multiplié par 15. Pour ceux qui avaient reçu plus de 50 Gy au niveau d'une zone située en avant du tronc cérébral, le risque de décès par accident vasculaire cérébral était près de 18 fois plus élevé que pour ceux qui avaient reçu moins de 0,1 Gy. Mais par ailleurs, le devenir social de ces futurs adultes est plutôt au-dessus de la moyenne. « *Par rapport à la population française de même sexe et âge, ils n'ont pas plus de problème pour trouver un travail et appartiennent plutôt aux catégories socio-professionnelles supérieures* », souligne t-il.

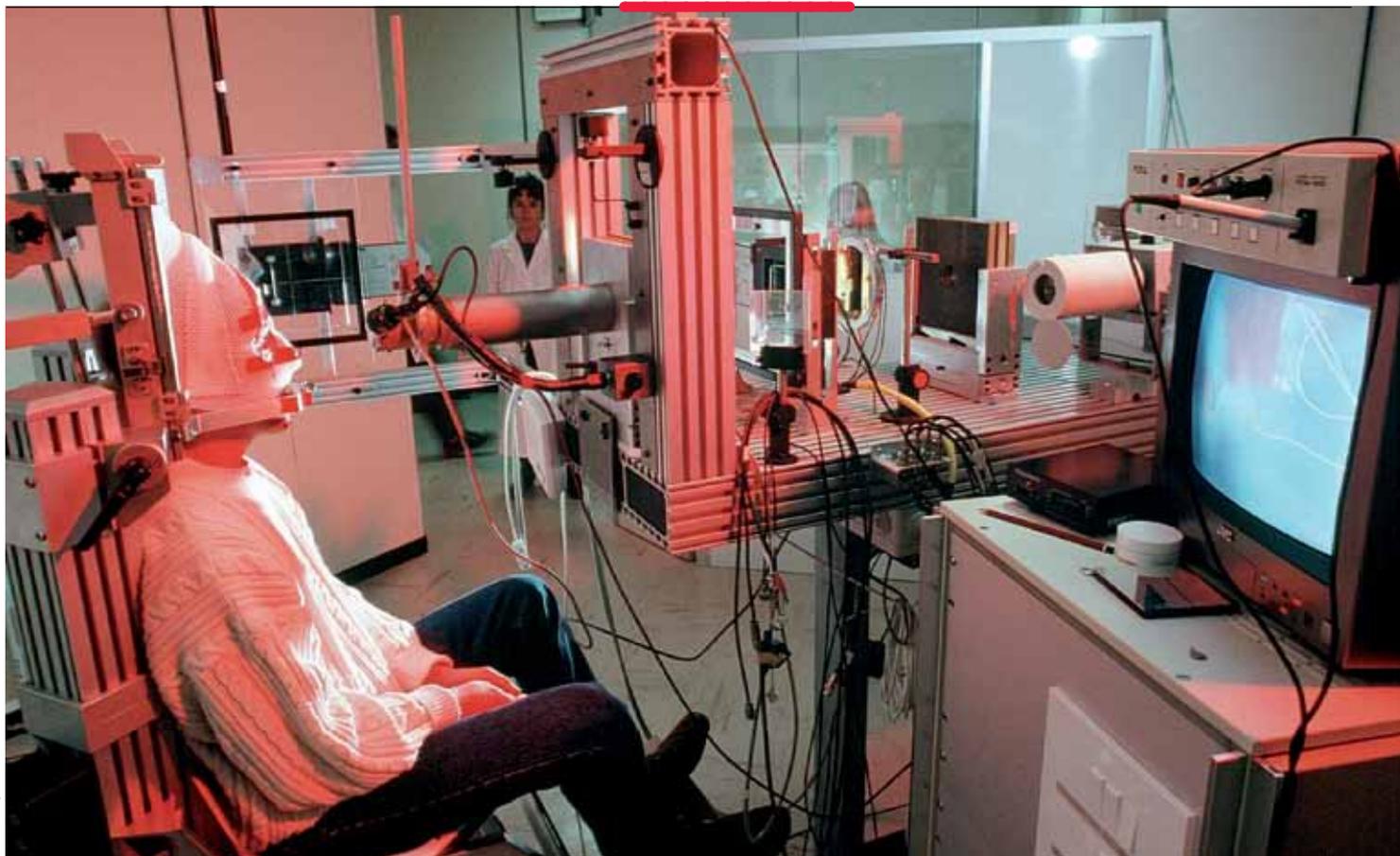
n'ont pas montré d'augmentation du risque de leucémie à proximité des sites nucléaires civils, une étude allemande, elle, a indiqué un accroissement du risque de leucémies chez les enfants de moins de 5 ans qui vivent à moins de 5 km d'une centrale. » Un résultat qui relance les interrogations. « *Mais, précise la chercheuse, ces études ne sont pas conçues pour étudier le risque de leucémie aux faibles doses de radiations ionisantes et elles ne peuvent être interprétées comme telles. L'augmentation constatée à proximité des centrales en Allemagne n'est apparemment pas reliée à un niveau d'exposition mais peut relever de facteurs associés qui restent à identifier.* » La surveillance doit donc se poursuivre.

Par ailleurs, l'épidémiologiste a étudié la corrélation entre l'incidence de leucémie infantile et la radioactivité moyenne sur l'ensemble du territoire français : elle a alors mis en évidence une augmentation de l'incidence des leucémies myéloïdes (un type de cancer de la moelle osseuse) associée aux zones dont les concentrations moyennes de radon étaient plus élevées. Des résultats fondés sur des données obtenues par zone géographique et non par individu, et qui ne prennent pas en compte l'ensemble des périodes d'exposition. « *Nous n'écartons pas du tout un risque faible lié au radon et nous poursuivons nos travaux en tentant d'affiner l'estimation individuelle des expositions reçues à différentes périodes de la vie.* » ■

☛ Bernard Lopez : unité mixte UMR217 CEA/CNRS, Fontenay-aux-Roses

☛ Marie-Catherine Vozenin : médecin chercheur à l'Institut Gustave-Roussy (Paris), Laboratoire UPRES EA 27-10 Radiosensibilité des tumeurs et tissus sains

☛ Florent de Vathaire, Jacqueline Clavel : unité 1018 Inserm/Paris 11, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations



© RAGUET/PHANIE

Au service de la **santé**

Au fil des années, la radioactivité s'est révélée comme un formidable outil au service de la médecine. Elle a d'abord permis de visualiser l'intérieur du corps humain, grâce à la radiographie. Puis, elle s'est affirmée comme une arme essentielle dans la lutte contre les cancers, grâce à la radiothérapie, qui devient de plus en plus précise et de plus en plus efficace.

En France, chaque année, sur les 320 000 patients à qui l'on diagnostique un cancer, environ 200 000 bénéficieront d'une radiothérapie. À l'échelle mondiale, ce chiffre monte à six millions ! « *On admet que la moitié des guérisons est due, en tout ou en partie, à la radiothérapie* », précise Jean-Marc Cosset, radiothérapeute, responsable de l'Unité de curiethérapie à l'Institut Curie. Dans les pays industrialisés, une personne sur deux succombe au cancer qui lui a été diagnostiqué. Une proportion à mettre en perspective avec le fait que, sans traitement, le cancer tue quasiment à 100 %. « *Depuis deux ou trois décennies, les progrès thérapeutiques ont fait chuter la mortalité des cancers de 70 à 50 %. En d'autres termes, ils ont permis d'augmenter le taux de guérison de 20 %.* » Si le traitement de certains cancers, tels ceux du pancréas ou

de l'œsophage, ou encore de certaines tumeurs cérébrales, n'a pas réellement bénéficié de ces progrès, d'autres ont vu leur pronostic s'améliorer grâce à eux. C'est le cas de la maladie de Hodgkin, un cancer des ganglions autrefois fatal, des tumeurs chez l'enfant ou encore de certaines leucémies. Ainsi, l'arsenal thérapeutique à disposition des oncologues ne cesse de s'accroître. En utilisant les propriétés ionisantes des rayons, les radiothérapeutes attaquent les cellules tumorales, provoquant leur mort ou l'arrêt de leur prolifération. « *Deux types de rayonnements sont principalement utilisés en radiothérapie, les photons et les électrons* », rappelle Jean-Marc Cosset. Alors que les photons pénètrent à une dizaine de centimètres de profondeur, les électrons, eux, déposent toute leur énergie dans les premiers centimètres, épargnant ainsi les tissus

Les mélanomes de la choroïde (cancer de l'œil) ont été les premiers à être traités par la protonthérapie.

plus profonds. Défi majeur auquel sont confrontés les radiothérapeutes : attaquer la tumeur, sans toucher aux tissus sains qui l'environnent. « *Le plus gros problème du radiothérapeute, c'est que généralement, il y a un malade autour du cancer* », aime ainsi à dire Jean-Marc Cosset à ses étudiants. L'idéal serait de « *délivrer la dose tumoricide au cancer, à tout le cancer, rien qu'au cancer* ». Depuis un siècle, l'évolution constante des techniques a ainsi permis d'améliorer ce qu'on appelle la balistique des rayons, c'est-à-dire, leur précision.

Des rayons X aux électrons

Le 28 décembre 1895, Wilhelm Conrad Röntgen photographie la main de sa femme en utilisant pour la première fois les rayons X qu'il vient de découvrir. Le cliché est célèbre, où l'on peut voir l'alliance qu'elle porte. L'idée d'utiliser ces rayons comme une arme contre le cancer s'impose très vite aux médecins. Dès l'année suivante, trois tumeurs sont irradiées pour la première fois.

Aujourd'hui, on distingue deux types de radiothérapie : la curiethérapie et la radiothérapie externe. La première, baptisée ainsi en hommage bien sûr au couple Curie, consiste à traiter les cancers avec des sources radioactives placées directement au contact de la tumeur ou implantées dans celle-ci. On parle de sources scellées. Les sels de radium furent d'abord utilisés pour traiter des affections dermatologiques non cancéreuses. On tentera ensuite d'utiliser le radon, ce gaz émis par le radium. Des petits tubes, remplis du gaz, sont implantés dans les tumeurs. Mais les calculs de dose sont loin d'être précis. Dans les années 1920, une collaboration entre les médecins de l'Institut Curie et des bijoutiers parisiens permettra la réalisation de nouveaux outils. Ces « orfèvres en la matière » vont ainsi fabriquer de petits tubes creux de platine iridié, dans lesquels le radium pourra être inséré. Très efficaces, ils seront cependant abandonnés, notamment à cause des risques encourus par le personnel pendant leur manipulation. La découverte des radioéléments artificiels lèvera cet obstacle : le radium est ainsi remplacé par le césium 137 et l'iridium 192. Par ailleurs, on dispose désormais d'une technique dite de « chargement différé ». En lieu et place des sources elles-mêmes, on introduit de petits contenants dans la tumeur, que l'on charge ensuite au moment opportun avec un fil radioactif miniaturisé : plus besoin de se presser pour les placer correctement. Dans le cas des cancers de l'utérus, on fait également appel à un « projecteur de source » connecté à des canules qui permettent d'envoyer les produits radioactifs à distance : le personnel est ainsi protégé et quand la source a réintégré son container de protection, les patientes peuvent recevoir la visite de leurs proches sans risque pour eux. Dans le cas du cancer de la prostate, on peut aussi avoir recours à des grains d'iode 125 implantés directement dans la tumeur. Ils n'irradient qu'à quelques

millimètres, mais la précision avec laquelle ils sont positionnés, grâce aux techniques d'imagerie, en fait une arme efficace.

La radiothérapie externe moderne fait ses premiers pas, dans les années 1950-1960, avec les tubes à rayons X (émission de photons). Les appareils étaient à l'origine pourvus d'un orifice, le collimateur, par où sortait le rayonnement lorsqu'on amenait mécaniquement la source devant l'ouverture. « *Mais leur pénétration était limitée, et surtout les bords des faisceaux de rayonnement étaient flous* », rappelle Jean-Marc Cosset. Les organes sains situés à proximité risquaient donc d'être irradiés. Dans ces années surviennent simultanément deux révolutions technologiques : l'utilisation du cobalt radioactif (Co60) et les accélérateurs de particules linéaires. Les « bombes au cobalt » tomberont vite en désuétude : leur démantèlement suscitait des inquiétudes et les accélérateurs offraient une énergie beaucoup plus sophistiquée. Ainsi, les accélérateurs linéaires vont sortir gagnants de ce concours d'efficacité et de sécurité. Grâce à des ondes électromagnétiques, ils permettent d'accélérer les électrons qui seront utilisés directement pour traiter la tumeur, avec la possibilité de doser l'énergie qu'on leur confère, et donc leur profondeur de pénétration. Actuellement, 10 à 20 % des patients sont traités par électrons. L'ingéniosité de ces machines permet également de générer des photons X à partir de ces électrons accélérés.

Les tumeurs dans les collimateurs

Depuis, les techniques n'ont cessé de se perfectionner pour permettre un meilleur ciblage de la tumeur, une meilleure préservation des tissus voisins, ainsi qu'un meilleur confort du patient. Elles ont surtout bénéficié d'une troisième révolution technologique, liée au développement de l'informatique. La radiothérapie conformationnelle va progressivement être introduite, grâce aux techniques d'imagerie radiologique en 3D. Des logiciels permettent ainsi de visualiser la tumeur dans le corps en la faisant tourner sous tous les angles pour pouvoir l'examiner. D'autres s'assurent que la dose est bien distribuée là où on veut.

Afin de mettre en application la précision maintenant calculée par ordinateurs, les collimateurs se munissent de plusieurs lames, qui permettent d'obtenir des formes de faisceaux complexes. Enfin, grâce à la modulation d'intensité, on peut intervenir, en cours d'irradiation, sur l'énergie du faisceau, et donc la profondeur de pénétration. Ce qui permet d'irradier des volumes concaves, comme autour de la moelle épinière

La radiothérapie guidée par l'image permet de s'assurer, avant chaque séance, du positionnement exact des organes internes du patient. Enfin, les machines à tomothérapie (☞) intègrent un accélérateur miniaturisé, un scanner et un collimateur multilames. Elles permettent de tourner autour du patient en « spirale », ce qui les rend particulièrement adaptées pour irradier les os du crâne sans ►►

Première radiographie au monde, celle de la main de Madame Röntgen : son alliance est bien visible.



© INSERM

La tomothérapie

est une technique de radiothérapie guidée par l'image.



La fantastique histoire du radium

Jean-Marc Cosset

Éditions Ouest-France, mai 2011, 128 p., 17,90 €

Marie Curie, la pionnière

Cela fait 100 ans exactement que Marie Curie a reçu son second prix Nobel - de chimie - pour avoir isolé le radium. Huit ans plus tôt en 1903, elle recevait un premier prix Nobel - de physique - qu'elle partagea avec son mari, Pierre Curie, et Henri Becquerel pour la découverte de la radioactivité naturelle. Extraordinaire parcours de cette jeune Polonaise, fille d'une famille d'enseignants, brillante élève, qui ne peut poursuivre ses études à Varsovie où l'université est interdite aux femmes. Lorsqu'elle parvient à rejoindre sa sœur, étudiante en médecine à Paris, elle s'inscrit à la faculté des sciences. Licence de physique et de maths en poche, elle épouse, en 1895, Pierre Curie, alors professeur à l'École de physique et chimie industrielles de la ville de Paris. Comme sujet de thèse de doctorat, elle choisit d'étudier les « rayons uraniques » découverts par Henri Becquerel. Un an plus tôt, Wilhelm Conrad Röntgen avait découvert l'existence de rayonnements invisibles et pénétrants, baptisés « rayons X » car on en ignorait la nature. En voulant comparer les propriétés de phosphorescence de ces rayons à celles des minéraux d'uranium,

La chercheuse au volant d'une « petite Curie », voiture radiologique utilisée pendant la Première Guerre mondiale



Marie Curie dans son laboratoire de la faculté des sciences, rue Cuvier, à Paris

Henri Becquerel a montré que les rayonnements des sels d'uranium sont de nature différente. En juillet 1898, la jeune Marie découvre dans un minerai d'uranium un premier élément chimique émetteur de rayons auquel elle donne le nom de « Polonium », en hommage à son pays d'origine. Et c'est elle qui qualifie ces rayonnements de « radioactivité ». Six mois plus tard, elle découvre le radium, un million de fois plus radioactif que l'uranium. Il possède des propriétés étonnantes : source d'énergie qui semble infinie, il se désintègre à un rythme régulier, dégage spontanément de la chaleur, rend l'air conducteur d'électricité et phosphorescent, et est capable de colorer certains matériaux comme le verre ou le diamant. Quand la Première Guerre mondiale éclate, Marie Curie s'engage dans l'effort de guerre. Avec sa fille Irène, âgée de 17 ans, elle forme à l'Institut du radium des équipes de manipulateurs en radiologie : ils partent sillonner les champs de bataille à bord de petites

camionnettes, les « petites Curie », équipées de tubes à rayons X destinés à localiser les projectiles dans les corps des soldats. Puis, elle reprend ses recherches sur la physique et la chimie des radiations en collaboration avec Claudius Regaud, médecin, pionnier de la radiothérapie au laboratoire Pasteur. Tous deux donneront naissance à la fondation Pierre-Curie, reconnue d'utilité publique en 1921 et ancêtre de l'actuel Institut Curie. En 1934, sa fille Irène et son mari Frédéric Joliot découvrent que l'on peut fabriquer artificiellement des éléments radioactifs. Ce qui leur vaudra le prix Nobel de chimie en 1935. Mais Marie Curie n'en saura rien, elle meurt le 4 juillet 1934, victime de l'épuisement de sa moelle osseuse, consécutif à des années d'exposition aux radiations. J. C.

▶▶ toucher au cerveau. Ou encore pour atteindre uniquement les os, dans le cadre des greffes de moelle osseuse - la destruction totale des cellules leucémiques est en effet une étape nécessaire à la survie de la greffe.

L'avenir des protons

En parallèle des électrons et des photons, d'autres particules ont été expérimentées. C'est le cas des neutrons, dont l'utilisation s'est révélée décevante, malgré leur efficacité biologique jugée meilleure. Les protons ont, en revanche, le vent en poupe, grâce à leurs caractéristiques balistiques particulières : le dépôt de dose élevée se fait en fin de parcours, la diffusion latérale est faible et l'effet biologique est très supérieur aux faisceaux de photons et d'électrons. Ils sont indiqués dans le cas de petites tumeurs, comme celles de l'œil, et surtout dans le traitement des tumeurs

de l'enfant et de l'adulte jeune. Deux centres en ont l'usage en France : celui d'Orsay, rattaché à l'Institut Curie et celui de Nice. Quant aux ions carbone, ils tardent à être mis en place en France. Ainsi, le projet Étoile, à Lyon, dirigé par Jacques Balosso, est en cours. Deux centres d'hadronthérapie (ions carbone) sont implantés au Japon et un autre en Allemagne. Mais on leur reproche leur coût d'installations. Un argument que conteste Jacques Balosso, qui argue que « leur efficacité permet de réduire le nombre de séances ».

Accidents et complications

Mais les rayons provoquent bien des effets secondaires ? Rappelez-vous Épinal en 2004 et 2005. Sauf que ce qui s'est passé dans les Vosges, sans en minimiser les conséquences, était un accident. « Même quand le protocole de traitement et sa mise en œuvre sont excellents, il existe des effets secondaires.

Une fibrose

est le remplacement de tissus sains par des tissus cicatriciels.

Jean Bourhis : unité 1030 / Paris 11, Radiothérapie moléculaire, Institut Gustave-Roussy

Et même des complications sont possibles car pour accroître le pourcentage de guérisons, on peut être amené à augmenter la dose, donc à prendre des risques », reconnaît Maurice Tubiana, éminent radiothérapeute, ancien directeur de l'Institut Gustave-Roussy, membre des académies des Sciences et de Médecine. La survenue des effets secondaires n'est pas automatique et leur ampleur dépend de plusieurs paramètres. Rougeurs cutanées, sécheresse buccale (cancers de la sphère ORL), irritation des muqueuses, troubles digestifs peuvent ainsi apparaître à des degrés divers au cours du traitement. Ils sont généralement réversibles. Quelles différences existe-t-il entre les complications et les accidents ? Jean-Marc Cosset rappelle que les complications surviennent généralement après l'irradiation. « *Compte tenu de la difficulté de protéger totalement les tissus sains dans certaines situations, il existe presque toujours un risque de complications* », admet-il. Ainsi, toute prescription de radiothérapie implique une évaluation préalable du rapport bénéfice/risque. « *Le risque de complication est donc évalué, pesé pour chaque patient et il fait partie intégrante de la décision thérapeutique* », insiste le radiothérapeute. À l'inverse, les accidents ne sont pas prévus dans le plan thérapeutique. Généralement, ils sont générés par une surdose accidentelle. Comment cela peut-il se produire alors que les machines sont de plus en plus sophistiquées et précises ? C'est justement à cause, en partie, de cette sophistication : elles sont de plus en plus complexes à manipuler. Ainsi, les surdosages survenus à Épinal sont dus à une confusion entre deux types d'appareils. Le simple oubli d'une case à cocher dans le logiciel entraîne des erreurs qui peuvent avoir des conséquences catastrophiques. « *Cela montre aussi l'importance de la formation*, souligne Maurice Tubiana. *Lorsqu'un centre va être équipé d'une nouvelle machine, le personnel doit être formé. Non seulement par la théorie, mais aussi en passant 6 mois dans un lieu déjà équipé avec la même machine.* »

N'atteindre que la tumeur

Les recherches se poursuivent pour optimiser les protocoles, augmenter leur efficacité et diminuer les effets secondaires, notamment en individualisant le traitement. « *Nous cherchons à comprendre quelles voies de signalisation sont impliquées dans les réponses aux radiations et à identifier des agents pharmacologiques qui permettent de moduler la réponse en rendant la tumeur plus sensible ou les tissus sains plus résistants* », explique Jean Bourhis (☛), responsable du laboratoire Radiothérapie moléculaire, à l'Institut Gustave-Roussy. Avec Marie-Catherine Vozenin, l'équipe est parvenue à mettre en évidence l'activation d'une voie de signalisation particulière, appelée Rho/ROCK/CTGF, qui conduit à la formation d'une fibrose intestinale (¶). L'étude clinique de modulation de cette voie, par une molécule, la pravastatine, est en cours. Il s'agit de diminuer la fibrose sans modifier la réponse de la tumeur aux rayons. Le second axe d'études est centré sur la réparation de l'ADN et la recherche de facteurs interférant avec la régulation du complexe ADN-PK, complexe majeur impliqué dans la radiosensibilité des cellules humaines. ▶▶



R. Garcia Arroyo, M.-Ch. Fleury et Ch. Dauphinot

© FRANÇOIS GUÉNÉ/INSERM

Ils travaillent à l'Institut Curie

Marie-Christine Fleury et Roberto Garcia Arroyo sont manipulateurs en radiothérapie à l'Institut Curie. Avec Chantal Dauphinot, dosimétriste, ils nous parlent de leur travail au quotidien.

Science&Santé : Vous êtes tous les jours en relation avec des patients atteints de cancer, comment y faites-vous face ?

M.-C. F. : C'est effectivement l'aspect le plus dur de notre métier. Les patients que l'on côtoie sont toujours très atteints et ce n'est pas toujours facile. Avec l'expérience, on apprend à mieux réagir, à trouver la bonne distance. Il faut s'investir suffisamment auprès des patients, sans pour autant rentrer chez soi avec ce poids sur les épaules. Cela pourrait être intéressant de bénéficier d'une formation ou d'un accompagnement psychologique.

S&S : Le métier a-t-il évolué au cours de ces dernières années ?

C. D. : Il est devenu de plus en plus technique, et les appareils, de plus en plus sophistiqués. Mais cela ne nous fait pas oublier que nous sommes face à des êtres humains.

M.-C. F. : L'inconvénient majeur de cette technicité, c'est que l'on passe moins de temps à côté du patient : nous sommes derrière nos consoles et les faisceaux s'enchaînent. En revanche, le métier est moins physique, nous n'avons plus de grosses charges à porter comme avant. Dans tous les cas, nous devons toujours être très vigilants.

C. D. : Pour chaque nouvel appareil installé et toute nouvelle technique, nous suivons une formation : une partie théorique, une autre sur un site où l'appareil est déjà en service.

S&S : Comment réagissez-vous devant la responsabilité qui vous incombe ?

M.-C. F. : On se pose toujours des questions au moment d'appuyer sur le bouton : est-ce que le patient est bien placé ? Tout est-il correct ? Heureusement, nous travaillons toujours en équipe, on ne se retrouve jamais tout seul face à la détresse d'un patient. De plus, on sait que l'on peut compter sur les médecins et les physiciens de l'équipe.

S&S : Les problèmes de surdosage survenus à Épinal en 2004 et 2005 ont effrayé le public. Votre travail en a-t-il été modifié ?

R. G. : Depuis cet accident, beaucoup d'étapes de validation sont devenues obligatoires, il y a encore plus de systèmes de vérifications. Et nous contrôlons directement la dose reçue par le patient, en cours de séance. **Propos recueillis par Julie Coquart**

 www.curie.fr

CYCLOTRON ARRONAX

Des radio-isotopes dernier cri

En service depuis novembre 2010, l'accélérateur de particules Arronax produit déjà ses premiers radionucléides destinés au diagnostic et aux thérapies anticancéreuses. Un bond en avant pour la médecine nucléaire en France.

Rien à voir avec les 27 km de circonférence du super collisionneur du CERN, mais avec ses 4 mètres de haut et de diamètre, et ses 140 tonnes, le cyclotron Arronax de Nantes est déjà un beau bébé en matière d'accélérateur de particules ! Enfermé dans une enceinte de béton de 3,7 mètres d'épaisseur, pour une étanchéité parfaite, la machine a pour mission de produire des radio-isotopes innovants. « Avec une puissance maximale de 70 millions d'électronvolts (MeV) et une intensité de 750 microampères (μA), Arronax est le seul accélérateur médical en Europe capable de produire des radionucléides dont la fabrication nécessite des quantités importantes d'énergie, comme le strontium 82, s'enorgueillit Jacques Barbet (☛), directeur du Groupement d'intérêt public qui exploite le cyclotron. Il n'y a que 5 autres endroits dans le monde où l'on fabrique du strontium 82. Contrairement à la plupart des cyclotrons médicaux qui sont limités à 30 MeV et 100 μA et n'utilisent que des protons, Arronax est capable d'accélérer également des deutons et des particules alpha. » Physiciens, chimistes, biologistes, ingénieurs, techniciens et gestionnaires... au total 24 personnes aux compétences variées et complémentaires travaillent actuellement sur le site. « Actuellement, trois projets sont en cours, annonce Jacques Barbet. Le premier vise à produire de manière industrielle du strontium 82, un radionucléide destiné à l'imagerie cardiaque en tomographie par émissions de positons (TEP) (☛). » Cette technologie inédite en France permet

☛ La tomographie par émission de positons (TEP)

permet de visualiser en 3D la distribution de la radioactivité dans le corps humain et de mesurer l'activité métabolique des cellules grâce aux émissions de positons d'un traceur radioactif préalablement injecté.

☛ La radio-immunothérapie alpha

consiste à attacher à un anticorps anti-tumeur un radioélément émetteur alpha, très efficace à l'échelle cellulaire.

de voir la circulation sanguine au niveau du muscle cardiaque, un outil très précieux pour le diagnostic des maladies du cœur. « L'exportation de ce produit, notamment aux États-Unis, devrait commencer à financer nos recherches avant la fin de l'année », espère le chercheur en oncologie nucléaire. Destiné à la recherche thérapeutique anti-cancer, le deuxième projet concerne l'astate 211, un radionucléide émetteur de particules alpha dont les propriétés physicochimiques en font un bon candidat pour la radio-immunothérapie alpha (☛). « Nous venons de démarrer la production, nous devrions en livrer aux premières équipes de recherche d'ici quelques semaines. »



© ARRONAX

Comment fonctionne le cyclotron ?

Arronax est composé d'un aimant circulaire en quatre parties, entre lesquelles règnent un champ magnétique qui fait tourner des particules chargées et un champ électrique alternatif qui accélère leur mouvement à chaque tour. Au fur et à mesure qu'elles gagnent de l'énergie, les particules décrivent une trajectoire en spirale de plus en plus évasée. Lorsqu'elles ont acquis l'énergie désirée, elles sont éjectées et dirigées dans une ligne jusqu'à une cible où elles produisent par réaction des éléments radioactifs. Arronax est équipé de six lignes, offrant ainsi une grande variété de cibles et de radionucléides créés.

Enfin, le troisième projet cherche à produire du cuivre 64, un autre isotope émetteur de positons (anti-électrons) utilisé pour la TEP. « Il permet notamment de suivre, dans l'organisme, la distribution de peptides, sur lesquels on a fixé le cuivre 64, et qui ciblent certains récepteurs spécifiques des cellules cancéreuses, ce qui permet de les visualiser précisément. » Il peut aussi être utilisé pour révéler les zones hypoxiques des tumeurs, des zones sans oxygène très résistantes aux radiations. Une information cruciale dans le cadre d'une radiothérapie. D'autres projets sont à l'étude. « Nous voulons développer la production de radionucléides à visée thérapeutique. En plus de l'astate 211, nous envisageons de nous atteler au cuivre 67 et au scandium 47. » Ces deux émetteurs d'électrons seront associés à leurs équivalents émetteurs de positons, le cuivre 64 et le scandium 44, ce qui permettra de coupler l'imagerie à la radiothérapie. « Les médecins pourront ainsi visualiser les tumeurs tout en les traitant, et déterminer précisément les doses d'irradiation absorbées par les cellules cancéreuses et par les tissus sains. » À terme, la production de radio-isotopes ne devrait laisser que peu de répit au cyclotron. « L'idée est que, dans quelques années, il fonctionne 24h/24, 7 jours sur 7 », conclut Jacques Barbet. ■ Yann Cornillier

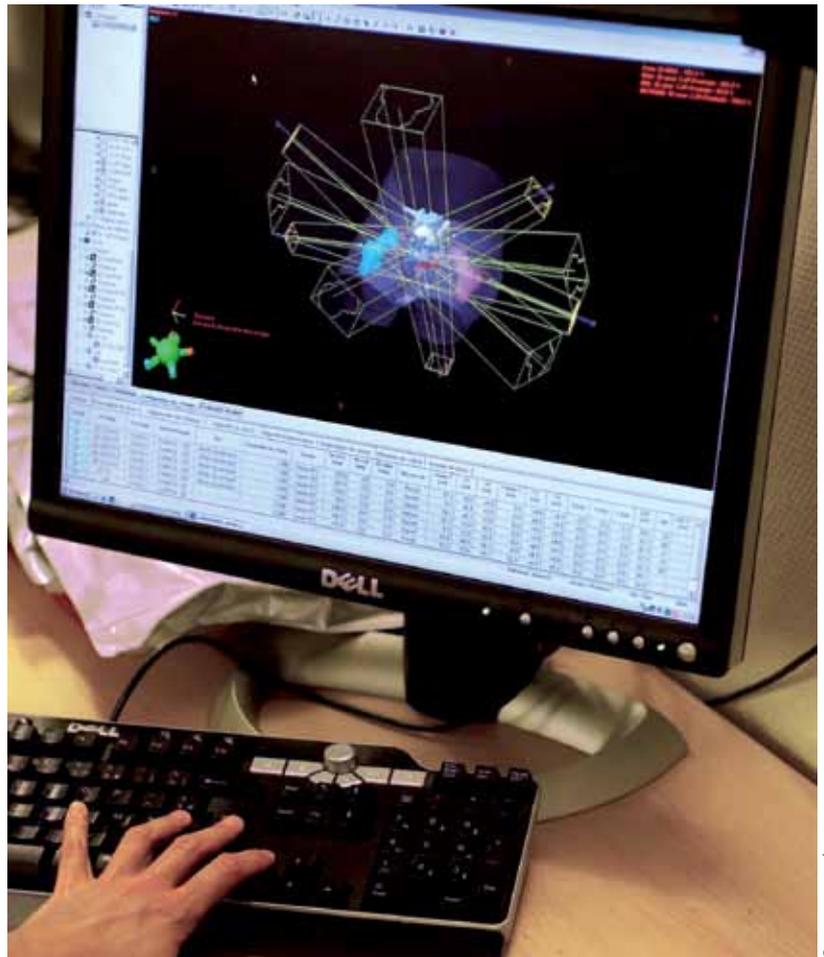
☛ Jacques Barbet : unité 892 Inserm/Université de Nantes, Institut de recherche thérapeutique, Centre de recherche en cancérologie Nantes-Angers

▶▶ De son côté, François Paris (☛) et son équipe se penchent sur l'endothélium, la couche des vaisseaux sanguins en contact avec le sang. « En général, on considère que les cellules irradiées meurent suite à des lésions de l'ADN du noyau. Or, l'histoire est plus compliquée. L'irradiation provoque aussi des dommages dans d'autres compartiments cellulaires », explique le chercheur, qui a montré que l'irradiation génère un lipide membranaire particulier, le céramide, à l'origine de la mort des cellules. Ainsi, il existe au moins deux voies conduisant à la disparition des cellules irradiées. L'espérance ? Les chercheurs pensent qu'elles agissent différemment dans les tissus selon qu'ils sont sains ou cancéreux. En bloquant la voie liée au céramide par un traitement associé à la radiothérapie, il deviendrait ainsi possible d'épargner les tissus sains tout en favorisant la mort des cellules cancéreuses ! « Nous avons testé une molécule chez la souris et sur des cellules humaines. Les résultats sont prometteurs », se réjouit François Paris. Cette molécule pourrait être envisagée à moyen terme pour optimiser certaines radiothérapies, comme celle de la prostate, ce qui permettrait d'augmenter les doses d'irradiation et de traiter le tissu tumoral plus efficacement.

Des différences individuelles

Par ailleurs, David Azria (☛) s'intéresse à la sensibilité individuelle de chacun aux rayonnements. « Les effets aigus, dits précoces, des radiations sont bien gérés, explique le radiobiologiste. S'ils apparaissent lors du traitement, on applique des soins locaux pour les estomper. De plus, ils sont souvent réversibles. Il n'en va pas de même avec les effets tardifs, qui arrivent entre 3 et 6 mois après les séances. Sauf cas exceptionnels, il est impossible de prévoir l'ampleur des effets tardifs (fibrose cutanée, fibrose pulmonaire, saignements rectaux, malformation du rectum) à partir de l'observation des effets aigus. Il faut donc intervenir très en amont pour les éviter. Soit par le développement des techniques, comme c'est le cas avec la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité, soit par la biologie. Or, dans une même population traitée de manière homogène et évaluée par la même équipe, il existe des différences individuelles dans la radiosensibilité des tissus sains. L'identification d'une population à risque est donc primordiale. » Le chercheur a étudié différents polymorphismes nucléotidiques (¶) et a mis au point un test basé sur le taux d'apoptose (une des voies de mort cellulaire) des lymphocytes, qui permet de prédire les risques. « On prélève 4 ml de sang, on irradie les cellules et on observe le taux d'apoptose des lymphocytes. Si le taux est élevé, on est quasiment certain que le patient ne développera pas de séquelles tardives. À l'inverse, si le taux est bas, cela montre qu'il faut être prudent », insiste le chercheur. Le traitement pourra être dans ce cas adapté, en réduisant au maximum l'exposition aux rayons. Pour les patients à faible risque, il sera plus aisé d'augmenter localement la dose afin d'obtenir un meilleur contrôle de l'évolution du cancer.

De son côté, Nicolas Foray traque la sensibilité individuelle par le biais de la réparation de l'ADN. Pour le chercheur, la radiosensibilité n'est pas pour autant



© FRANÇOIS GUÉNÉ/INSERM

liée au nombre de cassures double brin produites, mais au nombre de cassures double brin non réparées. « Les réactions tissulaires aiguës observées pendant ou après les traitements radio-chimiothérapeutiques anticancéreux touchent environ 10 % des patients et constituent un véritable problème de santé publique. Après une dizaine d'années d'études, nous avons mis en évidence un nouveau mode de réparation active dans les tissus sains qui peut venir seconder le mode de réparation principal. L'étude de la fonctionnalité de ces deux modes permet de prédire alors l'intégralité des cas de radio-chimiosensibilité rencontrés, ce qui n'était pas possible auparavant. Ainsi, nous proposons aujourd'hui des tests prédictifs de ces réactions à partir de prélèvements de peau comme ils sont pratiqués quotidiennement en dermatologie. Dans notre laboratoire, les cellules ainsi prélevées sont soumises au traitement anticancer effectué (ou prévu) et les dommages de l'ADN sont visualisés et quantifiés au sein même des noyaux des cellules par une technique de microscopie par immunofluorescence. Un diagnostic moléculaire et génétique peut être fourni au praticien moins d'un mois après le prélèvement. »

L'espérance donc que les effets néfastes de la radiothérapie, si indispensable à la survie de centaines de milliers de malades, s'estompent à terme. ■ Julie Coquart

Les logiciels permettent de reconstruire en 3D la tumeur ciblée et de calculer la dose nécessaire.

Le polymorphisme nucléotidique

est, en génétique, la variation d'une seule paire de bases du génome, entre individus d'une même espèce.

☛ François Paris : unité 892 Inserm/ Nantes, Centre régional de recherche en cancérologie, Institut de recherche thérapeutique

☛ David Azria : professeur de cancérologie-radiothérapie à la faculté des sciences de Montpellier, Unité 896 Inserm/ Montpellier 1, Institut de recherche en cancérologie de Montpellier

 www.cea.fr