

RECHERCHES ET APPLICATIONS BIOMÉDICALES
AU CENTRE DE RECHERCHES DU CYCLOTRON DE LIÈGE

LE CYCLOTRON MÉDICAL :
UNE NOUVELLE INSTRUMENTATION EN MÉDECINE

J. C. DEPRESSEUX (1), G. MERCHIE (2), P. BARTSCH (3), R. GOUTIER (4)

HISTORIQUE

La conception et la construction du premier cyclotron, il y a quelque cinquante ans à Berkeley (Lawrence, 1929), ont constitué une étape très importante dans l'évolution des sciences nucléaires.

Ce type de machine permet en effet d'accélérer des particules nucléaires chargées, jusqu'à des niveaux énergétiques très élevés, de manière à produire des interactions nucléaires entre ces particules accélérées et les éléments de la cible sur laquelle elles sont projetées.

L'intérêt potentiel des cyclotrons pour la recherche médicale et biologique est rapidement apparu, mais plusieurs facteurs, dont la dimension, la complexité et le coût de ces accélérateurs, en ont longtemps limité l'utilisation au domaine des sciences nucléaires fondamentales. Un premier cyclotron uniquement consacré à des utilisations biomédicales fut cependant installé dès 1955 au Hammersmith Hospital de Londres (Medical Research Council) et fut utilisé en vue d'applications dans les domaines de la physiologie cardio-respiratoire et de la neutronthérapie. Le développement technologique a permis, dans les années soixante, de concevoir des cyclotrons plus compacts, d'installation plus aisée dans le cadre d'une institution médicale.

Dès 1965, la Washington University Medical School de Saint Louis (M. Ter-Pogossian) fut ainsi équipée d'un cyclotron destiné à la seule production de radio-éléments de très courte

période en vue d'applications médicales et cette installation fut suivie d'une efflorescence de travaux d'un intérêt de tout premier ordre.

Ces premières installations ont joué un rôle pilote et ont été suivies par la création dans le monde de plusieurs centres de recherches médicales équipés d'un cyclotron. Le nombre actuel de ces centres est d'une vingtaine et, dans cette voie nouvelle, l'Université de Liège a pris rang très tôt par la création du Centre de Recherches du Cyclotron au Sart Tilman, dont les premiers travaux d'installation ont été entrepris dès 1974. Cette voie a été suivie également par d'autres centres initialement engagés dans des recherches en physique, qui ont partiellement réorienté leurs travaux vers des recherches biomédicales.

LA NOTION DE CYCLOTRON MÉDICAL

L'utilisation, en médecine et en biologie, de cyclotrons compacts d'énergie moyenne, est justifiée par la convergence de trois grands domaines d'applications autour de ce matériel : la production de radio-éléments de courte période, utiles à la recherche et au diagnostic médicaux, l'utilisation de rayonnements corpusculaires en radiologie, et enfin, l'application de ces rayonnements à l'analyse *in vivo* et *in vitro* (fig. 1).

La mise en œuvre de ces applications nombreuses ne peut être réalisée que par le groupement, autour d'un cyclotron, d'un ensemble cohérent d'unités de physique, de chimie et de sciences médicales, équipées de moyens techniques importants et étroitement coordonnés, en vue des applications biomédicales. C'est ainsi que s'est formée la notion de « cyclotron médical », concrétisée par l'installation d'un nombre croissant de centres de recherches conçus selon cette organisation multidisciplinaire.

(1) Chercheur qualifié du FNRS, Maître de Conférences, Université de Liège, Centre de Recherches du Cyclotron.

(2) Chef de Travaux, Maître de Conférences, (3) Spécialiste des Hôpitaux, Université de Liège, Institut de Médecine, Département de Clinique et de Sémiologie médicales (Pr. A. Nizet).

(4) Professeur, Université de Liège, Laboratoire de Biochimie appliquée.

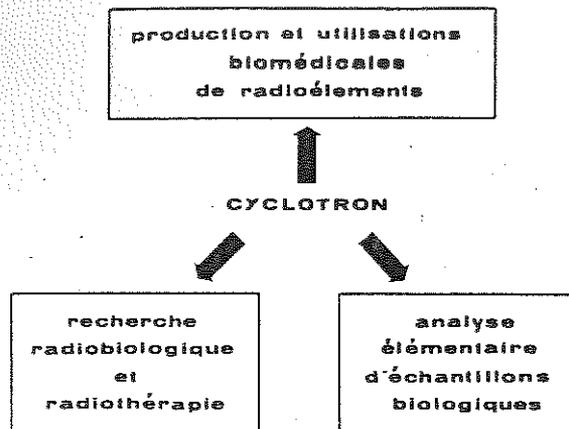


FIG. 1. Les principales applications biomédicales articulées autour d'un cyclotron : la production et l'utilisation de radio-éléments à courte période pour les études par indicateurs, la recherche radiobiologique, la radiothérapie et l'analyse élémentaire.

Intérêt médical des radio-éléments produits par cyclotron

La justification d'un cyclotron pour la fabrication de radio-éléments d'intérêt biomédical est liée à la fois aux conditions de cette production et aux propriétés des isotopes produits.

La moitié des éléments radio-actifs artificiels utilisables en médecine peut être produite par accélérateur, et nombre d'entre eux, parmi les plus intéressants, ne peuvent l'être que par cette méthode. C'est le cas du carbone 11, de l'azote 13 et de l'oxygène 15, les seuls isotopes radio-actifs à courte période, applicables chez l'homme, des trois éléments majeurs de la biosphère.

C'est aussi celui, entre autres, du fer 52 et de l'iode 123.

La production d'un radio-élément par réaction nucléaire de particules chargées accélérées par cyclotron (protons, deutérons, noyaux de ^3He et de ^4He) avec un élément-cible peut se faire à de hauts niveaux d'activité spécifique et en évitant de trop importantes réactions contaminantes. Les conditions d'irradiation (choix de la meilleure réaction, énergie des particules incidentes, état physico-chimique de la cible...) sont en effet beaucoup plus aisées à contrôler dans un cyclotron que dans un réacteur. En

outre, le bombardement par particules chargées produit le plus souvent des radio-éléments d'un nombre atomique différent de celui de l'élément-cible, cette différence d'espèce chimique facilitant la séparation de l'élément-fils.

La possibilité d'utiliser des cibles gazeuses simplifie également les procédures d'extraction et de purification, ce qui est très précieux dans le cas de radio-éléments de très courte période.

Le noyau des isotopes radioactifs produits par cyclotron a pour caractéristique d'avoir un rapport protons/neutrons élevé; cette richesse relative en protons fait qu'ils décroissent, soit par capture électronique (avec émission de photons individuels), soit par émission d'électrons positifs ou positrons (avec émission secondaire de paires de photons opposés, de 511 KeV d'énergie). L'intérêt de ces émetteurs de positrons est que la détection des deux photons d'annihilation peut se faire en coïncidence, dans des conditions très favorables de sensibilité et de résolution géométrique. Elles permettent notamment de reconstruire des images tomographiques de la distribution des indicateurs marqués au moyen de ces radio-éléments.

Enfin, de nombreux radio-éléments produits par cyclotron sont de période courte ou ultra-courte, ce qui est un aspect précieux pour les administrations chez l'homme. Ces périodes vont de quelques heures, ce qui permet l'utilisation à courte distance du lieu de production, jusqu'à quelques secondes, ce qui impose alors une utilisation à proximité immédiate de l'accélérateur. Les périodes ultra-courtes offrent l'avantage important d'être à la base de mesures successives de la distribution d'indicateurs différents chez l'homme, réalisables dans un laps de temps très court, sans interférence d'un examen sur le suivant et avec une dose d'irradiation acceptable.

Les émetteurs de positrons, à période très courte allient en outre les avantages de la tomographie quantitative à l'intérêt de ces épreuves multiples.

La recherche radiobiologique et la radiothérapie

Le cyclotron permet la production de neutrons par bombardement d'une cible de béryllium à l'aide de deutérons accélérés, dont

l'énergie incidente, éventuellement variable, détermine l'énergie des neutrons produits.

Dans les tissus vivants, les neutrons incidents éjectent des protons (les atomes d'hydrogène y représentent 63 % de tous les atomes présents) qui, à leur tour, produiront des ionisations par arrachement d'électrons. Toutefois, par micron de trajet, le nombre de paires d'ions créées est plus élevé pour un neutron que pour un photon de rayonnement électromagnétique (X ou γ) : le TEL (transfert d'énergie linéaire) des neutrons est supérieur à celui des rayons X. A dose égale, c'est-à-dire pour un même nombre total d'ionisations dans un même volume de tissu vivant, les neutrons exerceront un effet biologique plus marqué que les rayons X parce que les ionisations qu'ils provoquent sont moins dispersées et voient, pour cette raison, augmenter leurs chances d'inactiver les processus de réparation cellulaire, qui sont parmi les plus radiosensibles.

C'est précisément cette inactivation (non totale cependant) des phénomènes de réparation — incluant la réparation moléculaire de l'ADN — qui rend compte de certaines différences fondamentales dans les effets biologiques des neutrons, comparés à ceux des rayons X : épaulement court ou nul dans la courbe de survie cellulaire en fonction de la dose; affaiblissement nul ou moins prononcé de l'effet biologique des neutrons par diminution de leur débit ou par fractionnement de l'irradiation; efficacité relative plus élevée des neutrons à faibles doses; dépendance moins grande de l'effet létal des neutrons vis-à-vis de la phase du cycle cellulaire pendant laquelle survient l'irradiation. Le TEL, plus élevé des neutrons est responsable d'un dégagement d'oxygène le long du trajet du neutron à partir des produits de la radiolyse de l'eau, et ce phénomène rend l'effet biologique des neutrons moins tributaire de la pression partielle d'oxygène imposée au système : l'« effet oxygène » est moins prononcé pour les neutrons que pour les rayons X (qui, eux, voient leur efficacité fortement potentiée en présence d'oxygène).

Pour ces différentes raisons, les neutrons rapides pourraient être plus fiables que les rayons X en radiothérapie.

Toutefois, il importe d'approfondir notre connaissance des radiolésions provoquées par

neutrons, tant au niveau moléculaire que cellulaire. Aussi, le programme de recherches radiobiologiques au Cyclotron de Liège prévoit-il l'étude de la radiosensibilité aux neutrons de différentes souches de cellules tumorales en culture, synchronisées ou non (Pr. H. Firket), ainsi que l'étude des deux principaux types de radiolésions classiquement observables :

— les lésions de l'ADN et leur réparation, suivies à l'aide de la technique de centrifugation en gradients alcalins de saccharose;

— les lésions des membranes biologiques, appréciées par le degré de perméabilisation de différentes structures subcellulaires (lysosomes et mitochondries, notamment).

Un grand intérêt se manifeste depuis quelque temps chez les radiobiologistes pour certaines substances (dérivées de nitroimidazole) qui ont la propriété d'augmenter sélectivement la radiosensibilité des tissus hypoxiques (comme le sont la plupart des tissus tumoraux). Ce sont surtout leurs effets après irradiation par rayons X qui ont retenu l'attention jusqu'à présent. Peu d'études ont été consacrées à leurs effets sur des tissus irradiés par des neutrons : ce problème important mérite que nous nous y attachions.

L'analyse par activation et par rayonnement prompt

L'analyse élémentaire est un troisième domaine d'applications biologiques et médicales ouvertes par l'utilisation d'un cyclotron.

Le bombardement d'échantillons par des particules chargées accélérées ou des neutrons est en effet à la base de méthodes d'analyse oligomoléculaire particulièrement utiles pour l'identification et le dosage d'oligoéléments dans les humeurs ou les tissus. Cette analyse peut être conduite selon deux méthodes, soit par activation, soit par étude du rayonnement prompt.

L'analyse par activation consiste en l'irradiation d'un organe ou d'un échantillon par un faisceau de neutrons, de particules chargées ou de photons gamma, suivie de la détection des photons de désintégration ou de désexcitation des noyaux activés dans la cible : l'analyse du spectre et de la période de ces émissions permet une étude de la composition élémentaire de l'échantillon ou de l'organe. Dans le cadre de

l'utilisation d'un cyclotron, cette analyse par activation peut être mise en œuvre soit par neutrons rapides, soit par particules chargées.

La possibilité de bombarder *in vitro* un échantillon mince par des particules chargées accélérées ouvre une autre possibilité d'analyse élémentaire, par l'étude du rayonnement électromagnétique, soit X, soit γ , émis en prompt lors du bombardement. Cette technique en prompt, permise par les accélérateurs de particules chargées, bien que pouvant être moins sensible que les techniques d'activation ci-dessus, offre de multiples avantages, notamment sur le plan de la rapidité et du caractère multiélémentaire du dosage.

LE CENTRE DE RECHERCHES DU CYCLOTRON DE LIÈGE

Dans le cadre même des utilisations médicales, le cyclotron apparaît donc comme un outil particulièrement précieux pouvant répondre aux besoins de la *recherche biologique et médicale* dans de multiples domaines et s'ouvrant dès à présent à des *applications de diagnostic et de thérapeutique*.

Le Centre de Recherches du Cyclotron de Liège a été conçu dans le souci de rassembler autour de cet appareillage à potentialités multiples, un grand nombre d'applications à caractère médical prioritaire.

Le Centre comprend, outre le cyclotron, ses périphériques et ses faisceaux, plusieurs cellules d'irradiation pour la production de radioéléments solides ou gazeux, une cellule de production de neutrons, des laboratoires de radiochimie chaude et tiède, des locaux d'applications humaines et animales, une unité de radiopharmacie et une unité d'hospitalisation.

Un second aspect du développement de ce Centre est la constitution d'équipes de chercheurs de disciplines diverses, comprenant fondamentalistes et médecins, travaillant en étroite collaboration à des méthodologies interdisciplinaires nouvelles.

Une suite d'articles publiés dans cette Revue aura pour but d'informer les praticiens des applications médicales développées au CRC de Liège. Dans un but d'information efficace, cette série sera inaugurée par des travaux plus fondamentaux qui décrivent le cyclotron, présentent les travaux de radiochimie et de physique médicales qui y sont réalisés et introduiront ainsi les exposés ultérieurs d'applications médicales.

*

**

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au D^r J. C. Depresseux, Institut de Médecine, Département de Clinique et de Sémiologie médicales, Hôpital de Bavière, 4020 Liège.